

N° d'ordre NNT : 2017LYSE1194

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
VERSION EXPURGÉE POUR DIFFUSION SUR INTERNET
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale ED160
Electronique, Electrotechnique, Automatique

Spécialité de doctorat : Ingénierie pour le vivant
Discipline : Traitement du signal et de l'Image

Soutenue publiquement le 05/10/2017, par :
Mathilde Anna Ericka Giacalone

Traitement et simulation d'images d'IRM de perfusion pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral

---

Devant le jury composé de :

Allassionière Stéphanie, Professeure, Université Paris Descartes	Examinatrice
Michel Olivier, Professeur, Université Grenoble Alpes	Rapporteur
Ruan Su, Professeure, Université de Rouen	Rapporteure
Rousseau David, Professeur, Université Lyon 1	Directeur de thèse
Grenier Emmanuel, Professeur, ENS-Lyon	Co-directeur de thèse
Frindel Carole, Maître de Conférences, INSA-Lyon	Co-encadrante de thèse
Cho Tae-Hee, PU-PH, Hospices Civils de Lyon	Invité

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. le Professeur Frédéric FLEURY**
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G.RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

RÉSUMÉ

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) – pathologie résultant d'une perturbation de l'apport sanguin dans le cerveau – est un problème de santé publique majeur, représentant la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés. Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'un AVC, il est important de posséder des méthodes efficaces pour l'identification des patients éligibles aux différentes thérapies et pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque associé à ces thérapies. Dans ce contexte, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dynamique de perfusion par contraste de susceptibilité, une modalité d'imagerie utile pour apprécier l'état de la perfusion cérébrale, peut aider à identifier les tissus à risque de s'infarcir. Cependant, l'intégralité de la chaîne de traitement, de l'acquisition à l'analyse et l'interprétation de l'IRM de perfusion demeure complexe et plusieurs limitations restent encore à surmonter. Durant ces travaux de thèse, nous contribuons à l'amélioration de la chaîne de traitement de l'IRM de perfusion, avec comme objectif final, l'obtention d'une meilleure prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'AVC.

Dans une première partie, nous travaillons principalement sur l'étape de déconvolution des signaux temporels, une des étapes clefs à l'amélioration de l'IRM de perfusion. Cette étape consiste en la résolution d'un problème inverse mal-posé, et permet le calcul de paramètres hémodynamiques qui sont des biomarqueurs importants pour la classification de l'état final des tissus dans l'AVC. Afin de comparer de façon objective les performances des différents algorithmes de déconvolution existants et d'en valider des nouveaux, il est nécessaire d'avoir accès à une information sur la vérité terrain après déconvolution. Dans ce but, nous avons développé un simulateur numérique pour l'IRM de perfusion, avec une vérité terrain générée automatiquement. Ce simulateur est utilisé pour démontrer la faisabilité d'une automatisation du réglage des paramètres de régularisation, et établir la robustesse d'un algorithme de déconvolution avec régularisation spatio-temporelle d'introduction récente. Nous proposons également un nouvel algorithme de déconvolution globalement convergent. Enfin, la première partie de ces travaux se termine avec une discussion sur une autre étape de la chaîne de traitement en IRM de perfusion, à savoir, la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques extraites des images déconvoluées.

Dans une seconde partie, nous nous intéressons à la prédiction de l'évolution de l'état des tissus à partir de données d'IRM longitudinales de patients victimes d'un AVC. Nous montrons, dans un premier temps, l'intérêt de modéliser les études sur données d'IRM longitudinales comme un canal de communication, où la théorie de l'information nous procure des outils pour identifier les cartes de paramètres hémodynamiques avec le contenu prédictif le plus important, déterminer l'échelle spatiale d'observation apportant une prédictibilité optimale pour la classification de l'état des tissus ou encore estimer l'impact du bruit dans les études de prédiction. Ensuite, nous montrons la plus-value apportée par l'injection de descripteurs de forme de la lésion à la phase aiguë dans des modèles classiques de régression linéaire pour la prédiction du volume final de la lésion ischémique. Enfin, nous proposons un classificateur de l'état final des tissus basé sur des motifs binaires locaux pour encoder la signature spatio-temporelle des signaux d'IRM de perfusion.

Mots clefs : imagerie médicale, IRM, accident vasculaire cérébral, problème inverse, simulation numérique, apprentissage automatique, théorie de l'information, descripteurs locaux, descripteurs de forme.

ABSTRACT

Stroke – a neurological deficit resulting from blood supply perturbations in the brain – is a major public health issue, representing the third cause of death in industrialized countries. There is a need to improve the identification of patients eligible to the different therapies, as well as the evaluation of the benefit-risk ratio for the patients. In this context, perfusion Dynamic Susceptibility Contrast (DSC)-MRI, a prominent imaging modality for the assessment of cerebral perfusion, can help to identify the tissues at risk of infarction from the benign oligaemia. However, the entire pipeline from the acquisition to the analysis and interpretation of a DSC-MRI remains complex and some limitations are still to be overcome. During this PhD work, we contribute to improving the DSC-MRI processing pipeline with the ultimate objective of ameliorating the prediction of the ischemic lesion evolution in stroke.

In a first part, we primarily work on the step of temporal signal deconvolution, one of the steps key to the improvement of DSC-MRI. This step consists in the resolution of an inverse ill-posed problem and allows the computation of hemodynamic parameters which are important biomarkers for tissue fate classification in stroke. In order to compare objectively the performances of existing deconvolution algorithms and to validate new ones, it is necessary to have access to information on the ground truth after deconvolution. To this end, we developed a numerical simulator of DSC MRI with automatically generated ground truth. This simulator is used to demonstrate the feasability of a full automation of regularization parameters tuning and to establish the robustness of a recent deconvolution algorithm with spatio-temporal regularization. We then propose a new globally convergent deconvolution algorithm. Then, this first part ends with a discussion on another processing step in the DSC-MRI pipeline, the normalisation of the hemodynamic parameters maps extracted from the deconvolved images.

In a second part, we work on the prediction of the evolution of the tissue state from longitudinal MRI data. We first demonstrate the interest of modeling longitudinal MRI studies in stroke as a communication channel where information theory provides useful tools to identify the hemodynamic parameters maps carrying the highest predictive information, determine the spatial observation scales providing the optimal predictivity for tissue classification as well as estimate the impact of noise in prediction studies. We then demonstrate the interest of injecting shape descriptors of the ischemic lesion in acute stage in a linear regression model for the prediction of the final infarct volume. We finally propose a classifier of tissue fate based on local binary pattern for the encoding of the spatio-temporal evolution of the perfusion MRI signals.

Keywords : medical imaging, MRI, stroke, inverse problem, numerical simulation, machine learning, information theory, local feature, shape descriptor.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé grâce au soutien financier du LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) de l'Université de Lyon, dans le cadre du programme "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) de l'État Français, géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Ce travail a été rendu possible grâce à de multiples collaborations et je tiens donc à remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai eu l'opportunité de travailler durant ces travaux de thèse. Pour commencer, j'aimerais remercier mes encadrants, Carole Frindel, David Rousseau et Emmanuel Grenier, pour leur patience, leur disponibilité et leur bienveillance. Également, j'aimerais remercier Lise-Prune Berner, interne en radiologie, et Fabien Chauveau, chargé de recherche au CNRS, pour leur aide précieuse sur les annotations d'images cliniques. J'aimerais remercier Frédéric Cervenansky, ingénieur de recherche et membre de l'équipe info-dev au laboratoire CREATIS, pour son aide lors du déploiement sur VIP de mes différentes productions logicielles ainsi que son travail dans notre projet de mise en place d'une base de données cliniques pour l'accident vasculaire cérébral. J'aimerais aussi remercier Marlène Wiart, HDR au laboratoire Carmen, et Thomas Grenier, maître de conférences à l'INSA de Lyon, qui ont su me conseiller durant cette aventure. J'aimerais chaleureusement remercier Tae-Hee Cho, PU-PH aux Hospices Civils de Lyon, pour l'aide précieuse, sur différents aspects cliniques, qu'il a pris le temps de m'accorder tout au long de ma thèse et ce, malgré son emploi du temps plus que chargé. Je tiens aussi à remercier Marc Robini, maître de conférences à l'INSA de Lyon, pour son aide sur les aspects théoriques en rapport avec les méthodes de déconvolution. J'aimerais remercier Robin Zagala, étudiant en médecine, pour sa contribution sur nos travaux sur les stratégies de normalisation. Je tiens à remercier également Pejman Rasti, doctorant à l'Université de Tartu, pour son expertise sur les motifs binaires locaux, lors de sa visite à CREATIS via un financement de l'école doctorale EEA. Merci également à Pierre Ferrier, Béatrice Rayet et Jean-Baptiste Mourgues ainsi qu'au reste de l'équipe administrative et support de CREATIS et du LabEx PRIMES pour leur assistance et réactivité. Enfin, j'aimerais remercier chaleureusement Su Ruan et Olivier Michel, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de lire et juger mes travaux en qualité de rapporteurs. Je tiens également sincèrement à remercier Stéphanie Allasonnière qui a accepté d'évaluer mes travaux en tant qu'examinatrice.

Ce contrat doctoral m'a donné l'opportunité de découvrir les joies de l'enseignement, que ce soit en formation continue sur le traitement d'images auprès d'employés de Pierre Fabre ou à l'IUT de l'Université Lyon 1 en mathématiques et outils logiciels auprès d'étudiants de première année du département Génie Électrique et Informatique Industrielle. J'aimerais chaleureusement saluer tous les collègues avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Plus particulièrement merci à Bruno Neyran, Florian Bianco, Noëlle Daillot, Caroline Peyratout, Dominique Ligot, Bernard Siaud, Cédric Lacharmoise, Béatrice Deleau, Charles Joubert, Julien Vial, Ali Sari, Edmond Ghrenassia et Norbert Noury.

Plus personnellement, cette thèse n'aurait jamais pu aboutir sans l'aide de ma famille et de mes amis et j'aimerais donc remercier tous mes proches pour leur amour et soutien inconditionnel. Plus particulièrement merci à Marie Fernandez et Alexandre Foncelle pour leurs longues heures d'écoute et d'amitié. Une grande pensée également à mes collègues Yue Zhang, Arnaud Duhamel, Elisa Cuccione, Simon Mure, Hugo Rositi, Eric Van-Reeth, Loriane Weber et Nikolaos Makris pour avoir su me remotiver dans des moments difficiles. Et surtout merci à ma maman, Hélène Desmonts, et à mon fiancé, Cédric Robert pour... TOUT.

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières vi

Liste des tableaux x

Table des figures xiii

Partie I. Introduction 1

I.1 L'accident vasculaire cérébral ischémique 3

I.2 Rôle de l'imagerie par résonance magnétique dans la prise en charge de l'ischémie cérébrale aiguë 6

I.3 Principes et verrous de l'imagerie par résonance magnétique de perfusion 10

I.4 Présentation des différentes contributions 17

Partie II. Traitements des IRM de perfusion 22

II.1 Nouvel outil de simulation pour l'étude d'algorithmes de déconvolution 24

II.1.1 Sources de variabilité en IRM de perfusion 26

II.1.1.1 Topographie des tissus 26

II.1.1.2 Variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques 29

II.1.1.3 Estimation de la fonction d'entrée artérielle utilisée pour la déconvolution . 30

II.1.1.4 Bruit de la chaîne d'acquisition de l'IRM de perfusion 31

II.1.2 Simulateur numérique 36

II.1.2.1 Étape 1 – Simulation de l'image des réponses impulsionnelles 37

II.1.2.2 Étape 2 – Simulation de la fonction d'entrée artérielle 39

II.1.2.3 Étape 3 – Simulation de l'image de concentration en agent de contraste . . . 40

II.2 Vers l'automatisation d'un algorithme de déconvolution 41

II.2.1 Description de l'algorithme de déconvolution 41
II.2.2 Optimisation automatique et non-supervisée des paramètres de régularisation . . . 51
II.2.2.1 Données synthétiques 51
II.2.2.2 La méthode des L-hypersurfaces 52
II.2.2.2.1 Principe de la méthode 52
II.2.2.2.2 Performance de la méthode en application à l'accident vasculaire cérébral 53
II.2.2.3 Automatisation de l'optimisation 55
II.2.2.3.1 Méthode d'automatisation 55
II.2.2.3.2 Performance de la méthode automatique de détection du coin . . . 57
II.2.3 Conclusion 57

II.3 Étude de robustesse d'un algorithme de déconvolution 59
II.3.1 Plan d'expérience pour l'étude de robustesse 59
II.3.2 Résultats 62
II.3.2.1 Robustesse à la variabilité topographique des tissus 62
II.3.2.2 Robustesse à la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques 63
II.3.2.3 Robustesse au bruit dans le système d'acquisition IRM 64
II.3.2.4 Robustesse aux erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle 65
II.3.3 Discussion 67

II.4 Intérêt d'une contrainte de non-négativité 69
II.4.1 Description du nouvel algorithme de déconvolution 69
II.4.2 Évaluation des performances de l'algorithme 70
II.4.3 Conclusion 73

II.5 Impact des stratégies de normalisation en IRM de perfusion pour l'AVC 74
II.5.1 Matériels & Méthodes 75
II.5.1.1 Définition des stratégies de normalisation 75
II.5.1.2 Critères d'évaluation des stratégies de normalisation 77
II.5.1.3 Jeu de données utilisé pour l'évaluation des stratégies de normalisation . . . 78
II.5.2 Résultats 78
II.5.3 Discussion & Conclusion 81

Partie III. Prédictibilité de l'IRM pour l'AVC 83

III.1 Outils de la théorie de l'information pour l'imagerie multi-composante et longitudinale 85
III.1.1 Méthodes 85

III.1.1.1 Modélisation des études biomédicales longitudinales multi-composantes via un canal de communication . . . 85
III.1.1.2 Études longitudinales en imagerie multi-composante pour l'accident vasculaire cérébral . . . 87
III.1.1.2.1 Gain de prédictibilité à intégrer de multiples composantes . . . 89
III.1.1.2.2 Échelle d'observation optimale pour la prédiction tissulaire . . . 89
III.1.1.2.3 Impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction . . . 91
III.1.2 Matériels . . . 94
III.1.2.1 Données cliniques pour la prédiction de l'état des tissus . . . 94
III.1.2.2 Impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction . 95
III.1.3 Résultats . . . 96
III.1.3.1 Gain de prédictibilité à intégrer de multiples composantes . . . 96
III.1.3.2 Échelle d'observation optimale pour la prédiction tissulaire . . . 97
III.1.3.3 Impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction . 98
III.1.4 Discussion . . . 99

III.2 La forme des lésions en phase aiguë, un biomarqueur prédictif du volume lésionnel final 102
III.2.1 Descripteurs de forme quantitatifs . . . 103
III.2.2 Modèles prédictifs . . . 104
III.2.2.1 Données cliniques . . . 105
III.2.2.2 Analyses statistiques . . . 106
III.2.3 Résultats . . . 107
III.2.4 Discussion . . . 109

III.3 Nouveaux descripteurs sur données de perfusion brutes pour la prédiction de la lésion finale 112
III.3.1 Matériels . . . 112
III.3.2 Méthodes . . . 113
III.3.2.1 Encodage de la signature spatio-temporelle locale d'un voxel . . . 113
III.3.2.2 Motifs Binaires Locaux . . . 115
III.3.2.3 Machine à vecteurs de support . . . 116
III.3.3 Résultats . . . 117
III.3.4 Conclusion . . . 119

Partie IV. Conclusions & Perspectives 121

Bibliographie 130

Partie V. Annexes **138**

A Étude de la variabilité de forme des lésions **139**

B Guide d'utilisation des productions logicielles **145**

B.1 Comment accéder au simulateur sous VIP ? 146

B.2 Paramètres d'entrée du simulateur 147

B.2.1 Modèle de forme 147

B.2.2 Fichier des paramètres de simulation 147

B.3 Sorties du simulateur 150

B.4 Comment charger et lancer un exemple sous VIP 150

B.5 Comment déposer/télécharger des données sous VIP 151

B.5.1 Télécharger des données à partir de VIP 152

B.5.2 Déposer des données sur VIP 152

LISTE DES TABLEAUX

II.1.1 Compilation des valeurs trouvées dans la littérature pour les paramètres hémodynamiques CBF, CBV et MTT au sein de tissus sains de la substance grise (SG), de la substance blanche (SB) ou d'un mélange des deux (mixte). Dans le tableau, $\overline{\sigma_{\text{inter}}}$ fait référence à la moyenne des écarts-types inter-patients trouvés dans la littérature tandis que $\overline{\sigma_{\text{intra}}}$ fait référence à la moyenne des écarts-types intra-patients. 30

II.2.1 Critères de qualité proposés à l'étude et basés sur les données spatio-temporelles des réponses impulsionnelles $\boldsymbol{f}$ obtenues post-déconvolution. 48

II.2.2 Critères de qualité proposés à l'étude et basés sur une carte d'un paramètre hémodynamique $\boldsymbol{M}$ extrait post-déconvolution. 48

II.2.3 Jeu de paramètres de régularisation $\Lambda = (\lambda_t, \lambda_s)$ sélectionné en fonction du critère de qualité utilisé. 51

II.2.4 Moyenne ± écart-type de l'indice de performance (%) défini à l'équation II.2.10 obtenu sur 30 réalisations de bruits pour différents modèles de forme. 54

II.3.1 Jeu de paramètres de régularisation optimum $\Lambda_{\mathrm{R}_i} = (\lambda_t, \lambda_s)$ sélectionné pour le modèle de forme R_i dans un contexte de régularisation spatio-temporelle (ST) et dans un contexte de régularisation temporelle simple (T) de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. [38]. 63

II.3.2 Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. [38] pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=6 images de concentration en agent de contraste simulées pour chaque modèle de forme R_i, lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est optimal (Λ_{R_i} pour images simulées avec R_i), ou lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est sous-optimal (Λ_{R_j} pour images simulées avec R_i, avec $j \neq i$). Pour chaque modèle de forme, le pire résultat obtenu dans le contexte de régularisation spatio-temporelle entre les quatre jeux de paramètres de régularisation est systématiquement de meilleure qualité que le meilleur résultat obtenu dans un contexte de régularisation temporelle simple. Ceci est illustré en gris pour le patient R_1 et le critère de qualité nMAE. 63

II.3.3 Quantification de l'impact de la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme R_i. Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation des cartes de paramètres hémodynamiques à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1. 64

II.3.4 Quantification de l'impact du bruit dans le système d'acquisition IRM – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme R_i. Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation de bruit dans le système d'acquisition IRM à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1. 64

II.3.5 Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme R_i avec n=30 différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites sur $y_{\max}$ et $t_{\max}$. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1. 65

II.3.6 Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme R_i avec n=30 différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites uniquement sur $y_{\max}$. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1. 66

II.3.7 Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme R_i avec n=30 différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites uniquement sur $t_{\max}$. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1. 67

II.4.1 Aires sous la courbe ROC obtenues sur le CBF et MTT pour les différents cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution. 73

II.5.1 Écarts-types des aires sous les courbes ROC (σ_{area}) ainsi que mesures de robustesse (δ_{min},δ_{thr} et δ_{ROC}) obtenus pour les différentes stratégies de normalisation en fonction du paramètre hémodynamique analysé (TTP, MTT, CBF ou CBV). 79

III.1.1 Pouvoir prédictif obtenu sur données réelles ± moyenne du pouvoir prédictif du bruit évaluée sur 100 répétitions de bruits. C_n = combinaison optimale à n composantes. N=échelle d'observation pour l'encodage du voisinage de chaque voxel. 98

III.2.1 Analyse par régression linéaire pour l'estimation de $\log(V_f)$ chez les deux groupes de patients. R^2 est le coefficient de détermination. Il correspond au rapport entre la variance expliquée et la variance totale. Il fournit donc une mesure de la qualité de la prédiction. 108

III.3.1 Matrice de confusion moyenne obtenue sur les 100 jeux de test avec le classifieur SVM. 118

III.3.2 Indicateurs de fiabilité des classifieurs SVM obtenus pour les 100 jeux de test. La précision correspond au nombre de voxels qui sont classifiés correctement sur le nombre total de voxels dans le jeu test. La sensibilité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 1 (infarcis), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 1 dans le jeu test. La spécificité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 0 (sains), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 0 dans le jeu test. 118

A.1 Matrice de corrélation entre les différents descripteurs de forme CC, SV, BE et log(V). . . 140

A.2 Valeurs des descripteurs de forme prises par les quatre lésions représentantes de chaque cluster (L1, L2, L3 et L4) ainsi que la lésion "aberrante" (L0). 143

TABLE DES FIGURES

I.1.1 Quelques chiffres sur l'accident vasculaire cérébral en France. *Illustration reproduite de www.franceinter.fr/emissions/la-tete-au-carre/la-tete-au-carre-11-fevrier-2016* 3

I.1.2 Deux catégories d'accidents vasculaires cérébraux, les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques. *Illustration reproduite de www.coeuretavc.ca/avc/questce-quun-avc* 4

I.1.3 Illustration schématique du processus nécrotique dans l'accident vasculaire cérébral. *Illustration reproduite de emiliegillet.fr/dossier-les-avc-accidents-vasculaires-cerebraux-frm145* 5

I.2.1 Imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion de trois patients atteints d'un AVC. Sur chaque coupe, les tissus ischémiques sont visibles en hyper-signal (mis en évidence par une flèche rouge). 7

I.2.2 Imagerie par résonance magnétique pondérée en T2* de trois patients atteints d'un AVC. Sur chaque coupe, les tissus hémorragiques sont visibles en hypo-signal (mis en évidence par une flèche rouge). 7

I.2.3 (Gauche) Angiographie IRM par temps de vol sur sujet sain avec : 1. Artère cérébrale moyenne droite (segment M4), 2. Artère cérébrale moyenne droite (segment M3), 3. Artère cérébrale moyenne droite (segment M2), 4. Artère cérébrale moyenne droite (segment M1), 5. Artère carotide interne gauche, 6. Artère cérébrale moyenne gauche, 7. Tronc basilaire, 8. Artère cérébrale postérieure. (Droite) Angiographie IRM par temps de vol sur patient atteint d'un AVC avec une occlusion de l'artère cérébrale moyenne gauche. . . . 8

I.2.4 Imagerie par résonance magnétique FLAIR de trois patients atteints d'un AVC. Sur chaque coupe, les tissus lésés sont visibles en hyper-signal (mis en évidence par une flèche rouge). 8

I.3.1 Imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion. 11

I.3.2 Calcul des courbes de concentration en agent de contraste (unité arbitraire) à partir de l'imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion. 11

I.3.3 Calcul des paramètres d'intérêt clinique par approches semi-quantitative (AT, rTTP, TTP, FWHM et moment d'ordre 1) et quantitative (CBF, CBV, MTT, TMAX). 12

I.3.4 Analogie de l'IRM de perfusion quantitative avec la caractérisation d'un système linéaire et invariant par sa fonction de transfert. 14

II.0.1 39 étapes limitantes pour la quantification par IRM de perfusion identifiées par Willats et al. [140]. 23

II.1.1 Figure reproduite du papier de Kudo et al. [75] illustrant leur fantôme numérique pour l'évaluation de la robustesse d'algorithmes de déconvolution. 25

II.1.2 Répartition des tissus en substance blanche et substance grise dans un cerveau en fonction de la coupe axiale considérée. 26

II.1.3 Visualisation 3D des lésions du groupe 1, lésions plutôt grosses et fragmentées. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe. 27

II.1.4 Visualisation 3D des lésions du groupe 2, lésions plutôt moyennes et éclatées. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe. 28

II.1.5 Visualisation 3D des lésions du groupe 3, lésions plutôt petites et compactes. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe. 28

II.1.6 Visualisation 3D des lésions du groupe 4, lésions plutôt grosses et compactes. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe. 28

II.1.7 Représentation des différentes fonctions d'entrées artérielles (AIF) obtenues après 10 estimations manuelles par un même opérateur pour un patient donné. 31

II.1.8 Origine de la distribution log-ricienne des signaux de concentration. 33

II.1.9 Approximation en fonction du RSB de la variation relative du biais introduit par un bruit ricien sur le signal IRM de perfusion entre la valeur du biais introduit au niveau du signal avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste et la valeur du biais introduit au niveau du pic du signal, lorsque la concentration en agent de contraste est à son maximum. 34

II.1.10 Troisième et quatrième moments d'une variable aléatoire log-ricienne en fonction du rapport signal sur bruit en dB (RSB). 36

II.1.11 Chaîne de simulation pour notre simulateur d'image de concentration en IRM de perfusion. 37

II.1.12 Formes des réponses impulsionnelles obtenues en fonction du modèle de micro-circulation. De gauche à droite : le modèle porte, le modèle triangulaire et le modèle exponentiel. . . 38

II.1.13 Illustration, dans le cas où 3 classes de tissus sont présentes, des 12 (4x3) paramètres nécessaires à décrire la distribution d'un paramètre hémodynamique (ici le CBF). 39

II.1.14 Illustration du modèle de bruit pour l'AIF proposé dans notre simulateur. Les courbes en couleur représentent 100 AIF bruitées, la courbe noire l'AIF non bruitée. 40

II.2.1 Illustration du comportement de la fonction $\frac{\psi'(u)}{u} = \frac{1}{\sqrt{u^2+\delta^2}}$ pour différentes valeurs de δ. 47

II.2.2 Modèle de forme simple utilisé pour l'étude de l'impact du critère de qualité sur le jeu de paramètres de régularisation sélectionné. En blanc les tissus ischémiés, en gris les tissus sains et en noir les voxels de fond. 49

II.2.3 Paysages énergétiques obtenus pour les critères de qualité RMSE$_{\boldsymbol{CBV}}$ (à gauche) et RMSE$_{\boldsymbol{f}}$ (à droite). 50

II.2.4 Illustration de l'aspect des courbes déconvoluées (en rouge) obtenues en fonction du critère de qualité utilisé pour l'optimisation des paramètres de régularisation (MAE$_{\boldsymbol{CBF}}$ en haut et RMSE$_{\boldsymbol{f}}$ en bas). À gauche, 100 courbes obtenues dans les tissus sains et à droite 100 courbes obtenues dans les tissus ischémiés. En noir, la vraie courbe de réponse impulsionnelle simulée. 50

II.2.5 Modèles de forme 2D utilisés pour les simulations : en gris, les tissus sains ; en blanc, les tissus ischémiés. 52

II.2.6 Vue générale de l'hypersurface et zoom de la région autour du coin du coude. L'étoile correspond au jeu de paramètres optimum, le cercle au coin sélectionné manuellement ('le vrai coin') et le diamant au coin détectée de façon automatique par la méthode proposée ici. 53

II.2.7 Illustration de l'étape 1 de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Les points en blanc correspondent aux points dans les régions les plus sur- et sous-régularisées. Les points en rouge, sous le plan gris $\mathscr{P}$, correspondent à l'ensemble des points candidats pour le coin. 55

II.2.8 Illustration de l'étape 2.a et 2.b de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. 56

II.2.9 Illustration de l'étape 2.c et 2.d de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. 57

II.2.10 Pourcentage d'erreur $100 * \left(\widehat{\mathrm{CBF}_v} - \mathrm{CBF}_v\right) / \mathrm{CBF}_v$ sur les valeurs du CBF obtenues après déconvolution (a) lorsque le jeu de paramètres de régularisation optimum est utilisé, (b) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au vrai coin de la L-hypersurface est utilisé et (c) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au coin détecté automatiquement est utilisé. (d) montre les résultats obtenus avec l'algorithme de déconvolution de Tikhonov – algorithme de référence qui inclut uniquement un terme de régularisation temporelle – lorsque le paramètre de régularisation optimum est utilisé. 58

II.3.1 Modèles de forme utilisés pour l'étude de robustesse. En rouge foncé, les tissus blancs sains ; en rouge clair, le tissus gris sains ; en noir, les tissus dans la zone de nécrose. . . . 61

II.3.2 Impact d'erreurs d'estimation sur $y_{\max}$ (en haut) ou sur $t_{\max}$ (en bas) sur les performances de l'algorithme de déconvolution, telles que quantifiées par le nMAE (à gauche) ou le nRMSE (à droite). Au total, les résultats des déconvolutions de 120 simulations (30 par modèle de forme) sont affichés. 66

II.4.1 Courbes ROC obtenues pour le patient 1 sur les cartes du CBF (à gauche) et du MTT (à droite) avec les différents cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution (T), (T+NNC), (ST) et (ST+NNC). 72

II.4.2 Illustration de la qualité de la prédiction de la lésion finale par seuillage simple de la carte hémodynamique du MTT pour le patient 1 en fonction du cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution. En vert, les vrais positifs, en rouge les faux négatifs, en magenta les faux positifs et en blanc les vrais négatifs. 72

II.4.3 Illustration des courbes de réponses impulsionnelles obtenues avec les différents cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution (T), (T+NNC), (ST) et (ST+NNC). 73

II.5.1 Cartes de paramètres hémodynamiques pour deux patients ayant subi un accident vasculaire cérébral (un patient par ligne). CBF et CBV sont exprimés en unités arbitraires et MTT et TTP en secondes. On peut observer que les gammes de valeurs ne sont pas les mêmes entre les deux patients. 74

II.5.2 Trois propositions de type de région d'intérêt pour la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques (V, RS et SS). 76

II.5.3 Trois sous-propositions pour les types de voxels composant la région d'intérêt utilisée pour la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques (WH, WM et DIFF). . 76

II.5.4 Processus de segmentation de la substance blanche et grise du cerveau. 78

II.5.5 Variabilité des courbes ROC pour la normalisation de type SS avec un sous-type DIFF (région miroir de la lésion en diffusion) ou WM (substance blanche). Les zones ombrées représentent la gamme des courbes ROC obtenues pour 13 patients. 80

III.1.1 Paradigme de Shannon pour les études biomédicales longitudinales en imagerie multi-composante. Le processus d'imagerie n'est pas déterministe, l'entrée et la sortie sont perturbées par du bruit. 86

III.1.2 Illustration d'un masque binaire d'un œdème cytotoxique (c) segmenté à partir d'une image en diffusion d'un patient en phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral (a). (b) montre la superposition de la zone affectée sur l'image en diffusion utilisée pour la segmentation. 87

III.1.3 Évolution des labels des voxels d'une composante d'image en fonction de l'échelle d'observation N du voisinage pour l'encodage. 90

III.1.4 Procédure d'analyse pour l'évaluation du gain à prendre en compte une information sur l'environnement local de chaque voxel lors des études de prédiction pour l'AVC. L'étude du gain de prédictibilité à intégrer une nouvelle composante (présentée à la section III.1.1.2.1) correspond au cas particulier où l'échelle d'observation N est égale à 1 et où les composantes encodées sont donc les mêmes que les composantes binaires initiales. 90

III.1.5 Segmentation d'une image d'IRM en diffusion (a) par trois experts différents (b+c+d). . 91

III.1.6 Pseudo-algorithme pour l'introduction d'un bruit de segmentation sur le masque de segmentation de référence M dans un support spatial délimité par le masque $\mathscr{C}$. Le masque de segmentation bruité est donné par le masque X. L'algorithme dépend de deux paramètres δ et α qui contrôlent la répartition spatiale des erreurs de segmentation. . . 92
III.1.7 Illustration à partir du masque montré à l'image de gauche, des notions de contour intérieur (en rouge sur l'image du milieu), contour extérieur (en bleu sur l'image du milieu) et du domaine sujet à modifications (en rose sur l'image de droite) pour $\delta = 5$. . 93
III.1.8 Illustration des simulations pouvant être obtenues avec l'algorithme proposé à la figure III.1.6. Ici nous montrons quatre masques de segmentation bruités générés à partir du masque de référence initial montré au (b) de la figure III.1.5. 94
III.1.9 Histogramme des facteurs de susceptibilité des masques des lésions finales sur une cohorte de 42 patients ; avec, en rouge, les lignes correspondant (de gauche à droite) à la position des premier, deuxième et troisième quartiles. 96
III.1.10Évolution du pouvoir prédictif lorsque le nombre de composantes en entrée du canal de communication est augmenté. 97
III.1.11Évolution du pouvoir prédictif obtenu en fonction de la proportion d'erreur introduite (à gauche) ou du taux d'erreur correspondant (à droite) pour les masques avec un facteur de susceptibilité représentatif du premier quartile en rouge (M_{Q1}), du second quartile en orange (M_{Q2}) et du troisième quartile en violet (M_{Q3}). Les points correspondent aux valeurs moyennes, les lignes aux valeurs médianes et les pointillés aux valeurs des premier et troisième quartiles obtenues sur 30 réalisations de bruit indépendantes pour chaque valeur de proportion d'erreur testée. 99

III.2.1 Représentation tri-dimensionnelle illustrant différents types de forme de lésion ischémique en diffusion pouvant être observés à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral. 102
III.2.2 Descripteurs de forme quantitatifs (SV, BE, CC, Ss et FD) obtenus pour trois lésions différentes. 104
III.2.3 Valeurs observées en fonction des valeurs prédites du logarithme décimal du volume lésionnel final $\log(V_f)$ pour les deux groupes de patients avec le modèle prenant uniquement l'information volumique de la lésion en diffusion en compte ($\circ$) ou avec le modèle combinant information volumique et information de forme ($\bullet$). Les lignes noires continues et en pointillés correspondent aux droites de régression pour les modèles $\log(V_f) \sim \log(V_i) + BE$ et $\log(V_f) \sim \log(V_i)$ respectivement. La ligne continue grise correspond à la droite d'équation y=x. 109
III.2.4 Relation entre forme de lésion et reperfusion précoce : boîte à moustache du descripteur de forme BE en fonction du niveau de reperfusion (1 pour présence de reperfusion précoce, 0 sinon) dans les groupes 1 et 2 respectivement. Les groupes 1 et 2 comprennent respectivement $n = 5$ et $n = 14$ patients présentant une reperfusion précoce. 110

III.3.1 Illustration de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion. La région avec un comportement anormal en perfusion est mise en évidence par le cercle rouge. 113
III.3.2 Méthode d'encodage sous forme d'imagette de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion. 114
III.3.3 Illustration des profils types des imagettes de type I_1, I_3 et I_5 (de haut en bas) pour les tissus sains (à gauche) et pour les tissus situés dans la lésion finale (à droite). 115
III.3.4 Illustration d'imagettes I_1 de tissus infarcis qui ont été incorrectement classifiés comme tissus sains (faux négatifs). 118
III.3.5 Illustration d'imagettes I_1 de tissus sains qui ont été incorrectement classifiés comme tissus infarcis (faux positifs). 118
III.3.6 Vue globale de l'approche de classification proposée. 119

A.1 Dendrogramme résultant de la classification ascendante hiérarchique de l'ensemble des données avec une mesure de similarité de type MIN (single). 141
A.2 Graphe des distances obtenu au cours de la classification ascendante hiérarchique avec une définition de la proximité entre clusters de type MAX (ou complete link). 142
A.3 Nuage de points permettant de visualiser les valeurs des descripteurs de forme prises par chaque point de chaque cluster (cluster 1 en rouge, cluster 2 en bleu foncé, cluster 3 en orange et cluster 4 en cyan). 144
A.4 Visualisation 3D des quatre lésions représentantes de chaque cluster (L1, L2, L3 et L4) ainsi que de la lésion "aberrante" (L0). *Les lésions ne sont pas à la même échelle.* 144

B.1 Codes QR conduisant à une vidéo tutorielle d'utilisation sous VIP de notre simulateur pour la validation d'algorithme de déconvolution (à gauche) et de notre nouvel algorithme de déconvolution (à droite). 145

PARTIE I

INTRODUCTION

L'objectif de la première partie de ce manuscrit est simplement d'introduire le contexte applicatif de ces travaux de thèse. Nous introduisons tout d'abord la problématique médicale ayant motivé nos travaux, puis rentrons progressivement dans certains détails plus techniques afin d'introduire les points de recherche particuliers qui font l'objet de nos travaux. Enfin, un aperçu global des différentes contributions originales de la thèse est présenté.

CHAPITRE 1

L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL ISCHÉMIQUE

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie fréquente et grave provoquée par l'arrêt brutal d'une partie de la circulation sanguine à l'intérieur du cerveau. En France, l'incidence annuelle est de 100 000 à 145 000 AVC par an, avec 15 à 20% de décès au terme du premier mois et 75% des patients survivants avec des séquelles ~~(voir figure I.1.1)~~. Au niveau mondial, l'AVC constitue la première cause non-traumatique de handicap acquis chez l'adulte et se place parmi les premières causes de mortalité. L'AVC est non seulement une pathologie aiguë, nécessitant une prise en charge en extrême urgence, mais aussi une maladie chronique, en ce sens qu'il provoque souvent des séquelles invalidantes nécessitant un suivi du patient sur une longue période. Avec un AVC survenant toutes les 5 secondes dans le monde, résultant en près de 15 millions de cas d'AVC chaque année, cette pathologie constitue donc indéniablement une priorité de santé publique.

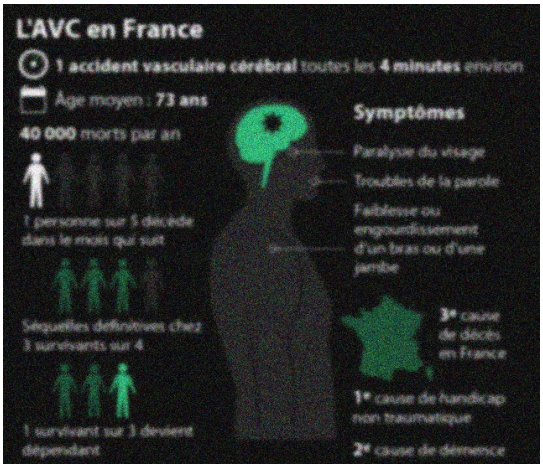


FIGURE I.1.1 – ~~Quelques chiffres sur l'accident vasculaire cérébral en France.~~ *~~Illustration reproduite de www.franceinter.fr/emissions/la-tete-au-carre/la-tete-au-carre-11-fevrier-2016~~*

Les accidents vasculaires cérébraux se séparent en deux catégories principales, les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques ~~(voir figure I.1.2)~~. Le plus courant, l'AVC ischémique qui représente environ 80% des cas d'AVC, est causé par l'obstruction d'une artère cérébrale par un caillot sanguin. L'apport en sang est alors réduit et les cellules du cerveau en aval de ce vaisseau, qui ont besoin pour survivre d'un apport constant en oxygène et en nutriments, commencent à se détériorer puis à mourir.

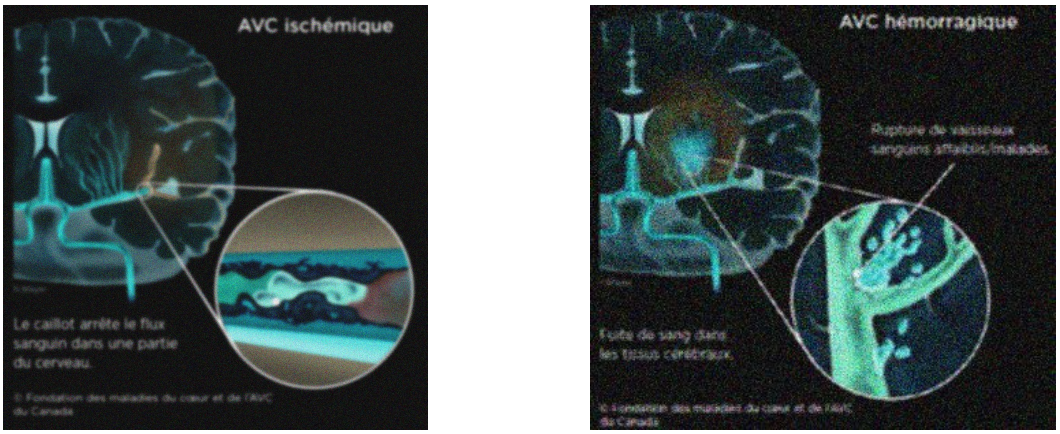


FIGURE I.1.2 – ~~Deux catégories d'accidents vasculaires cérébraux, les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques.~~ *~~Illustration reproduite de www.coeuretavc.ca/avc/questce-quun-avc~~*

Plus la diminution de l'apport sanguin sera sévère et longue et plus le nombre de neurones qui mourront sera important, une interruption complète du flux sanguin conduisant à des séquelles irréversibles en seulement quelques minutes [117]. Dans un premier temps, lorsque la diminution du flux sanguin n'est pas trop sévère, les neurones se replient dans un état dysfonctionnel mais viable. L'activité "cérébrale" de ces neurones s'arrête peu à peu (neurone électriquement silencieux), ce qui correspond au déclenchement des symptômes de l'AVC chez les patients, mais les activités cellulaires essentielles à l'intégrité des cellules neuronales continuent de fonctionner correctement. Dans un deuxième temps, si le flux sanguin continue de chuter, les activités cellulaires essentielles vont elles aussi commencer à faillir. La cellule va alors entamer des changements morphologiques qui, une fois un certain stade dépassé, conduiront à la mort inévitable de la cellule, qu'un flux sanguin correct soit restauré ou non. Les traitements de l'AVC ischémique en phase aiguë sont basés sur le principe que certains tissus, situés dans une zone appelée zone de pénombre, sont dans un état ischémié mais réversible et peuvent donc être sauvés de la nécrose si la circulation sanguine est restaurée rapidement ~~(voir figure I.1.3)~~. À l'heure actuelle, les traitements utilisés en phase aiguë sont la thrombolyse (dissolution du caillot sanguin par injection d'agents thrombolytiques) et/ou la thrombectomie (ablation du caillot sanguin) [88]. Cependant, ces deux traitements comportent des risques importants et sont contre-indiqués dans les cas d'AVC hémorragiques. L'AVC constitue ainsi une urgence diagnostique et thérapeutique et l'évaluation rapide et efficace du rapport bénéfice/risque d'un traitement représente un des enjeux majeurs de la prise en charge des patients.

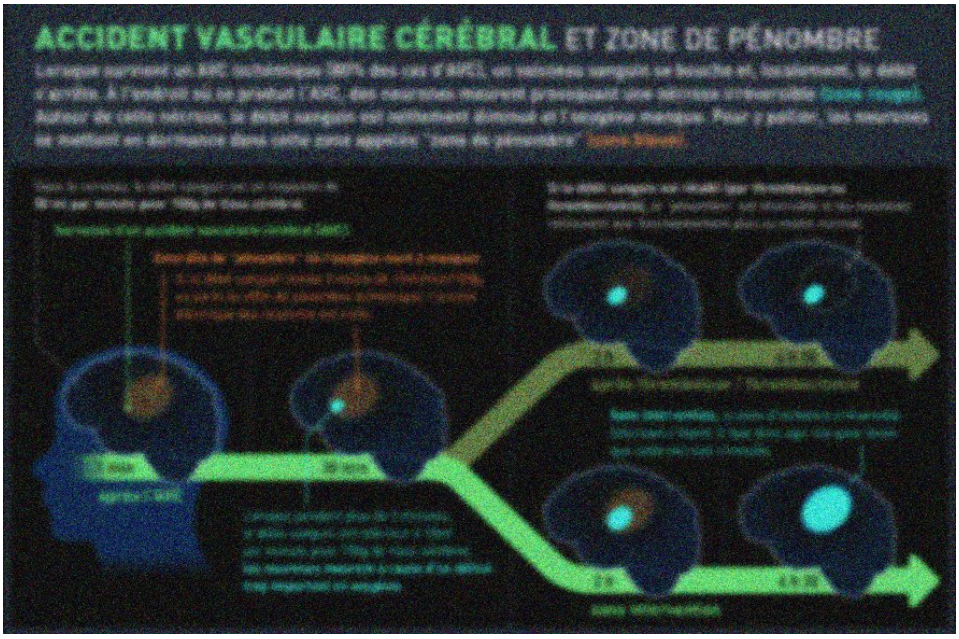


FIGURE I.1.3 – ~~Illustration schématique du processus nécrotique dans l'accident vasculaire cérébral.~~
~~Illustration reproduite de emiliegillet.fr/dossier-les-avc-accidents-vasculaires-cerebraux-frm145~~

Face à cette situation médicale d'urgence, l'imagerie prend une place centrale dans l'aide au diagnostic et à la prise de décision. Elle permet de confirmer le diagnostic de l'AVC ainsi que d'en déterminer la nature (ischémique/hémorragique). Dans le cas d'un AVC ischémique, elle permet également d'identifier la lésion ischémique, d'évaluer le risque de transformation hémorragique et d'apprécier l'étendue des tissus pouvant potentiellement être sauvés de la nécrose sous réserve d'une reperfusion efficace. Plusieurs modalités d'imagerie présentent un intérêt pour l'AVC, notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie scanner et l'imagerie tomographique par émission de positons.

C'est dans ce contexte clinique que nous positionnons nos travaux de thèse. Centrés sur le traitement et l'analyse d'images médicales pour l'accident vasculaire cérébral ischémique, nos travaux se concentrent essentiellement sur l'étude des modalités d'imagerie par résonance magnétique. Dans le chapitre suivant, nous présentons de façon succincte les différentes modalités d'IRM d'intérêt pour l'accident vasculaire cérébral.

CHAPITRE 2

RÔLE DE L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ISCHÉMIE CÉRÉBRALE AIGUË

Le bilan en urgence par IRM apporte des éléments essentiels pour le diagnostic de l'accident vasculaire cérébral [33]. En 2009, dans son rapport sur les pratiques hospitalières pour la prise en charge précoce de l'AVC, la Haute Autorité de Santé [57] a d'ailleurs indiqué concernant les pratiques d'imagerie cérébrale et vasculaire que *"L'IRM est l'examen le plus performant pour montrer précocement des signes d'ischémie récente, et elle visualise l'hémorragie intracrânienne. Il convient de la réaliser de façon privilégiée"*. En routine clinique, lorsque l'IRM a pu être privilégiée, les protocoles d'imagerie contiennent généralement une IRM pondérée en diffusion (Diffusion-Weighted Imaging, DWI), une IRM pondérée en T2* et une angiographie par temps de vol (Time-Of-Flight, TOF). En plus de ces séquences réalisées de façon pratiquement systématique, les cliniciens peuvent également demander une IRM FLAIR (du terme anglais Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery) ou une IRM pondérée en perfusion (Perfusion-Weighted Imaging, PWI). Lors d'études prospectives pour l'étude de la pathologie de l'AVC ischémique, une IRM pondérée en T1, pondération dite "anatomique", est aussi souvent acquise car elle permet de distinguer la substance blanche de la substance grise, deux substances avec des différences de vulnérabilité à l'ischémie.

L'IRM pondérée en diffusion permet d'évaluer l'étendue des tissus ischémiques dès les premières minutes d'ischémie (voir figure I.2.1). Lorsque l'apport en oxygène au tissu cérébral devient insuffisant, les pompes ioniques sodium-potassium des cellules atteintes s'arrêtent de fonctionner. Ceci produit un déséquilibre ionique qui conduit à une entrée d'eau dans la cellule, l'eau passe donc du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Les cellules ischémiques gonflent : on parle d'œdème cytotoxique. L'eau dans le milieu intracellulaire ne peut pas diffuser aussi facilement que dans le milieu extracellulaire car de nombreux organites et macromolécules encombrent l'intérieur

de la cellule. L'imagerie par résonance magnétique de diffusion permet de visualiser la diffusion des molécules d'eau et ainsi de détecter l'œdème cytotoxique [96]. Sur les images pondérées en diffusion, plus la diffusion de l'eau est grande et plus l'atténuation du signal sera importante. Sur les images pondérées en diffusion, l'œdème cytotoxique sera donc visible en hypersignal étant donné qu'au niveau de celui-ci la diffusion des molécules d'eau est réduite. En routine clinique, l'imagerie par résonance magnétique de diffusion est une des modalités les plus utiles pour le diagnostic de l'AVC en phase aiguë et le pronostic des patients dans les 12 heures qui suivent le déclenchement des symptômes.

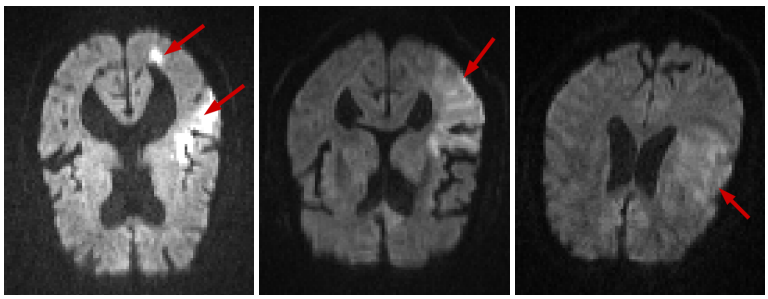


FIGURE I.2.1 – Imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion de trois patients atteints d'un AVC. Sur chaque coupe, les tissus ischémiques sont visibles en hyper-signal (mis en évidence par une flèche rouge).

L'IRM pondérée en T2* est une séquence sensible à la présence de certains produits de dégradation de l'hémoglobine qui apparaissent durant le processus de formation d'un hématome. Ces substances entraînent des perturbations locales du champ magnétique à l'origine d'une perte de signal, et les lésions hémorragiques vont ainsi apparaitre en franc hypo-signal sur une IRM pondérée en T2* (voir figure I.2.2). Cette séquence constitue le principal diagnostic différentiel en AVC, car le traitement par thrombolyse est proscrit dans le cas d'un AVC hémorragique.

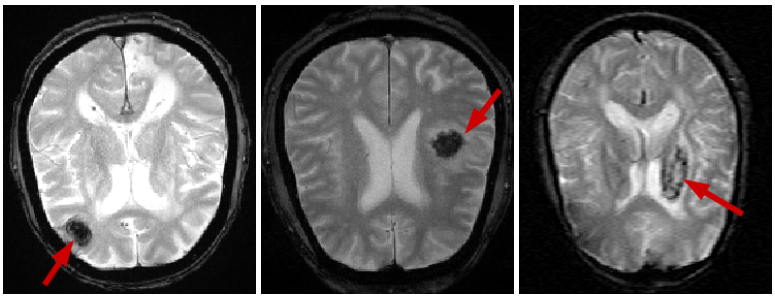


FIGURE I.2.2 – Imagerie par résonance magnétique pondérée en T2* de trois patients atteints d'un AVC. Sur chaque coupe, les tissus hémorragiques sont visibles en hypo-signal (mis en évidence par une flèche rouge).

L'angiographie IRM par temps de vol permet de voir, sans injecter de produit de contraste, le flux circulant et donc la lumière des principales artères intracrâniennes (voir figure I.2.3). Cette modalité permet ainsi l'évaluation rapide de l'occlusion artérielle et du territoire vasculaire atteint.

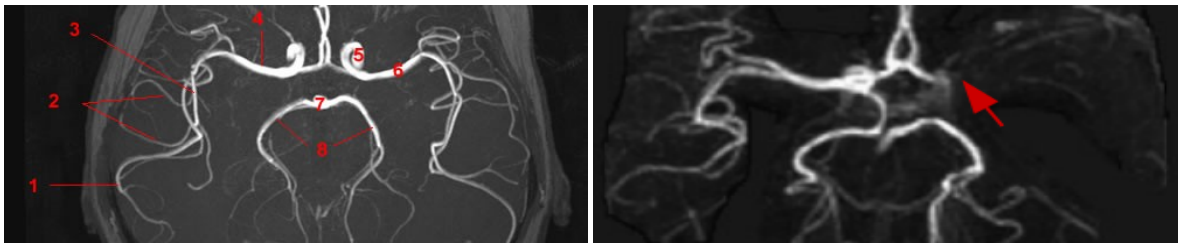


FIGURE I.2.3 – (Gauche) Angiographie IRM par temps de vol sur sujet sain avec : 1. Artère cérébrale moyenne droite (segment M4), 2. Artère cérébrale moyenne droite (segment M3), 3. Artère cérébrale moyenne droite (segment M2), 4. Artère cérébrale moyenne droite (segment M1), 5. Artère carotide interne gauche, 6. Artère cérébrale moyenne gauche, 7. Tronc basilaire, 8. Artère cérébrale postérieure. (Droite) Angiographie IRM par temps de vol sur patient atteint d'un AVC avec une occlusion de l'artère cérébrale moyenne gauche.

L'IRM FLAIR, qui correspond à une séquence T2 où le signal provenant du liquide céphalo-rachidien est atténué, permet la détection des lésions relativement anciennes du parenchyme cérébral. À la phase aiguë, la séquence FLAIR permet de dater les AVC dont l'horaire de début est inconnu. Au bout de quelques heures, on commence à "voir" la lésion sous forme d'un hyper-signal, et l'existence d'une lésion visible en diffusion, mais sans anomalie en FLAIR, est en faveur d'une lésion datant de moins de 4h30. À la phase chronique, cette modalité est utilisée pour le suivi du patient et l'évaluation du volume final de la lésion ischémique, généralement déterminé sur une IRM réalisée à un mois de l'épisode aigu.

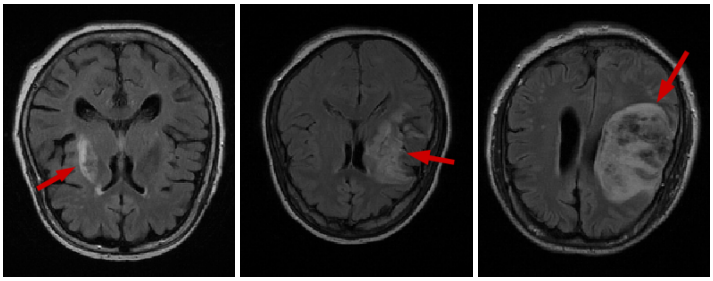


FIGURE I.2.4 – Imagerie par résonance magnétique FLAIR de trois patients atteints d'un AVC. Sur chaque coupe, les tissus lésés sont visibles en hyper-signal (mis en évidence par une flèche rouge).

L'IRM pondérée en perfusion est actuellement une des techniques les plus utilisées dans le cadre de la prise en charge d'un AVC ischémique pour l'estimation de paramètres hémodynamiques (i.e. : caractéristiques des propriétés physiques de la circulation sanguine) qui renseignent sur l'état de la micro-circulation dans les tissus. Ces paramètres hémodynamiques sont utilisés pour tenter

d'estimer l'étendue de la zone de pénombre. En théorie, l'examen d'imagerie de référence pour l'évaluation de la pénombre est la Tomographie par Émission de Positons (TEP). L'imagerie TEP permet de mesurer de façon quantitative le flux cérébral sanguin ainsi que les taux de consommation d'oxygène et de glucose. Plusieurs études pré-cliniques sur animaux ont montré que les différents évènements menant à la mort cellulaire se produisent à des niveaux de flux spécifiques. Ces résultats ont conduit à l'hypothèse qu'il devait exister de tels seuils caractéristiques chez l'homme [136]. Des études pilotes utilisant l'imagerie TEP ont été menées sur un faible nombre de patients et semblent confirmer cette hypothèse. Ces études ont encouragé l'idée qu'avoir accès à des mesures quantitatives sur le flux sanguin et le métabolisme cérébral permettrait de distinguer entre centre lésionnel irréversiblement infarci, pénombre cérébrale et oligémie bénigne. Cela permettrait de déterminer le volume des tissus dans un état réversible et ainsi de guider les décisions thérapeutiques pour les traitements existants, ou de servir comme critère d'inclusion dans les tests cliniques pour de nouvelles thérapies. Malheureusement, la modalité d'imagerie TEP est irradiante, coûteuse en temps et rarement disponible, la rendant peu adaptée au diagnostic clinique pour l'AVC à grande échelle. En pratique clinique, l'imagerie par résonance magnétique de perfusion, qui est bien plus largement répandue, est utilisée pour la détection des tissus à risque (estimation de la pénombre) par détection des zones d'hypoperfusion. Cette modalité est cependant uniquement semi-quantitative et nécessite de nombreux post-traitements avant extraction des informations hémodynamiques d'intérêt clinique.

Dans ces travaux, nous nous intéressons à la valeur prédictive des modalités d'IRM pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'AVC, prédiction qui peut aider à l'estimation du rapport bénéfice/risque pour le patient et donc ainsi éclairer la décision thérapeutique. Plus particulièrement, nous nous focalisons principalement sur l'étude de l'imagerie par résonance magnétique de perfusion. Dans le prochain chapitre, nous décrivons plus longuement les principes de cette modalité et explicitons les différents verrous rencontrés.

CHAPITRE 3

PRINCIPES ET VERROUS DE L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DE PERFUSION

Il existe trois techniques principales d'imagerie par résonance magnétique de perfusion [66] : i) l'imagerie dynamique de perfusion par contraste de susceptibilité (DSC-MRI), ii) l'imagerie dynamique de perfusion pondérée T1 (DCE-MRI) et iii) l'imagerie de perfusion par marquage de spins (ASL). Parmi ces techniques, les techniques DSC-MRI et DCE-MRI sont invasives car elles exigent l'injection d'un agent exogène, mais elles apportent une meilleure sensibilité et résolution spatiale et sont par conséquent plus largement utilisées en clinique. Parmi ces deux techniques invasives, l'imagerie DSC-MRI est essentiellement utilisée pour l'imagerie cérébrale. Avec l'avantage de nécessiter un temps d'acquisition bien plus court ($<$ 2min) que l'imagerie DCE-MRI ($\approx$ 5 à 6 min), la DSC-MRI est devenue la technique de perfusion la plus populaire pour l'étude de la pathologie de l'accident vasculaire cérébral. Nous nous concentrons donc sur cette technique dans tous les travaux présentés dans ce manuscrit et utiliserons le terme générique d'imagerie de perfusion (ou PWI) dans la suite de ce manuscrit pour référer à l'imagerie de perfusion par résonance magnétique de type DSC-MRI.

Une image DSC-MRI correspond à une série temporelle d'images de résonance magnétique pondérée en T2* dont l'acquisition est synchronisée avec l'injection intra-vasculaire en bolus d'un agent de contraste paramagnétique. Le signal en résonance magnétique dans chaque voxel est enregistré avant, pendant et après le premier passage de l'agent de contraste dans le flux sanguin. La présence de l'agent de contraste va causer une diminution du signal mesuré par rapport à sa valeur de référence avant l'arrivée du bolus, diminution qui sera liée à la concentration en agent de contraste (voir figure I.3.1). Les profils au cours du temps des signaux en résonance magnétique mesurés dans chaque voxel v vont donc évidemment dépendre du profil du bolus d'agent de contraste à son arrivée dans le cerveau (au niveau de l'entrée artérielle) mais aussi de l'état de perfusion propre

des tissus dans chaque voxel v considéré. Cette modalité d'imagerie contient ainsi une information semi-quantitative sur l'état de perfusion des tissus que l'on va souhaiter extraire pour l'aide au diagnostic.

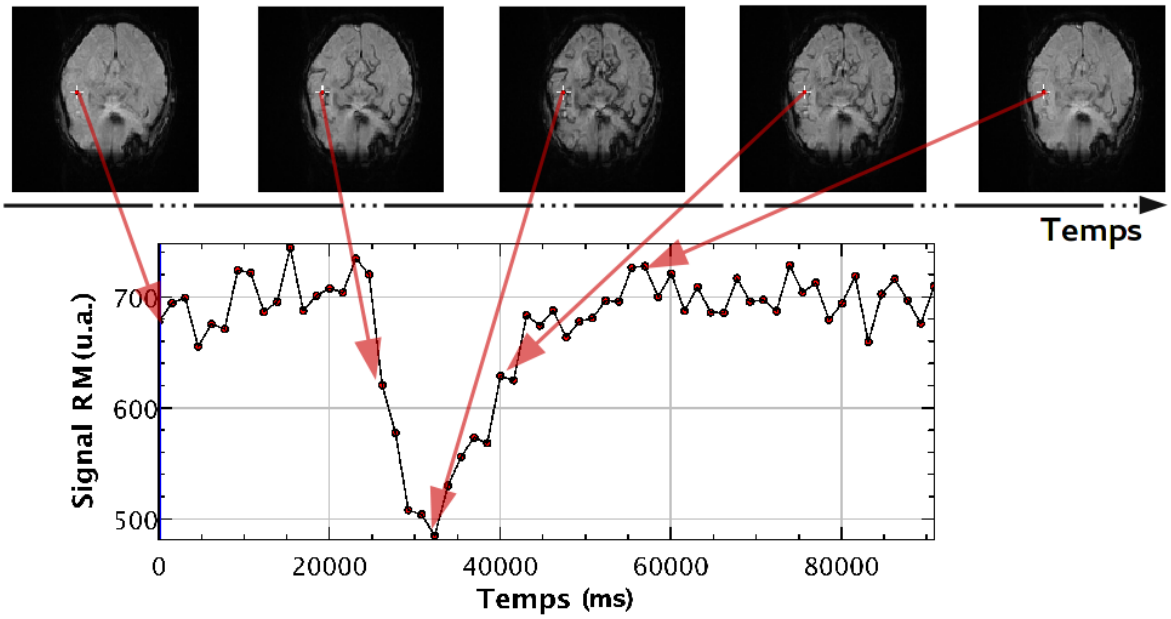


FIGURE I.3.1 – Imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion.

Sous l'hypothèse que la concentration en agent de contraste est proportionnelle au taux de relaxation transverse et que l'intensité du signal pour une séquence pondérée en T2* a une relaxation mono-exponentielle, la courbe de concentration tissulaire en agent de contraste dans chaque voxel peut être déduite du signal en résonance magnétique (voir figure I.3.2) et utilisée pour le calcul de cartographies de paramètres hémodynamiques d'intérêt clinique.

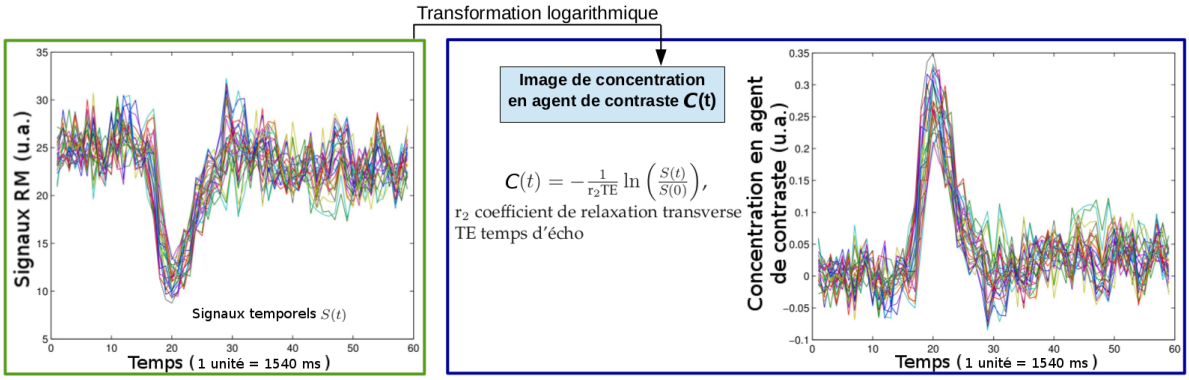


FIGURE I.3.2 – Calcul des courbes de concentration en agent de contraste (unité arbitraire) à partir de l'imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion.

Les courbes de concentration tissulaire en agent de contraste obtenues peuvent être exploitées par deux approches différentes : une approche "semi-quantitative" et une approche "quantitative" (voir figure I.3.3). Ces deux approches produisent des cartes de paramètres d'intérêt clinique qui permettent de résumer l'information vectorielle contenue dans le signal temporel de chaque voxel par une valeur scalaire et constituent des descripteurs de l'état de la micro-circulation dans les tissus, biomarqueurs de l'évolution de la lésion ischémique.

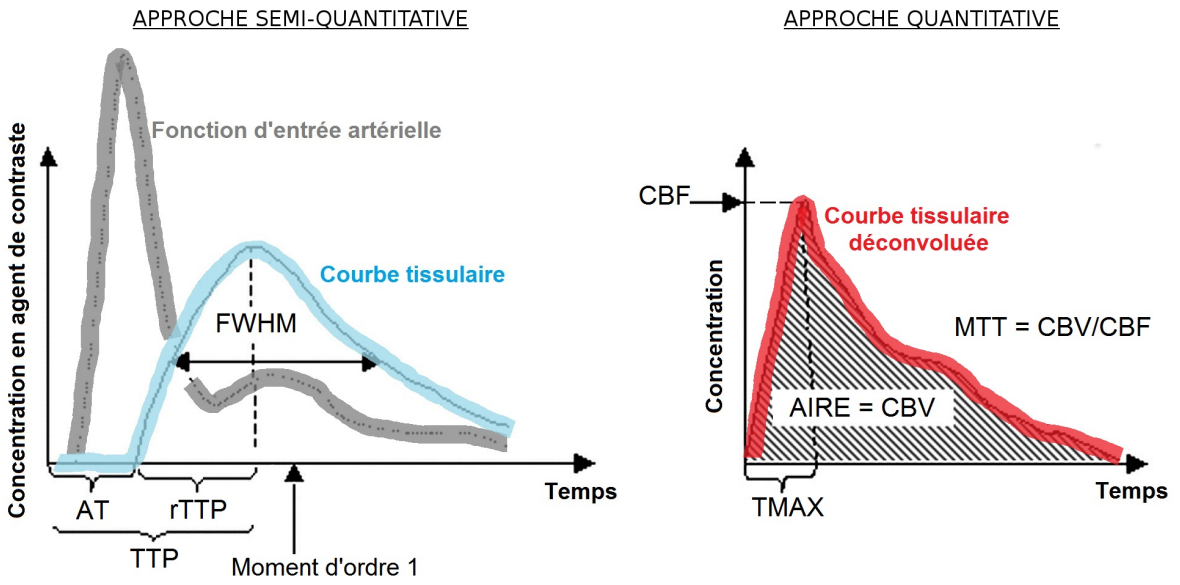


FIGURE I.3.3 – Calcul des paramètres d'intérêt clinique par approches semi-quantitative (AT, rTTP, TTP, FWHM et moment d'ordre 1) et quantitative (CBF, CBV, MTT, TMAX).

L'approche semi-quantitative extrait directement des paramètres à partir des courbes de concentration en agent de contraste sans post-traitement particulier. Le paramètre le plus couramment utilisé en clinique est le temps au pic (ou rTTP/TTP du terme anglais Time-To-Peak) qui dans une certaine mesure reflète le temps de transit jusqu'aux tissus et, lorsque le délai d'arrivée du bolus est pris en compte, la présence éventuelle d'une circulation collatérale [1]. Il est également possible de calculer comme paramètres d'intérêt le temps d'arrivée du bolus (ou AT pour le terme anglais Arrival Time) qui reflète principalement la circulation collatérale ainsi que le moment d'ordre 1 et la largeur à mi-hauteur (ou FWHM du terme anglais Full Width at Half Maximum) qui dépendent principalement du temps de transit moyen dans les tissus. Cette approche semi-quantitative présente l'avantage d'être simple et rapide, néanmoins elle produit des paramètres fortement influencés par différents facteurs, dont principalement la forme de la courbe de concentration en agent de contraste à l'arrivée du bolus dans le cerveau, ce qui rend difficile une comparaison inter et intra-patients.

1. La circulation cérébrale collatérale fait référence à un réseau secondaire de vaisseaux qui, lorsqu'il existe, peut être recruté pour permettre la stabilisation du flux cérébral sanguin lorsque le réseau d'apport principal est défaillant. Tous les patients ne sont pas égaux en terme de circulation collatérale et plus un patient possèdera de circulation collatérale plus son pronostic sera favorable.

Afin de palier à ce problème, l'approche quantitative a été proposée pour améliorer la quantification de l'IRM de perfusion. Avant extraction des cartographies de paramètres d'intérêt clinique, l'approche quantitative procède à une étape de post-traitement additionnelle pour tenter de s'affranchir de toute dépendance à la forme du bolus d'entrée, forme qui ne nous renseigne pas sur l'état de la micro-circulation des tissus. $C_v(t)$, la courbe de concentration en agent de contraste mesurée au cours du temps dans le voxel v, peut être modélisée comme la convolution de la fonction d'entrée artérielle $C_a(t)$ – c'est à dire de la courbe de concentration en agent de contraste à l'arrivée du bolus dans le cerveau – avec la réponse impulsionnelle $f_v(t)$ caractéristique de la micro-circulation des tissus dans le voxel v :

$$C_v(t) \sim \kappa_v \int_0^t C_a(\tau) f_v(t-\tau) d\tau + \varepsilon_v(t) , \tag{I.3.1}$$

où κ_v est proportionnel à la valeur hématocrite dans les capillaires et à la densité du tissu cérébral dans le voxel v, et où $\varepsilon_v(t)$ représente le bruit cumulé le long de la chaîne d'acquisition et de post-traitement menant au signal en concentration [138].

La réponse impulsionnelle $f_v(t)$ est fonction de différents paramètres hémodynamiques, descripteurs scalaires de l'état de la micro-circulation. Elle peut être écrite sous la forme :

$$f_v(t) = \mathrm{CBF}_v R_v(t) , \tag{I.3.2}$$

où CBF_v est le flux cérébral sanguin régional dans le voxel v et $R_v(t)$ la fonction résidu du voxel v. Dans le cas hypothétique où nous injecterions instantanément au temps t=0 un pic d'agent de contraste à l'entrée du voxel v, la fonction résidu décrirait alors l'évolution de la fraction d'agent de contraste présente dans le voxel v au cours du temps. Cette fonction est donc une fonction décroissante au cours du temps, comprise entre 0 et 1, avec $R_v(0) = 1$ car toute la dose d'agent de contraste est présente dans le voxel au temps $t = 0$ et $\lim_{t \to +\infty} R_v(t) = 0$ car tout l'agent de contraste finit par sortir du voxel. La micro-circulation dans chaque volume unitaire de tissu associé à un voxel peut être vue comme un système caractérisé par une fonction de transfert, ici la réponse impulsionnelle $f_v(t)$, fonction qui sera altérée en cas de modifications de l'état de la micro-circulation (voir figure I.3.4).

L'approche quantitative revient à calculer la réponse impulsionnelle caractéristique de chaque voxel $f_v(t)$ en déconvoluant la concentration en agent de contraste $C_v(t)$ par la fonction d'entrée artérielle $C_a(t)$ puis à en extraire des paramètres hémodynamiques. Le profil temporel de la réponse impulsionnelle dépend non seulement du flux cérébral sanguin, mais également de plusieurs autres paramètres hémodynamiques et parmi les plus communément considérés, nous avons notamment le temps de transit moyen, le volume sanguin cérébral et le temps au maximum.

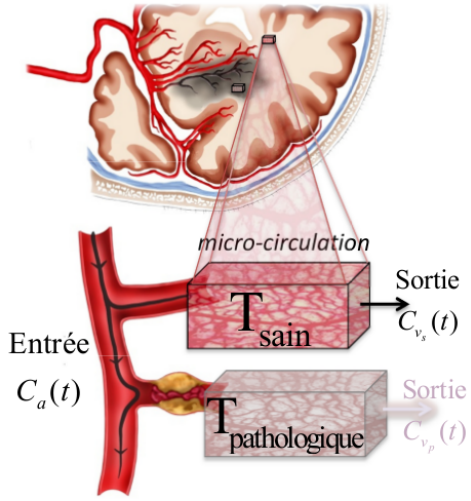


FIGURE I.3.4 – Analogie de l'IRM de perfusion quantitative avec la caractérisation d'un système linéaire et invariant par sa fonction de transfert.

Le flux cérébral sanguin (CBF) peut être estimé simplement en prenant le maximum de la réponse impulsionnelle [2] :

$$\mathrm{CBF}_v = \max\left(f_v(t)\right) . \tag{I.3.3}$$

Le volume cérébral sanguin (CBV) peut être vu comme une mesure de la densité capillaire ou du volume sanguin micro-vasculaire. Il correspond au volume total d'agent de contraste qui passe à travers le voxel, normalisé par le volume total d'agent de contraste injecté. En conséquence, il peut être calculé à partir de la réponse impulsionnelle par $\int f_v(t)dt$ ou, et c'est plus généralement cette formulation qui est utilisée, directement à partir de la courbe de concentration en agent de contraste et de la fonction d'entrée artérielle par [2] :

$$\mathrm{CBV}_v = \frac{\int_0^\infty C_v(t)dt}{\int_0^\infty C_a(t)dt} . \tag{I.3.4}$$

Le temps de transit moyen (MTT) est le temps caractéristique que le sang (et donc aussi l'agent de contraste) passe au sein du réseau capillaire des tissus dans le volume unitaire de chaque voxel v. Il peut être calculé à partir du théorème du volume central comme suit :

$$\mathrm{MTT}_v = \frac{\mathrm{CBV}_v}{\mathrm{CBF}_v} . \tag{I.3.5}$$

2. Notez que les valeurs du CBF et du CBV obtenues sont semi-quantitatives puisque la valeur hématocrite dans les capillaires et la densité du tissu cérébral dans le voxel v sont généralement ignorées et considérées comme constantes égales à 1 (ce qui n'est pas le cas). Pour une valeur quantitative absolue, les valeurs du CBF et CBV obtenues en utilisant les équations I.3.3 et I.3.4 devraient être corrigées voxel à voxel pour ces facteurs.

Le temps au maximum (TMAX) est l'équivalent du TTP après déconvolution. Il correspond, en théorie, au délai entre l'arrivée du bolus d'agent de contraste au niveau de l'entrée artérielle et au niveau des tissus du voxel considéré. Il est calculé en pratique par :

$$\mathrm{TMAX}_v = \underset{t}{\operatorname{argmax}}\left(f_v(t)\right) . \tag{I.3.6}$$

La déconvolution de la concentration en agent de contraste par la fonction d'entrée artérielle est un problème mal-posé, autrement dit tenter de le résoudre de façon directe résulterait en des instabilités numériques et la solution obtenue serait extrêmement sensible au bruit dans les données, soit très peu fiable. Pour résoudre ce problème, il est donc nécessaire d'inclure de l'information a priori sur la solution afin de guider la convergence vers une solution réaliste et stable [37]. Plusieurs méthodes de déconvolution ont été développées, se séparant en méthodes paramétriques (modèle dépendantes) et méthodes non-paramétriques. Les méthodes les plus utilisées pour l'IRM de perfusion sont les méthodes non-paramétriques où le processus d'inclusion d'information a priori consiste souvent à imposer une certaine régularité à la solution (processus de régularisation). Les méthodes de déconvolution les plus populaires en clinique utilisent soit une décomposition en valeurs singulières tronquées (TSVD) [99, 98] soit une régularisation temporelle de Tikhonov [23]. Ces techniques, comme plusieurs autres dans la littérature [3, 147, 89], introduisent une régularisation temporelle à la solution qui repose sur la connaissance a priori que la proportion d'agent de contraste toujours présente dans la micro-circulation ne va pas varier de façon erratique au cours du temps et que son évolution sera relativement lisse (proche de celle d'une fonction monotone décroissante). Les résultats obtenus en sortie de ces algorithmes de déconvolution sont connus pour contenir du bruit impulsionnel, indicatif d'un manque d'information a priori. Afin de tenter d'améliorer les performances des algorithmes de déconvolution, des approches récentes ont proposé de tirer parti de la nature spatio-temporelle des données. En effet, jusqu'à présent les techniques présentées cherchaient à déconvoluer le signal en concentration de chaque voxel de façon indépendante, négligeant ainsi la corrélation spatiale inhérente à l'organisation structurée du système vasculaire et tissulaire dans le cerveau. Récemment, des efforts dans la littérature [58, 121, 38] ont été réalisés pour combler cette lacune en introduisant une régularisation spatiale supplémentaire qui se justifie par deux points principaux dans le cas de l'accident vasculaire cérébral : le cerveau sain est un organe hautement structuré qui se compose d'un nombre réduit de classes tissulaires qui possèdent chacune leurs propriétés hémodynamiques propres, et les zones affectées ne sont pas dispersées de façon aléatoire à travers tout le territoire cérébral mais se concentrent en un nombre limité de composantes connexes [39]. En conséquence, nous pouvons nous attendre à ce que les réponses impulsionnelles de voxels voisins contenant des tissus d'une même classe soient similaires les unes aux autres, tandis que nous pouvons nous attendre à observer des discontinuités dans les réponses impulsionnelles de voxels adjacents contenant des tissus de classes différentes. En d'autres termes, l'image des réponses impulsionnelles à un temps donné, peut être considérée comme homogène par morceaux. He et al. [58] ont proposé, en application à la quantification en tomodensitométrie de perfusion pour les tumeurs rectales, un algorithme qui modélise les images 4D spatio-temporelles comme

des régions lisses par morceaux, sans distinction entre les composantes spatiales et la composante temporelle. Schmid et al. [121] ont proposé, en application à l'IRM de perfusion cardiovasculaire, un algorithme qui modélise les dépendances spatiales entre les signaux de concentration en agent de contraste via un modèle Bayésien, et utilise la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov pour échantillonner la distribution a posteriori. Enfin, Frindel et al. [38] ont proposé, en application à l'IRM de perfusion cérébrale pour l'AVC, un algorithme introduisant des régularisations temporelle et spatiale détachées, avec une régularisation spatiale assurant la préservation des discontinuités. Contrairement à l'approche de Frindel et al. qui garantit une convergence globale de l'algorithme, garantie très importante pour des applications cliniques, les approches de He et al. et Schmid et al. n'ont pas de fortes garanties de convergence (convergence des itérations vers un point critique de la fonction coût pour l'approche déterministe de He et al. ou convergence des chaînes de Markov pour l'approche stochastique de Schmid et al.), les rendant donc moins appropriées pour une utilisation en clinique. Les premiers résultats sur un faible jeu de données semblent montrer que la qualité des résultats obtenus après déconvolution avec l'algorithme de Frindel et al. est considérablement améliorée comparée aux résultats obtenus avec les deux algorithmes de déconvolution actuellement de référence pour la déconvolution en IRM de perfusion (algorithme par décomposition en valeur singulière tronquée (TSVD) [99] et algorithme de Tikhonov [23]). L'ajout d'information a priori supplémentaire semble donc prometteuse pour l'amélioration de l'IRM de perfusion quantitative.

Comme nous pouvons le voir, l'IRM de perfusion est une modalité relativement complexe et au final, l'IRM de perfusion "quantitative" présente toujours de nombreux verrous. Willats et al. [140] ont identifié une série de 39 étapes limitantes (sources d'erreurs) pour la quantification par IRM de perfusion, de l'acquisition même de l'image à l'analyse et l'interprétation finale des données, en passant par le traitement de celles-ci. Ils identifient notamment des points clefs à l'amélioration de l'IRM de perfusion quantitative qui se concentrent sur : l'agent de contraste (4 points), l'acquisition des données IRM de type DSC (8 points), le pré-traitement des données (3 points), le calcul des courbes de concentration en agent de contraste (4 points), l'estimation de la fonction d'entrée artérielle (3 points), la déconvolution des données (5 points), l'estimation des paramètres hémodynamiques (4 points), les possibilités de post-traitements (2 points), les études auprès de patients (3 points), la quantification absolue versus relative (2 points) et enfin l'analyse automatique (1 point). Dans ces travaux, nous avons cherché à contribuer à l'amélioration de l'imagerie de perfusion quantitative en se concentrant sur des problématiques concernant la déconvolution des données, l'analyse automatique et la quantification absolue versus relative des données. Concernant la quantification absolue versus relative des données, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'étape de normalisation des paramètres hémodynamiques, étape souvent réalisée pour tenter de corriger (avant interprétation) les éventuels biais et erreurs d'estimation. Une fois cela fait, nous nous sommes alors intéressés à la valeur prédictive de l'IRM pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique. Dans le chapitre, suivant nous abordons plus en détail les contributions apportées sur les différentes problématiques évoquées ici.

CHAPITRE 4

PRÉSENTATION DES DIFFÉRENTES CONTRIBUTIONS

Nous venons de présenter le contexte applicatif de ces travaux de thèse et allons maintenant expliciter les différentes contributions réalisées. Nos contributions s'organisent en deux parties principales. Dans une première partie, nous avons travaillé sur certaines étapes de traitement de l'IRM de perfusion puis, dans une seconde partie, nous avons proposé de nouveaux outils pour l'analyse de la prédictibilité de l'IRM.

Les contributions de la première partie ont fait l'objet de 6 publications [46, 45, 47, 44, 48, 42] et comprennent le développement d'un nouvel outil de simulation pour la validation d'algorithmes de déconvolution, l'automatisation et l'étude de robustesse de l'algorithme de déconvolution proposé récemment par Frindel et al. [38], la proposition d'un nouvel algorithme de déconvolution et l'analyse critique des différentes stratégies de normalisation existantes.

D'une part, nous étudions dans le chapitre II.2 le problème de l'optimisation par une approche non-supervisée des paramètres de régularisation de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. dans l'optique de rendre son utilisation automatique. Jusqu'à présent, les performances de l'algorithme de Frindel et al. ont été illustrées en utilisant uniquement une optimisation supervisée des paramètres de régularisation. Or, dans le cas d'une utilisation en clinique, rien n'est connu des réponses impulsionnelles réelles, et nous avons donc besoin d'outils d'optimisation des paramètres de régularisation qui fonctionnent de façon non-supervisée (en aveugle). De nombreuses méthodes d'optimisation non-supervisées de paramètres de régularisation ont été proposées dans la littérature [12], cependant, la plupart se concentrent sur l'optimisation d'un unique paramètre de régularisation et sont difficilement généralisables à l'optimisation de paramètres multiples. Parmi ces méthodes néanmoins, la méthode des L-curves [56] – une méthode relativement populaire en pratique de part son principe intuitif, la simplicité de son implémentation et le fait qu'elle ne nécessite aucune connaissance a priori sur les données – a été étendue au cas multi-dimensionnel [18, 14], sous la

dénomination de méthode des L-hypersurfaces. Cette méthode est cependant connue pour avoir des performances très variables et son applicabilité doit être vérifiée de façon individuelle pour chaque contexte applicatif. Dans le chapitre II.2, nous regardons donc la possibilité d'optimiser, de façon automatique et non-supervisée, les paramètres de régularisation spatio-temporelle de l'algorithme de déconvolution proposé par Frindel et al. [38], en utilisant la méthode des L-hypersurfaces dans notre cas spécifique d'application de déconvolution d'IRM de perfusion sur patient souffrant d'un AVC.

D'autre part, nous étudions dans le chapitre II.3 la robustesse de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. face aux différentes sources de variabilité rencontrées en IRM de perfusion. En effet, dans leur papier, Frindel et al. n'ont testé leur algorithme que sur un faible nombre de données, peu représentatives de la variabilité pouvant être observée dans une cohorte de patients. Au vu des résultats prometteurs obtenus avec cet algorithme, nous proposons d'évaluer pour la première fois la robustesse de l'algorithme face à différentes sources de variabilité rencontrées en IRM de perfusion. En effet, dans un contexte clinique, il est crucial que l'algorithme de déconvolution donne toujours des résultats de bonne qualité malgré la grande diversité inter-patients. En particulier, les données utilisées dans leur papier présentaient la même topographie de tissus, avec des lésions larges et compactes, sur des coupes cérébrales médianes, avec une répartition blanc/gris similaire. Étant donné que l'algorithme de Frindel et al. impose une régularisation spatiale, il est possible que la force optimale de la régularisation spatiale diffère en fonction de la forme de la lésion et du niveau de coupe considéré. La variabilité topographique n'étant pas la seule source de variabilité, nous comparerons son impact relatif sur la performance de l'algorithme de déconvolution avec celui d'autres sources de variabilité, non patient spécifiques, telles que la variabilité hémodynamique des tissus, le bruit dans la chaîne d'acquisition ou les erreurs d'estimation de l'entrée artérielle.

Également, le flux cérébral sanguin est nécessairement positif ($\mathrm{CBF}_v \geq 0$) et la fonction résidu $R_v(t)$ est comprise entre 0 et 1 ($0 \leq R_v(t) \leq 1$), ainsi la réponse impulsionnelle $f_v(t) = \mathrm{CBF}_v R_v(t)$ est nécessairement non-négative. Cette connaissance a priori forte est pourtant rarement prise en compte explicitement dans les algorithmes de déconvolution. Dans le chapitre II.4, nous proposons donc une généralisation de l'algorithme de déconvolution proposé par Frindel et al. qui inclut explicitement une contrainte de non-négativité et évaluons l'éventuelle plus-value à ajouter explicitement une telle contrainte.

Enfin, il existe de nombreux facteurs qui peuvent affecter la qualité des cartes hémodynamiques obtenues après déconvolution et introduire des biais, entravant ainsi la quantification absolue des paramètres hémodynamiques [63, 132, 150, 140]. En conséquence, il est donc d'usage courant en clinique de travailler avec des mesures relatives calculées par la normalisation des cartes hémodynamiques absolues avec une valeur de référence mesurée dans l'hémisphère contra-latéral (non affecté par l'AVC). Cette étape de normalisation rend possible les comparaisons inter-patient et améliore la robustesse de l'IRM de perfusion dans les études prédictives sur cohorte [30]. Pourtant commune, la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques est une étape de post-traitement rarement discutée. Dans le chapitre II.5 nous abordons cette question et évaluons l'influ-

ence de la stratégie de normalisation utilisée.

Il est important de souligner que les problématiques pouvant être abordées sont nécessairement limitées par les données disponibles, et ce particulièrement dans le domaine médical où l'accès aux données est un facteur limitant non négligeable. Dans ces travaux de thèse, nous avons pu avoir accès aux données cliniques collectées, avec le consentement éclairé des patients, dans le cadre du projet I-KNOW, un projet européen multi-centrique (avec des centres en France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Danemark) pour la construction de modèles prédictifs de l'AVC basés sur l'IRM. Les données recueillies correspondent à un suivi longitudinal par IRM (i.e. dans le temps) de 168 patients atteints d'un AVC ischémique aigu de la circulation antérieure. Les séquences IRM ont été acquises sur un imageur clinique 1.5 Tesla et le protocole d'imagerie, approuvé par le comité d'éthique régional, incluait à l'admission (H0) et 2 à 3 heures après la première acquisition (H2) les séquences suivantes : (1) une IRM Echo-planar de perfusion avec injection en bolus de 0.1 mmol/kg de gadopentate dimeglumine, (2) une IRM T1 axiale, (3) une angiographie IRM par temps de vol et (4) une IRM en diffusion. Le protocole d'imagerie incluait également un mois après hospitalisation (M1) une IRM FLAIR axiale pour permettre l'évaluation de la lésion finale. L'accès à cette base de données ne s'est cependant pas avéré suffisant pour aborder les différentes problématiques de traitement d'images rencontrées ici. En effet, de manière générale, pour tester, valider ou expérimenter de nouvelles méthodes de post-traitement en imagerie, il est important de pouvoir bénéficier d'une référence absolue permettant de quantifier l'efficacité de la méthode proposée. Concernant l'imagerie par résonance magnétique de perfusion, il est important de pouvoir connaître les vraies réponses impulsionnelles et leurs paramètres hémodynamiques associés afin, par exemple, de pouvoir déterminer la qualité des résultats obtenus après déconvolution. In vivo, seules certaines cartes de paramètres hémodynamiques peuvent être obtenues quantitativement, et ce, via l'imagerie bimodale TEP/IRM qui est très peu répandue, et une alternative consiste donc à mettre en œuvre des simulations numériques. Aucun simulateur dans la littérature ne s'est montré adapté à l'évaluation des algorithmes de déconvolution avec un a priori sur les dimensions spatiales pour l'IRM de perfusion en AVC et nous proposons donc dans le chapitre II.1 un nouveau simulateur d'IRM de perfusion.

Les contributions de la seconde partie ont fait l'objet de 2 publications [38, 43] et comprennent l'utilisation originale d'un outil de la théorie de l'information pour l'étude de la prédictibilité d'images médicales multi-composantes, l'introduction de nouveaux biomarqueurs pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique et la proposition d'une nouvelle méthode d'exploitation des données IRM en perfusion.

D'une part, dans le chapitre III.1, nous revisitons un outil de la théorie de l'information pour l'étude de la prédictibilité d'images médicales multi-composantes. Les études prédictives sur l'AVC cherchent à prédire l'état de santé futur des tissus en s'appuyant sur l'information contenue dans une ou plusieurs composantes d'imagerie (ex : DWI, PWI) acquises à un ou plusieurs points temporels donnés. Une problématique importante dans ce type d'études avec imagerie multi-composante et longitudinale n'est pas uniquement de traiter conjointement plusieurs composantes, mais aussi de

quantifier a priori les bénéfices (s'ils existent) d'une intégration multi-composante et multi-point. Dans un tel contexte, le contenu informationnel des signaux physiques peut être défini et quantifié de manière très efficace avec les outils statistiques de la théorie de l'information introduite par Shannon [125, 31]. La théorie de l'information propose des mesures de similarité et de prédictibilité qui sont des outils couramment utilisés en traitement d'images [115, 87]. Cependant, les images ne sont pas obtenues directement comme objets statistiques, et il faut réaliser un travail préliminaire de modélisation avant de pouvoir utiliser les outils de la théorie de l'information. Chaque nouvelle problématique nécessite une modélisation statistique spécifique qui requiert la description du canal de communication associé au problème étudié, comprenant au moins une entrée et une sortie – caractérisées par leurs propriétés statistiques et exprimées sur un alphabet de symboles (discret ou continu) – ainsi qu'un modèle de bruit. Dans le chapitre III.1, nous proposons une modélisation, sous la forme d'un canal de communication, des études longitudinales avec imagerie multi-composante. Nous revisitons ensuite une mesure pour décrire la prédictibilité de l'imagerie multi-composante et utilisons cette mesure pour répondre à différentes questions rencontrées dans les études prédictives pour l'AVC.

D'autre part, dans le chapitre III.2, nous introduisons de nouveaux biomarqueurs pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique. Différents modèles de prédiction de la lésion finale basés sur des données IRM ont été proposés dans la littérature [108, 35] et d'un point de vue de l'analyse d'images, deux principales approches se dessinent : les analyses volumiques globales [4, 120, 27, 114] et les analyses voxel à voxel [146, 126, 97, 142, 145]. Des études récentes ont montré que la forme de la lésion ischémique pouvait aussi contenir des informations importantes quand à la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique [60, 5, 92, 110, 95]. Ceci peut se comprendre simplement en ce sens que la forme reflète la surface d'échange globale entre tissus pathologiques sous-irrigués et tissus sains bien irrigués. Elle peut donc être vue comme corrélée à la circulation collatérale et ainsi indicative des chances de reperfusion précoce pour le patient. La forme de la lésion n'est cependant pas prise en compte dans les analyses volumiques globales ou les analyses voxel à voxel. Jusqu'à présent, l'importance de la forme sur l'évolution des lésions a été essentiellement considérée pour les infarctus lacunaires [60, 5] ou étudiée pour l'AVC ischémique d'un point de vue qualitatif en regardant les formes coupe à coupe en 2D [92, 110] ou les formes dans leur intégralité en 3D [95]. Dans le chapitre III.2, nous proposons, pour la première fois, des descripteurs quantitatifs de la forme tri-dimensionnelle des lésions et évaluons leur validité comme biomarqueurs de l'évolution de la lésion ischémique.

Enfin, dans la première partie de ces travaux, nous avons travaillé sur différents post-traitements de l'IRM de perfusion visant à approcher celle-ci d'une imagerie quantitative. Comme nous venons de le voir dans cette partie introductive, les tentatives pour rendre l'IRM de perfusion quantitative ont été motivées par le but de pouvoir détecter, à partir d'une méthode par seuillage simple, les différentes zones pathologiques dans le cerveau et ainsi apporter une aide diagnostique précieuse lors de la prise en charge des patients atteints d'un AVC. Cependant, de nombreux verrous restent à faire sauter avant d'obtenir une IRM de perfusion réellement quantitative et plusieurs études

questionnent l'intérêt de cette approche [102, 86]. Au final, l'IRM de perfusion a principalement été utilisée jusqu'à présent dans le but d'obtenir les informations quantitatives que peuvent apporter l'imagerie TEP, imagerie qui est complexe d'utilisation et uniquement disponible dans très peu de centres hospitaliers. Cependant, n'est-ce pas là manquer le plein potentiel de cette modalité d'imagerie ? L'IRM de perfusion est une imagerie dynamique qui contient beaucoup d'informations. Elle a récemment été utilisée pour qualifier le degré de circulation collatérale [72], qui joue un rôle conséquent dans l'évolution de la lésion ischémique. Des équipes commencent également à revisiter le pouvoir prédictif des signaux d'IRM de perfusion bruts, que ce soit par des approches simples comme des descripteurs de similarité locale [40] ou des approches plus complexes d'apprentissage automatique tels que les réseaux de neurones artificiels [61]. Visuellement, l'IRM de perfusion permet bien de distinguer des zones aux comportements dynamiques caractéristiques des tissus sains ou pathologiques. Dans le chapitre III.3, nous proposons donc une nouvelle méthode d'exploitation des données IRM en perfusion brutes et évaluons son potentiel pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique.

Nous allons maintenant détailler ces différents travaux en commençant par ceux sur les traitements de l'IRM de perfusion.

PARTIE II

TRAITEMENTS DES IRM DE PERFUSION

Dans cette partie du manuscrit de thèse, nous présentons les différents travaux réalisés dans l'optique d'améliorer la chaîne de traitement de l'imagerie d'IRM en perfusion. Ces travaux se concentrent sur trois verrous particuliers identifiés par Willats et al. [140] pour cette modalité d'imagerie : la déconvolution, l'automatisation et la normalisation.

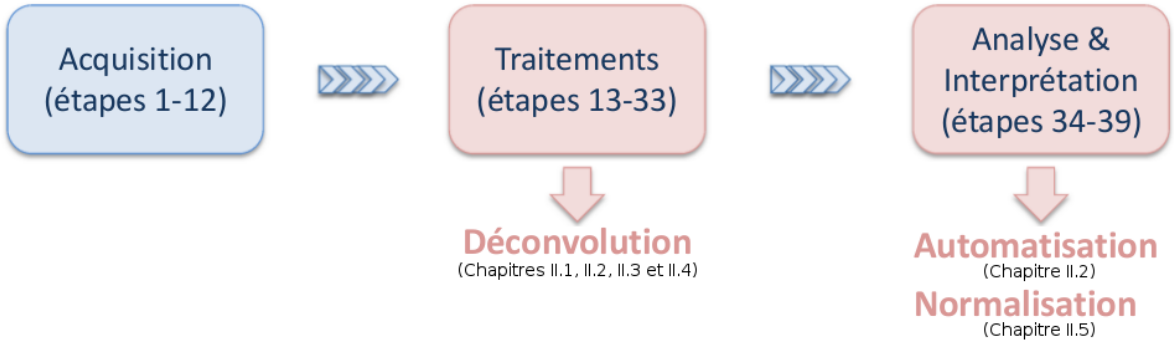


FIGURE II.0.1 – 39 étapes limitantes pour la quantification par IRM de perfusion identifiées par Willats et al. [140].

CHAPITRE 1

NOUVEL OUTIL DE SIMULATION POUR L'ÉTUDE D'ALGORITHMES DE DÉCONVOLUTION

Dans ce chapitre, nous cherchons à proposer un nouvel outil de simulation pour la validation de tout type d'algorithme de déconvolution pour images d'IRM de perfusion. Dans la littérature, trois approches de simulation principales se distinguent et sont envisageables pour la simulation d'IRM de perfusion. La première approche consiste à simuler le processus d'acquisition complet en utilisant les équations de Bloch [15, 68]. Ce type d'approche est très complexe et, à notre connaissance, aucune séquence dynamique d'IRM de perfusion n'a encore été simulée ainsi. La seconde approche consiste tout simplement à utiliser une banque de signaux réels mesurés dans différentes régions d'intérêt, permettant la simulation d'images très réalistes. Par exemple, pour l'optimisation des protocoles d'acquisition scanner, Van den Boom et al. [134] ont proposé un simulateur numérique d'images 4D scanner en perfusion utilisant une telle approche. Cependant, dans notre cas, cette approche ne permettrait pas d'accéder aux valeurs de référence pour les réponses impulsionnelles, et rendrait donc impossible une évaluation quantitative de la qualité des cartes de paramètres hémodynamiques après déconvolution. La dernière approche consiste à générer directement les courbes de concentration en agent de contraste par convolution entre une fonction d'entrée artérielle et une réponse impulsionnelle simulées. Cette méthode donne accès aux valeurs de référence désirées pour une évaluation quantitative et est donc actuellement la méthode de simulation la plus répandue pour la validation d'algorithmes de déconvolution en IRM de perfusion.

Un des enjeux majeurs des outils de simulation pour la validation d'algorithmes de déconvolution est d'injecter un niveau de réalisme suffisant dans les simulations numériques pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'écart trop important entre les performances relatives des algorithmes de déconvolution pouvant être mesurées sur données simulées et celles obtenues sur données réelles. À l'heure actuelle, les simulateurs existants pour l'IRM de perfusion ont été développés essentielle-

ment pour des algorithmes de déconvolution travaillant de façon indépendante sur chaque voxel de l'image à déconvoluer, introduisant uniquement des informations a priori sur la dimension temporelle des solutions post-déconvolution. Ainsi, ces simulateurs n'ont jamais réellement cherché à introduire un réalisme spatio-temporel et se sont focalisés sur le réalisme temporel de chaque signal indépendamment. Le simulateur numérique le plus abouti a été proposé par Kudo et al. [75] pour l'étude de la précision et de la fiabilité des logiciels d'analyse d'IRM de perfusion. Leur fantôme numérique couvre une très large gamme de valeurs de paramètres hémodynamiques, et est précieux pour l'évaluation des performances d'algorithmes de déconvolution introduisant uniquement des informations a priori sur la dimension temporelle des solutions post-déconvolution [99, 81, 135, 3, 23, 147, 53, 89, 141, 149, 41, 85]. Malheureusement, le fantôme numérique de Kudo et al. n'est pas adapté à l'évaluation de tous les types d'algorithmes de déconvolution. En effet, récemment, de nouveaux algorithmes ont été introduits et travaillent simultanément sur l'image à déconvoluer entière, introduisant des informations a priori sur les dimensions temporelles et spatiales des solutions post-déconvolution [122, 58, 121, 38]. Afin de se donner une idée des performances de tels algorithmes sur données réelles, il est donc nécessaire de posséder des simulateurs numériques générant des images réalistes sur le plan temporel mais également spatial. Or, le fantôme numérique proposé par Kudo et al. [75] ne présente pas une organisation spatiale représentative de la réalité biologique, mais couvre uniquement une large gamme de paramètres hémodynamiques par incrément linéaire de leurs valeurs ~~(voir figure II.1.1)~~.

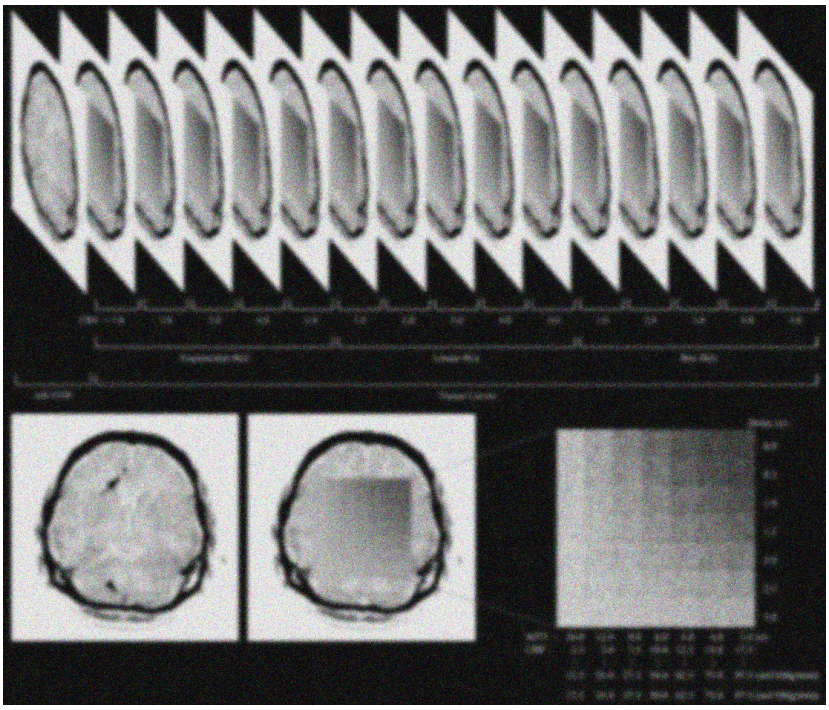


FIGURE II.1.1 – ~~Figure reproduite du papier de Kudo et al. [75] illustrant leur fantôme numérique pour l'évaluation de la robustesse d'algorithmes de déconvolution.~~

Nous introduisons ici un nouvel outil de simulation qui étend la proposition de Kudo et al. [75] en incluant une modélisation de l'organisation spatiale des données. Ce chapitre est organisé en deux parties. Dans un premier temps, nous allons revenir sur différents facteurs clefs, ou sources de variabilité, qui peuvent affecter les performances mesurées des algorithmes de déconvolution avec a priori sur les dimensions spatiales et temporelles des solutions post-déconvolution, et qui nous a donc semblé important de prendre en compte dans notre nouvel outil de simulation. Dans un second temps, nous présentons notre nouvel outil de simulation numérique adapté à la validation de tout type d'algorithme de déconvolution.

II.1.1 Sources de variabilité en IRM de perfusion

II.1.1.1 Topographie des tissus

Tout terme de régularisation spatiale tire parti de similarités entre voxels voisins. Ainsi, une première source de variabilité pouvant affecter les performances des algorithmes de déconvolution avec un a priori sur les dimensions spatiales sera la topographie relative des tissus de chaque classe, autrement dit des tissus partageant des propriétés hémodynamiques similaires et dont les signaux IRM associés seront par conséquent eux aussi similaires.

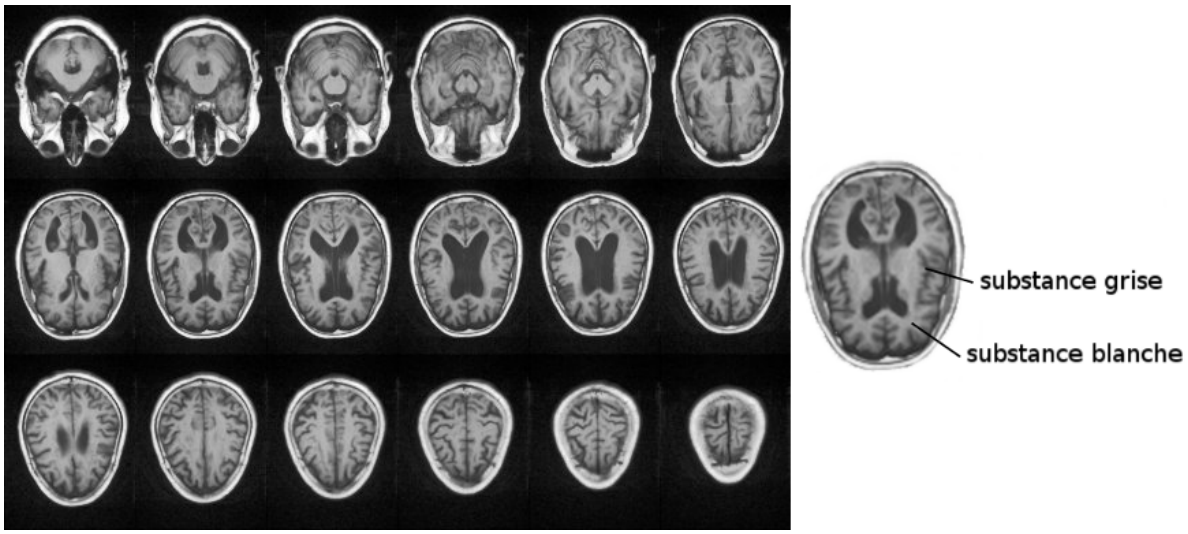


FIGURE II.1.2 – Répartition des tissus en substance blanche et substance grise dans un cerveau en fonction de la coupe axiale considérée.

Dans les tissus cérébraux sains, nous pouvons distinguer deux catégories principales de tissus, la substance blanche et la substance grise. Ces deux substances cérébrales sont constituées de types cellulaires différents qui remplissent des fonctions qui leur sont propres, ne présentent pas les mêmes besoins en terme d'apport sanguin et ont ainsi des différences de vulnérabilité à l'ischémie. Les propriétés hémodynamiques des substances grise et blanche sont en conséquence significativement

différentes, avec des besoins en apport sanguin plus importants pour la substance grise. En fonction de la coupe anatomique considérée, la topographie des tissus blancs/gris varie, avec une topographie beaucoup plus découpée sur les coupes hautes du cerveau que sur les coupes médianes (voir figure II.1.2). Ainsi, la superficie des zones de même classe tissulaire va varier en fonction de la coupe anatomique considérée.

De plus, chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, les tissus atteints vont présenter des propriétés hémodynamiques qui vont se distinguer des valeurs hémodynamiques généralement observées chez un sujet sain. Des études [95, 60, 111, 92, 39] s'intéressant à la forme des lésions ischémiques et à leur potentiel comme biomarqueur prédictif de la lésion finale, ont mis en relief la grande variabilité de forme pouvant être observée dans les cohortes de patients. Les lésions ne présentent pas nécessairement une forme compacte mais peuvent avoir un aspect fragmenté. Afin de mieux apprécier les différents types de forme de lésion pouvant être observés dans une cohorte de patients, nous avons classifié les lésions ischémiques segmentées sur images en diffusion de la cohorte I-KNOW par une approche non supervisée en utilisant les descripteurs quantitatifs de forme proposés au chapitre III.2 (voir annexe A). Les résultats obtenus ont donné lieu à la formation de 4 groupes de lésions :

- Le groupe 1 qui contient des lésions plutôt grosses et fragmentées (voir figure II.1.3)
- Le groupe 2 qui contient des lésions plutôt moyennes et éclatées (voir figure II.1.4)
- Le groupe 3 qui contient des lésions plutôt petites et compactes (voir figure II.1.5)
- Le groupe 4 qui contient des lésions plutôt grosses et compactes (voir figure II.1.6)

Au vu de ces résultats, il semble donc important de prendre en compte la variabilité de topographie, ou de "forme", dans un simulateur numérique pour la validation d'algorithmes de déconvolution incluant un a priori sur les dimensions spatiales des solutions post-déconvolution.

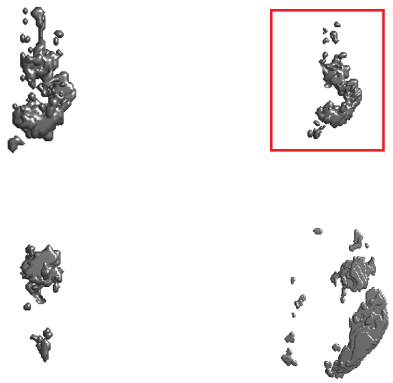


FIGURE II.1.3 – Visualisation 3D des lésions du groupe 1, lésions plutôt grosses et fragmentées. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe.

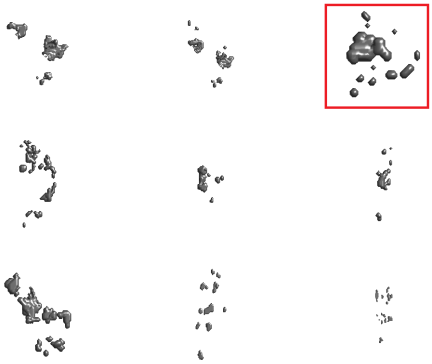


FIGURE II.1.4 – Visualisation 3D des lésions du groupe 2, lésions plutôt moyennes et éclatées. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe.

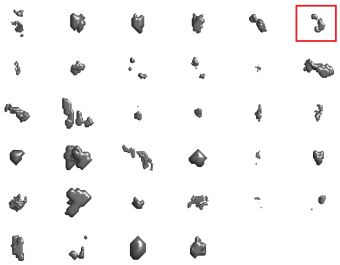


FIGURE II.1.5 – Visualisation 3D des lésions du groupe 3, lésions plutôt petites et compactes. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe.

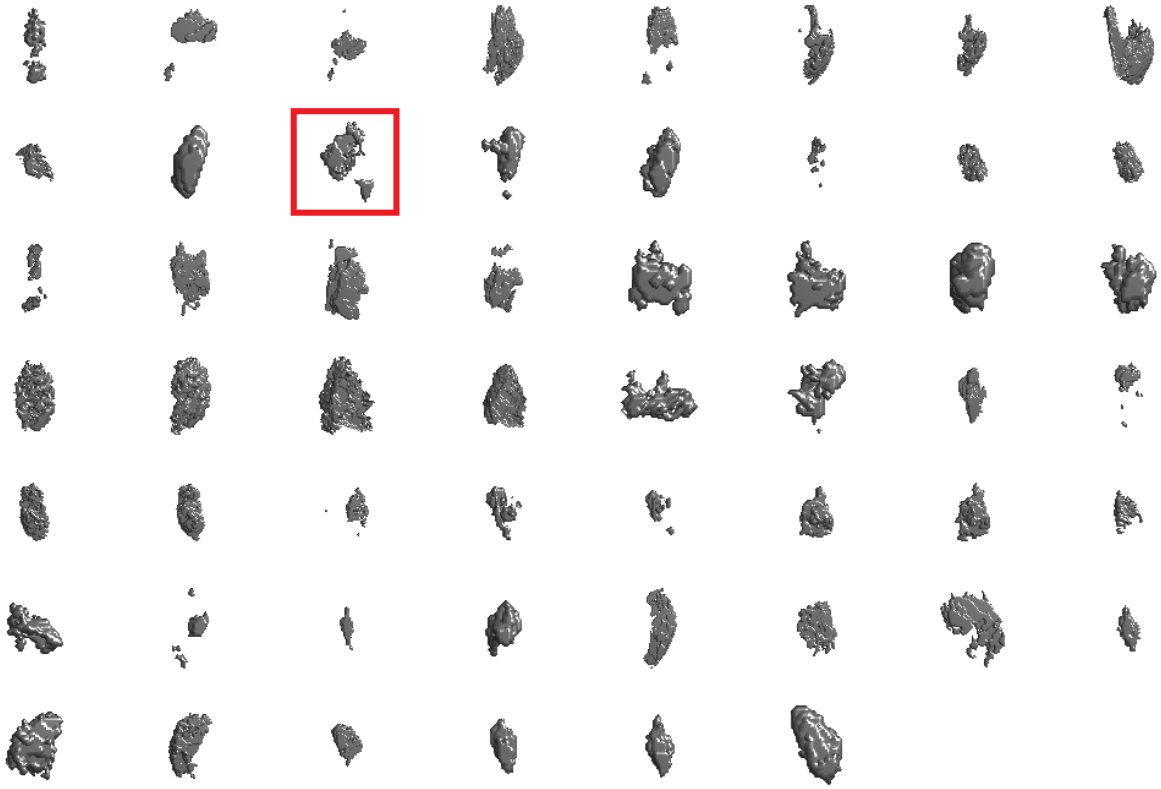


FIGURE II.1.6 – Visualisation 3D des lésions du groupe 4, lésions plutôt grosses et compactes. En encadré rouge, la lésion la plus proche du centroïde du groupe.

II.1.1.2 Variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques

En plus de la topographie des tissus, une deuxième source de variabilité pouvant affecter les performances des algorithmes de déconvolution avec un a priori sur les dimensions spatiales sera l'hétérogénéité des propriétés hémodynamiques dans les tissus d'une même classe (variabilité biologique au sein des tissus).

Il existe très peu d'études donnant une quantification de cette variabilité dans la littérature, d'autant que la variabilité mesurée est amplifiée par le bruit dans les images et n'est pas uniquement imputable à la variabilité biologique au sein des tissus. Les données disponibles nous donnent généralement des informations sur les moyennes et écart-types des paramètres hémodynamiques et nous n'avons pas pu trouver d'études montrant les distributions (marginales ou surtout conjointes) des différents paramètres hémodynamiques. Également, la plupart des papiers donnent uniquement un résumé des résultats obtenus sur tous les patients de leur étude (valeur moyenne inter-patient et écart-type inter-patient) tandis que nous aimerions avoir une idée de la variabilité des paramètres hémodynamiques dans les tissus d'une même classe et donc a fortiori d'un même patient. En plus du manque de données disponibles, la compilation des données de la littérature présente des difficultés importantes car :

- Les valeurs des paramètres obtenus sont dépendantes de la méthode de mesure utilisée.
- Les valeurs types des paramètres hémodynamiques varient en fonction de l'âge des patients.
- La condition "ischémique" du tissu n'est pas bien définie et les paramètres hémodynamiques varient en fonction de la sévérité de l'accident vasculaire cérébral et de la région d'intérêt considérée spécifiquement (lésion visible en diffusion, lésion visible en perfusion, zone de désaccord entre perfusion et diffusion...) [129].

Malgré tout, afin de se donner une idée de la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques, nous avons combiné (voir tableau II.1.1), sans considération de l'âge des patients ou de la méthode de mesure utilisée, les données de différents papiers trouvées dans les tissus sains [1] pour le CBF, le CBV et le MTT [80, 148, 29, 51, 130, 19, 17, 124, 24, 144, 78, 109]. Malgré le manque d'information sur le degré de variabilité intra-classe des paramètres hémodynamiques dans les tissus, il est néanmoins important d'essayer de prendre en compte cette variabilité biologique dans un simulateur numérique pour la validation d'algorithmes de déconvolution, spécifiquement ceux incluant un a priori sur les dimensions spatiales des solutions post-déconvolution.

1. Dans la littérature, nous n'avons pas pu trouver d'information concernant la variabilité intra-patient des paramètres hémodynamiques des tissus ischémiés et aucun papier ne donnait à voir les différences entre paramètres hémodynamiques des tissus blancs et des tissus gris ischémiés.

TABLE II.1.1 – Compilation des valeurs trouvées dans la littérature pour les paramètres hémodynamiques CBF, CBV et MTT au sein de tissus sains de la substance grise (SG), de la substance blanche (SB) ou d'un mélange des deux (mixte). Dans le tableau, $\overline{\sigma_{\text{inter}}}$ fait référence à la moyenne des écarts-types inter-patients trouvés dans la littérature tandis que $\overline{\sigma_{\text{intra}}}$ fait référence à la moyenne des écarts-types intra-patients.

	CBF (mL/100g/min)			**CBV (mL/100g)**			**MTT (s)**		
	SG	SB	mixte	SG	SB	mixte	SG	SB	mixte
N_{patients}	362	354	40	314	240	83	112	112	21
Moyenne	67.1	26.5	48.6	4.1	2.2	4.3	3.9	4.2	5.0
N_{patients}	14	13	2	9	8	-	1	1	-
$\overline{\sigma_{\text{inter}}}$	16.2	8.2	15.5	1.7	0.6	-	0.9	0.9	-
N_{patients}	10	10	-	11	11	-	-	-	-
$\overline{\sigma_{\text{intra}}}$	9.0	6.0	-	2.1	1.3	-	-	-	-

II.1.1.3 Estimation de la fonction d'entrée artérielle utilisée pour la déconvolution

Une troisième source de variabilité pouvant cette fois-ci affecter les performances de tout type d'algorithme de déconvolution sont les erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle utilisée pour la déconvolution. En effet, les performances de la déconvolution vont dépendre de l'estimation correcte de la fonction d'entrée artérielle. Des erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle vont se propager différemment en fonction de l'algorithme de déconvolution considéré et du type d'erreur commise. Il est donc important lors de la validation d'un algorithme de déconvolution d'étudier l'impact de telles erreurs sur les performances de celui-ci.

Dans la littérature, plusieurs études ont examiné les effets d'erreurs spécifiques d'estimation de la fonction d'entrée artérielle (ou AIF du terme anglais Arterial Input Function) sur la quantification en IRM de perfusion [20, 21, 25, 67]. Mais, à notre connaissance, aucune de ces études n'a fourni de modèle statistique des erreurs d'estimation. La méthode de sélection de l'AIF va nécessairement influer sur le type d'erreurs d'estimation commises. Au cours des dernières années, de nombreuses méthodes pour l'estimation de l'AIF ont été proposées [20], et en pratique, chaque méthode aura sa distribution de bruit propre. Pour illustration, nous avons demandé à un opérateur de sélectionner manuellement, à dix reprises, l'AIF sur l'image IRM d'un patient. Les résultats obtenus sont montrés à la figure II.1.7. Sur cette étude pilote simple, nous pouvons voir que la variabilité obtenue n'est en rien négligeable. En effet, si les dix fonctions d'entrées artérielles sont modélisées par une fonction gamma, comme il est coutume de le faire dans la littérature, les paramètres obtenus (moyenne± écart-type) sont les suivants : $y_{\max} = 0.0210 \pm 0.0039$, $t_{\max} = 28.2 \pm 1.0$, $d = 1.44 \pm 0.95$ et $\alpha = 50.4 \pm 9.7$, où $y_{\max}$ et $t_{\max}$ correspondent respectivement à la magnitude et à la position du maximum de la fonction d'entrée artérielle, d correspond au temps d'arrivée de l'agent de contraste et α correspond à un paramètre contrôlant la forme de la fonction d'entrée artérielle. Ceci se traduit par des erreurs relatives importantes, de près de 19%, 4%, 66% et 19% pour la magnitude du maximum de l'AIF, la position du maximum de l'AIF, le temps d'arrivée de l'agent de contraste au niveau de l'AIF et

le paramètre de forme de l'AIF. Au vu de ces résultats, il semble donc important de prendre en compte cette source de variabilité dans un simulateur numérique pour la validation d'algorithmes de déconvolution.

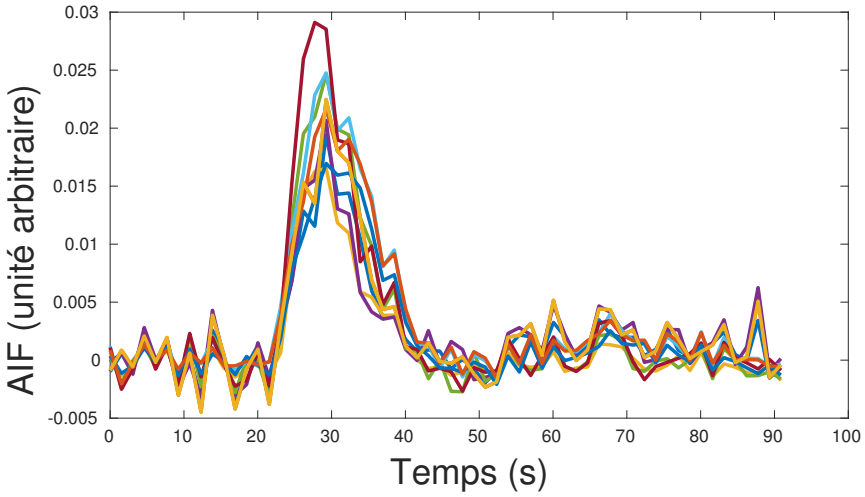


FIGURE II.1.7 – Représentation des différentes fonctions d'entrées artérielles (AIF) obtenues après 10 estimations manuelles par un même opérateur pour un patient donné.

II.1.1.4 Bruit de la chaîne d'acquisition de l'IRM de perfusion

Enfin, une quatrième source de variabilité pouvant affecter les performances de tout type d'algorithme de déconvolution est la distribution du bruit dans les images à déconvoluer. Les algorithmes de déconvolution visent tous nécessairement à obtenir une solution après déconvolution qui soit en accord avec les données mesurées. Pour jauger si une solution est en accord avec les données, il est donc nécessaire de mettre en place une mesure permettant de quantifier l'accord entre la solution et les données réelles. En pratique, pour la plupart des algorithmes proposés dans la littérature, cette mesure – souvent appelée terme d'attache aux données – consiste simplement à mesurer l'écart quadratique entre les données réelles et la solution obtenue (norme L2). Chaque type de mesure est adapté à une statistique de bruit particulière, et la statistique du bruit dans les images à déconvoluer affectera donc les performances des algorithmes de déconvolution. Par exemple, la norme L2 est adaptée pour un bruit gaussien de moyenne nulle, et un écart important du bruit à la gaussianité pourra affecter les performances des algorithmes de déconvolution utilisant une telle mesure pour leur terme d'attache aux données. Ainsi, il est donc important, lors de simulations pour la validation d'algorithmes de déconvolution, de simuler un bruit suffisamment réaliste pour ne pas avoir de problème lors du passage des données simulées aux données réelles.

En pratique, les données d'imagerie par résonance magnétique sont corrompues par de nombreuses sources de bruit qui proviennent par exemple des limitations sur le temps d'acquisition, de mouvements du patient, ou encore du bruit "électronique" d'acquisition (dû par exemple aux mouvements browniens des électrons dans l'antenne RF ou aux pertes par courant de Foucault). Certaines sources de bruit peuvent même résulter en des artefacts importants, tels les artefacts de type EPI qui causent des distorsions spatiales au voisinage de gros vaisseaux. Une modélisation réaliste de la distribution du bruit dans une IRM de perfusion n'est donc pas du tout aisée. Pour notre simulateur, comme dans la plupart des simulateurs utilisant une approche de simulation par convolution, nous simulerons uniquement le bruit "électronique" d'acquisition.

Lors de l'acquisition d'images par résonance magnétique de perfusion, les images sont recueillies dans le domaine fréquentiel et sont à valeurs complexes. Ces images sont ensuite transformées par transformée de Fourier inverse dans le domaine spatial. Puis, les modules des images complexes dans le domaine spatial sont calculés pour obtenir les images d'IRM finales. Enfin, l'image de concentration en agent de contraste est calculée à partir de l'image d'IRM par transformation logarithmique (voir figure II.1.8).

Il existe différentes séquences d'acquisition possibles pour l'IRM de perfusion et la séquence utilisée pour l'acquisition peut affecter les propriétés statistiques du bruit d'acquisition [1]. En pratique, la séquence d'imagerie single-shot EPI est la plus couramment utilisée sur les imageurs cliniques car elle facilite une acquisition cerveau entier tout en conservant un rapport signal sur bruit raisonnable [140]. Pour la séquence d'imagerie single-shot EPI, les parties réelles et imaginaires des images complexes acquises dans le domaine fréquentiel sont toutes deux corrompues par un bruit qui peut être considéré comme un bruit additif stationnaire indépendant gaussien de moyenne nulle. La transformée de Fourier inverse étant une transformation linéaire, le bruit au niveau des parties réelles et imaginaires de l'image dans le domaine spatial peut ainsi, lui aussi, être modélisé par un bruit additif gaussien de moyenne nulle et d'écart-type σ constant. Cependant, lorsque le module de l'image complexe dans le domaine spatial est calculé et que seule l'image module est conservée pour l'IRM de perfusion, la statistique du bruit ne suit alors plus une distribution gaussienne car le calcul du module n'est pas une opération linéaire. Comme montré dans [54], le signal IRM en un voxel v, $S_{\mathrm{v}}(t)$, peut alors être modélisé comme la réalisation d'une variable aléatoire ricienne $S_{\mathrm{v}}(t) \sim \mathrm{Rice}(A_{\mathrm{v}}(t), \sigma)$, où $A_{\mathrm{v}}(t)$ est l'intensité du signal IRM en absence de bruit. En supposant que la concentration en agent de contraste est proportionnelle au taux de relaxation transverse et que l'intensité du signal pour une séquence pondérée en T2* a une relaxation mono-exponentielle, la concentration en agent de contraste au temps t peut alors être estimée à partir du signal IRM par $D_{\mathrm{v}}(t) = -\dfrac{1}{\mathrm{r}_2 \mathrm{TE}} \ln\left(\dfrac{S_{\mathrm{v}}(t)}{S_0}\right)$, où r_2 est le coefficient de relaxation transverse, TE le temps d'écho et S_0 le niveau de référence du signal avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste. La transformation logarithmique non-linéaire des signaux IRM change de nouveau la distribution du bruit, et en pratique, les courbes de concentration tissulaire obtenues à partir de l'IRM de perfusion sont donc corrompues par un bruit log-ricien (voir figure II.1.8).

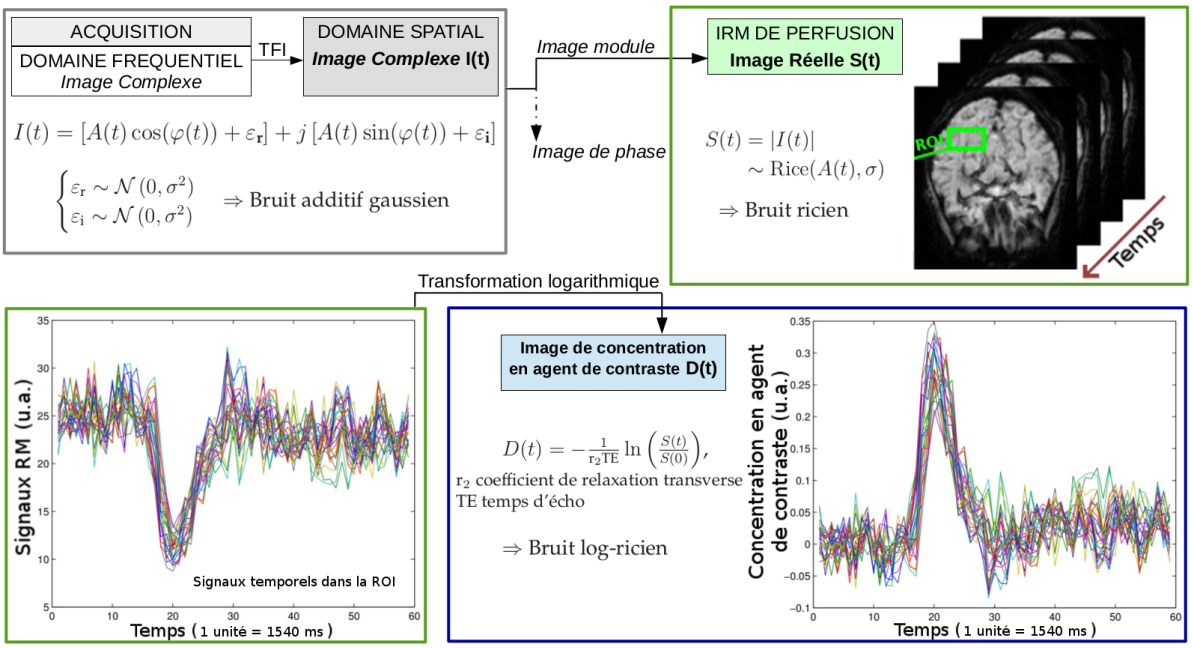


FIGURE II.1.8 – Origine de la distribution log-ricienne des signaux de concentration.

En pratique, de nombreuses simulations trouvées dans la littérature se contentent de modéliser le bruit log-ricien sur les images des courbes de concentration par un bruit additif gaussien et il nous semble donc important de regarder la validité de cette approximation. La distribution log-ricienne a peu été étudiée et les régimes pour lesquels l'approximation gaussienne de cette distribution se justifie n'ont pas été déterminés. Il serait intéressant d'avoir une expression analytique de la densité de probabilité d'une variable aléatoire log-ricienne. La densité de probabilité ricienne est de la famille des densités de probabilité de la loi de Nakagami. Cependant, à notre connaissance, il n'existe aucune expression analytique exacte pour la transformation logarithmique des membres de cette famille. Afin de mieux apprécier l'écart à la gaussianité de la distribution log-ricienne, nous allons tout d'abord regarder le comportement de la distribution ricienne en fonction du rapport signal sur bruit, puis ensuite, une fois le comportement de cette distribution décrite, nous allons pouvoir nous intéresser au comportement de la distribution log-ricienne.

La distribution ricienne a beaucoup été étudiée dans la littérature et il a été montré qu'une donnée A corrompue par un bruit ricien de paramètre d'échelle σ, $X \sim \mathrm{Rice}(A,\sigma)$, peut être approximée par une variable aléatoire gaussienne de moyenne $\sqrt{A^2+\sigma^2}$ et d'écart-type σ, $X \sim \mathcal{N}(\sqrt{A^2+\sigma^2},\sigma)$, lorsque le niveau bruit n'est pas trop élevé avec $A/\sigma \geq 3$ [54]. Avec un rapport signal sur bruit (RSB) défini en dB par $\mathrm{RSB} = 20\log_{10}(A/\sigma)$, le bruit ricien peut donc être approximé par du bruit gaussien stationnaire dès un RSB de 9.5 dB. Par contre, l'espérance des données bruitées, qui tend vers $E(X) = \sqrt{A^2+\sigma^2} = A\sqrt{1+(\frac{\sigma}{A})^2}$ lorsque l'approximation gaussienne est valide, ne sera pas égale à la valeur réelle non-bruitée A, mais comportera un biais qui sera d'autant plus important que le

rapport signal sur bruit sera faible ($\frac{\sigma}{A}$ élevé). Étant donné que la valeur du signal IRM en perfusion varie au cours du temps avec le passage du bolus d'agent de contraste, le biais introduit par le bruit va lui aussi varier au cours du temps. D'un point de vu relatif, le biais sera le moins important avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste où l'intensité du signal IRM est maximale (A_0) et il sera le plus important au niveau du pic de concentration en agent de contraste lorsque l'intensité du signal IRM est à son minimum (A_{pic}). Pour un RSB défini pour le signal IRM entier par rapport à la valeur en intensité avant l'arrivée du bolus, soit par RSB $= 20\log_{10}(A_0/\sigma)$, l'écart-type σ du bruit sur le signal IRM est donné par $A_0.10^{-RSB/20}$. Sous hypothèse de gaussianité (RSB≥9.5 dB), le signal moyen attendu sera donc de $M_0 = A_0\sqrt{1+10^{-RSB/10}}$ avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste et de $M_{\text{pic}} = A_0\sqrt{(1-\frac{v}{100})^2+10^{-RSB/10}}$ pour une chute de signal de v% au niveau du pic de concentration en agent de contraste ($A_{\text{pic}} = (1-\frac{v}{100})A_0$). Ceci nous conduit à un biais de $B_0 = (M_0 - A_0) = A_0\left(\sqrt{1+10^{-RSB/10}}-1\right)$ avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste et de $B_{\text{pic}} = \left(M_{\text{pic}} - A_{\text{pic}}\right) = A_0\left(\sqrt{(1-\frac{v}{100})^2+10^{-RSB/10}}-(1-\frac{v}{100})\right)$ pour une chute de signal de v% au niveau du pic de concentration en agent de contraste. La variation relative maximale des biais introduits au cours du temps est donc donnée par

$$\Delta_r = \frac{B_{\text{pic}} - B_0}{|A_{\text{pic}} - A_0|} = \frac{\sqrt{(1-\frac{v}{100})^2+10^{-RSB/10}} - \sqrt{1+10^{-RSB/10}} + \frac{v}{100}}{\frac{v}{100}}.$$

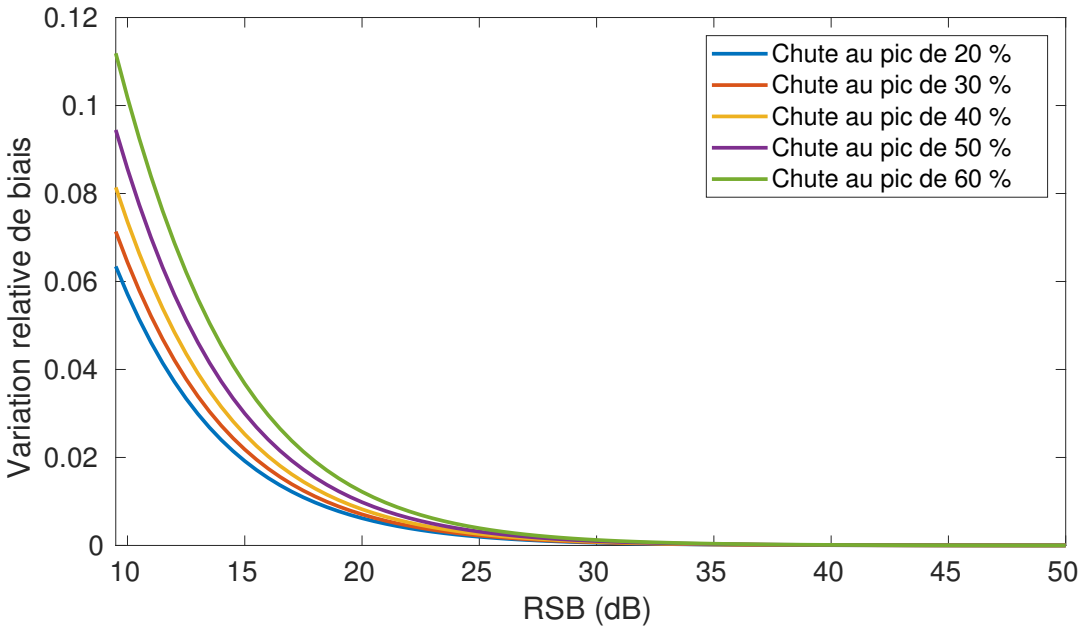


FIGURE II.1.9 – Approximation en fonction du RSB de la variation relative du biais introduit par un bruit ricien sur le signal IRM de perfusion entre la valeur du biais introduit au niveau du signal avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste et la valeur du biais introduit au niveau du pic du signal, lorsque la concentration en agent de contraste est à son maximum.

Cette variation dans les biais introduits peut résulter en des distorsions du signal dont l'ampleur dépendra du RSB et de l'amplitude de la chute au niveau du pic de concentration (v). La figure II.1.9 montre l'évolution de la variation relative maximale du biais en fonction du RSB pour une gamme d'amplitudes réalistes de la chute au niveau du pic de concentration. Nous pouvons voir que la variation relative maximale du biais devient faible (< 2%) dès un RSB supérieur à 20 dB. En pratique, le RSB dans les signaux IRM des données cliniques de perfusion pour l'AVC se situe en moyenne autour des 40 dB, avec des valeurs extrêmes ne descendant pas généralement en dessous des 20 dB. Ainsi, il est donc possible, sans affecter le réalisme des simulations, d'approximer le bruit ricien des signaux IRM par du bruit additif gaussien stationnaire de moyenne nulle.

À présent, afin de quantifier la déviation à la gaussianité du bruit dans les courbes de concentration en agent de contraste en fonction du rapport signal sur bruit (RSB), nous proposons d'étudier les valeurs du coefficient de dissymétrie (moment d'ordre 3) et du kurtosis (moment d'ordre 4) de la distribution de la concentration en agent de contraste. Le coefficient de dissymétrie et le kurtosis, qui correspondent respectivement à une mesure du degré d'asymétrie et de l'aplatissement de la densité de probabilité, sont tous deux égaux à zéro dans le cas d'une distribution gaussienne. Nous avons calculé par approche simulatoire les valeurs des coefficients de dissymétrie et de kurtosis pour la distribution log-ricienne en fonction du rapport signal sur bruit. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Maple 16 permettant d'obtenir une bonne précision numérique pour tout RSB grâce à de l'arithmétique émulée. Comme le montre la figure II.1.10, le coefficient de dissymétrie et le kurtosis tendent vers zéro pour de grandes valeurs du RSB. À l'inverse, dans les régimes à faible RSB, le bruit est très éloigné de la gaussianité. Cette étude suggère que pour un RSB supérieur à 20 dB, le bruit log-ricien peut être approximé par un bruit gaussien. L'étude de la distribution du bruit sur données réelles au niveau de la lésion ischémique – région d'intérêt clinique – permet de conforter ces résultats qui prédisent que le bruit devrait être approximativement gaussien étant donné que le RSB sur données réelles est supérieur à 20 dB. En effet, en prenant un risque de première espèce de 5%, aucun des tests de Shapiro-Wilk réalisés sur données réelles, pour chaque temps t, ne rejette l'hypothèse de normalité.

Dans le cas où le régime du RSB est élevé, nous pouvons approximer la densité de probabilité de la variable aléatoire $D_{\mathrm{v}}(t) = \ln(S_{\mathrm{v}}(t))$ – en considérant que $S_{\mathrm{v}}(t)$ est approximativement gaussienne et en utilisant le développement limité d'ordre 1 de la fonction logarithme autour de $A_{\mathrm{v}}(t)$ – par

$$D_{\mathrm{v}}(t) \simeq -\frac{1}{\mathrm{r_2TE}}\left(\ln\left(\frac{A_{\mathrm{v}}(t)}{A_{\mathrm{v}}(0)}\right) + \zeta_{\mathrm{v}}(t) + \zeta_{\mathrm{v}}(0)\right), \tag{II.1.1}$$

où $\zeta_{\mathrm{v}}(t) \sim \mathcal{N}(0, \sigma / A_{\mathrm{v}}(t))$ est une variable aléatoire gaussienne. D'après cette équation nous pouvons voir qu'à régime élevé du RSB, le bruit log-ricien est approximativement gaussien mais aussi non-stationnaire avec un écart-type variant de façon inversement proportionnelle à $A_{\mathrm{v}}(t)$, l'intensité du signal IRM en absence de bruit. Ainsi, pour les valeurs du pic de la chute en intensité du signal, valeurs qui correspondent au pic de concentration en agent de contraste, l'écart-type du bruit sera le

plus élevé. Ceci est en accord avec [128] qui rapporte un bruit non stationnaire pour les images en concentration avec un bruit plus important au niveau des pics de concentration.

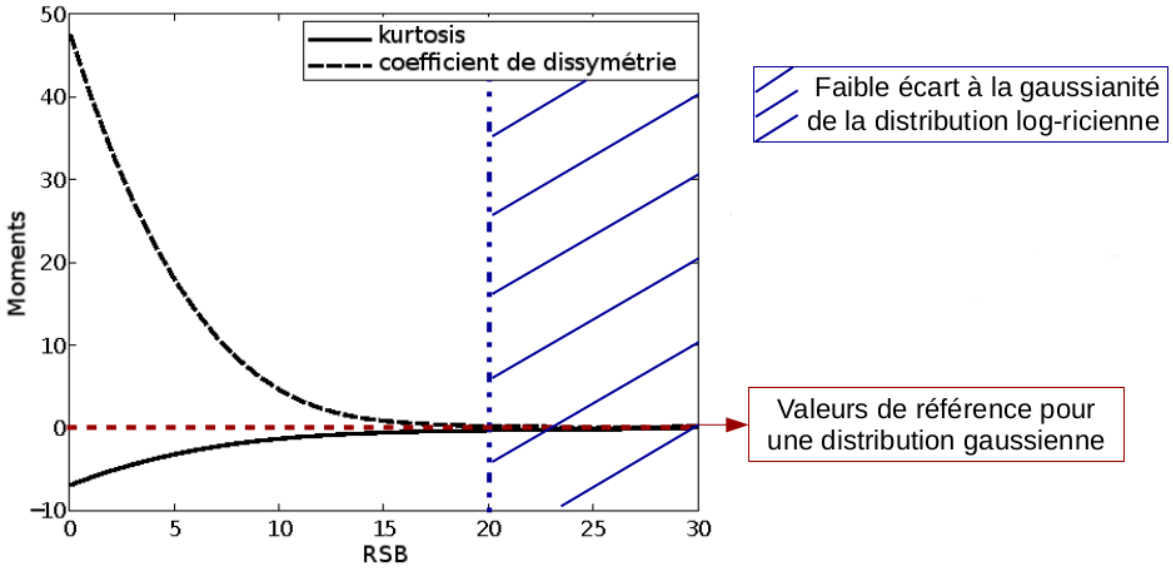


FIGURE II.1.10 – Troisième et quatrième moments d'une variable aléatoire log-ricienne en fonction du rapport signal sur bruit en dB (RSB).

En pratique, il n'est donc pas raisonnable d'approximer le bruit log-ricien des signaux de concentration en agent de contraste par du bruit additif gaussien stationnaire si l'on ne souhaite pas trop affecter le réalisme des simulations. Lors d'approche de simulation par convolution, il est donc préférable de "remonter" la chaîne d'acquisition jusqu'aux signaux IRM et de faire une approximation gausienne du bruit ricien sur les signaux IRM associés aux courbes de concentration.

II.1.2 Simulateur numérique

Nous venons de présenter différentes sources de variabilité susceptibles d'influencer les performances des algorithmes de déconvolution. À présent, nous allons décrire notre outil de simulation qui permet de prendre en compte toutes ces sources de variabilité et de les intégrer dans une chaîne de simulation automatisée (voir figure II.1.11). Cette chaîne de simulation s'organise en 3 étapes qui consistent en 1) la simulation de l'image des réponses impulsionnelles, 2) la simulation de la fonction d'entrée artérielle et 3) la simulation de l'image de concentration en agent de contraste. Nous détaillons ici ces trois étapes.

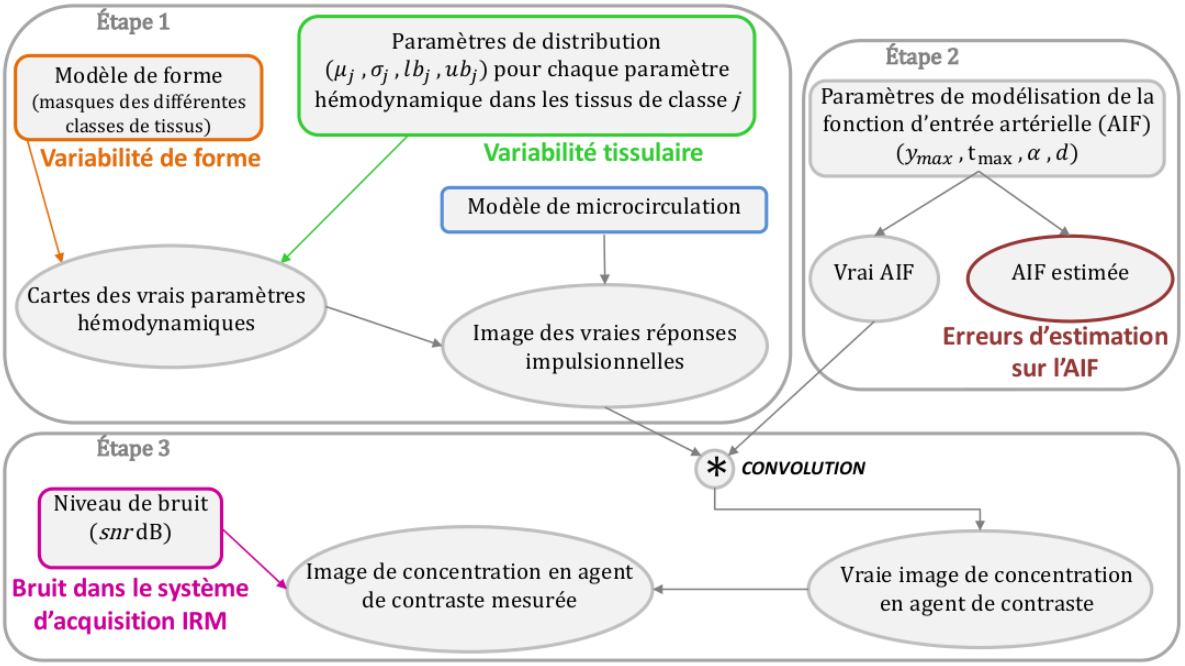


FIGURE II.1.11 – Chaîne de simulation pour notre simulateur d'image de concentration en IRM de perfusion.

II.1.2.1 Étape 1 – Simulation de l'image des réponses impulsionnelles

Nous générons une image 2D+t (ou 3D+t) des réponses impulsionnelles à partir d'un masque de labels en 2D (ou 3D) représentant la distribution spatiale des différentes classes de tissus. Le masque de labels, que nous appellerons "modèle de forme", est une entrée du simulateur. Son choix est très important car il détermine le degré de réalisme de la simulation en terme du nombre de classes de tissus et de leur organisation spatiale.

Chaque voxel v dans le domaine spatial 2D (ou 3D) est associé à un signal 1D $f_v(t)$ représentant la réponse impulsionnelle de ce voxel. Différents modèles pour la réponse impulsionnelle (modèle de micro-circulation) ont été proposés dans la littérature [99, 23, 84]. Dans notre simulateur, le choix entre un modèle de micro-circulation de type porte, triangulaire, ou mono-exponentiel du premier ordre est proposé :

$$[f_v(t)]_{\text{porte}} = \begin{cases} 0 & \text{si } t - \text{TMAX}_v < 0 \\ \text{CBF}_v & \text{si } t - \text{TMAX}_v \leq \text{MTT}_v \\ 0 & \text{si } t - \text{TMAX}_v > \text{MTT}_v \end{cases}, \tag{II.1.2}$$

$$[f_v(t)]_{\text{triangulaire}} = \begin{cases} 0 & \text{si } t - \text{TMAX}_v < 0 \\ \text{CBF}_v . \left(1 - \dfrac{t - \text{TMAX}_v}{2.\text{MTT}_v}\right) & \text{si } t - \text{TMAX}_v \leq 2.\text{MTT}_v \\ 0 & \text{si } t - \text{TMAX}_v > 2.\text{MTT}_v \end{cases}, \tag{II.1.3}$$

$$[f_v(t)]_{\text{exponentiel}} = \begin{cases} 0 & \text{si } t - \text{TMAX}_v < 0 \\ \text{CBF}_v . \exp\left(-\dfrac{t - \text{TMAX}_v}{\text{MTT}_v}\right) & \text{si } t - \text{TMAX}_v \geq 0 \end{cases}. \tag{II.1.4}$$

Le modèle exponentiel est basé sur un modèle simple de la micro-circulation où le lit vasculaire est un unique compartiment bien mélangé duquel l'agent de contraste va s'écouler à un taux proportionnel à la concentration en agent de contraste. Le modèle porte, quant à lui, est basé sur un modèle où tous les capillaires sont organisés en parallèle avec des longueurs et temps de transit moyens égaux et où l'agent de contraste va rester intégralement dans les capillaires durant ce temps de transit moyen avant de s'écouler instantanément. Ce modèle est peu réaliste et a été introduit dans la littérature dans le but de tester la robustesse de techniques de déconvolution car il représente une forme extrême pour la réponse impulsionnelle. Le modèle triangulaire quant à lui est simplement une forme intermédiaire entre les deux autres modèles. La figure II.1.12 illustre les formes des réponses impulsionnelles obtenues avec ces trois modèles.

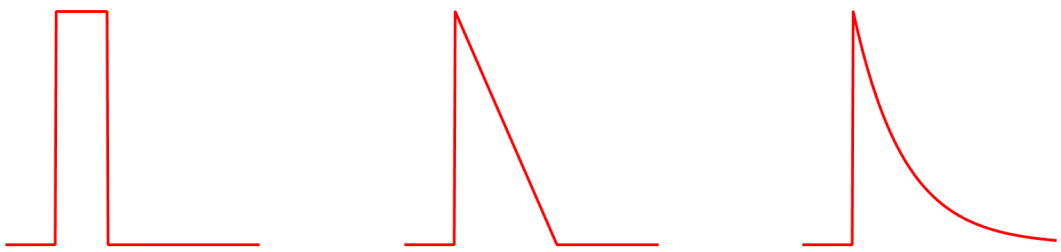


FIGURE II.1.12 – Formes des réponses impulsionnelles obtenues en fonction du modèle de micro-circulation. De gauche à droite : le modèle porte, le modèle triangulaire et le modèle exponentiel.

Les valeurs des paramètres hémodynamiques CBF_v, MTT_v et TMAX_v sont tirés aléatoirement selon une distribution spécifique à la classe des tissus associés par le modèle de forme au voxel v. Dans notre simulateur, nous modélisons indépendamment les distributions du CBF, du MTT et du TMAX pour chaque classe de tissus par des gaussiennes tronquées. Nous avons donc besoin de quatre paramètres pour chaque paramètre hémodynamique : la moyenne μ, l'écart-type σ, la borne inférieure lb et la borne supérieure ub (voir figure II.1.13). Les valeurs de ces paramètres (μ, σ, lb, ub) pour CBF, MTT et TMAX – et ce pour chaque classe tissulaire – sont des entrées du simulateur et déterminent le niveau de variabilité tissulaire intra-classe et le niveau de séparabilité inter-classe.

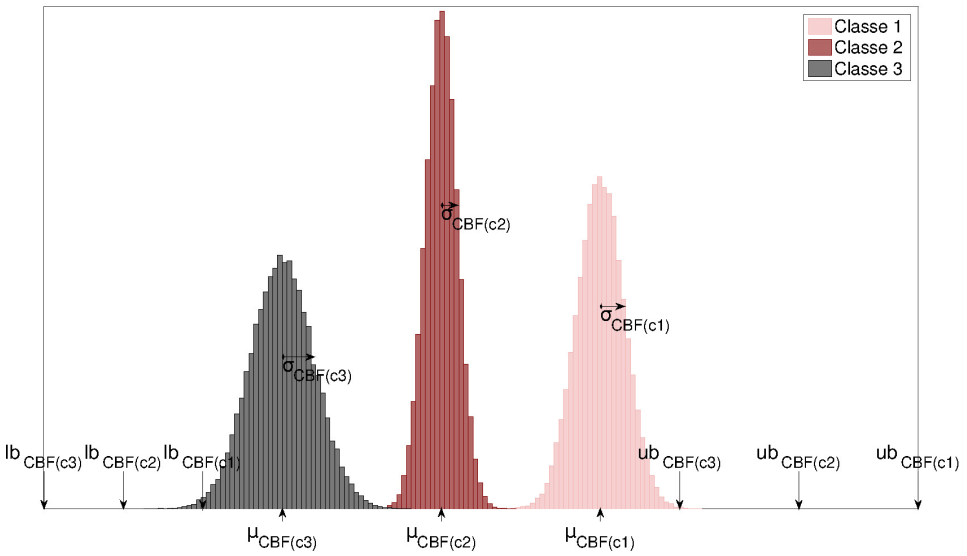


FIGURE II.1.13 – Illustration, dans le cas où 3 classes de tissus sont présentes, des 12 (4x3) paramètres nécessaires à décrire la distribution d'un paramètre hémodynamique (ici le CBF).

II.1.2.2 Étape 2 – Simulation de la fonction d'entrée artérielle

Une fonction d'entrée artérielle globale $C_a(t)$ est générée. $C_a(t)$ est modélisée par une fonction de forme loi-gamma, exprimée en utilisant la formulation simplifiée proposée par Madsen [82] :

$$C_a(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq d \\ y_{\max}.(\frac{t-d}{t_{\max}})^{\alpha}.\exp\left(\alpha(1-\frac{t-d}{t_{\max}})\right) & \text{si } t > d \end{cases}, \tag{II.1.5}$$

où $y_{\max}$ et $t_{\max}$ correspondent respectivement à la magnitude et à la position du maximum de la fonction d'entrée artérielle, d est le temps d'arrivée de l'agent de contraste et α correspond au paramètre de forme de la fonction d'entrée artérielle. Les paramètres $(y_{\max}, t_{\max}, d, \alpha)$ sont des entrées du simulateur.

Également, une version bruitée de la fonction d'entrée artérielle est générée afin de permettre l'évaluation de l'impact des erreurs d'estimation de celle-ci sur les performances des algorithmes de déconvolution. Meijs et al. [86] ont récemment proposé un modèle gaussien bivarié sur $y_{\max}$ et $t_{\max}$ pour décrire la variabilité inter-patient des fonctions d'entrées artérielles. De façon similaire au travail de Calamante et al. [21], nous proposons ici de modéliser les erreurs d'estimation de la fonction d'entrée artérielle comme des perturbations sur le $y_{\max}$ et le $t_{\max}$. Nous échantillonnons les valeurs bruitées de $y_{\max}$ et $t_{\max}$ de façon uniforme au sein de l'ellipse de confiance à 95% du modèle proposé par Meijs et al., remise à l'échelle et centrée autour de nos valeurs de $y_{\max}$ et $t_{\max}$. Ces valeurs correspondent à une borne supérieure pour les erreurs d'estimation (intra-patient) des fonctions d'entrées artérielles. L'effet du bruitage des paramètres $y_{\max}$ et $t_{\max}$ sont montrés à la figure II.1.14.

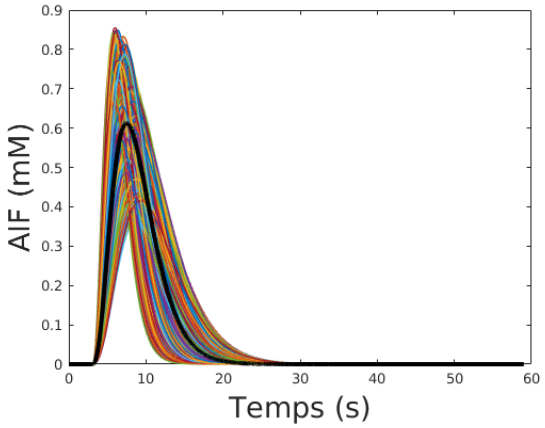


FIGURE II.1.14 – Illustration du modèle de bruit pour l'AIF proposé dans notre simulateur. Les courbes en couleur représentent 100 AIF bruitées, la courbe noire l'AIF non bruitée.

II.1.2.3 Étape 3 – Simulation de l'image de concentration en agent de contraste

Chaque courbe de concentration en agent de contraste non-bruitée C_v est simulée en convoluant la fonction d'entrée artérielle C_a produite à l'étape 2 avec la réponse impulsionnelle f_v produite à l'étape 1. Pour la convolution, la méthode des trapèzes est utilisée pour le calcul numérique de l'intégrale dans la convolution et, afin de réduire les artefacts dus à la discrétisation des données, C_a et f_v sont échantillonnés avec une période d'échantillonnage dix fois plus rapide que Δ_t, la résolution temporelle cible de C_v. Les signaux sont ensuite sous-échantillonnés pour obtenir la résolution temporelle Δ_t. Enfin, un bruit réaliste est ajouté à l'image de concentration en agent de contraste non-bruitée. Pour cela, la procédure proposée par Smith et al. [128] est suivie. Chaque courbe de concentration en agent de contraste non-bruitée C_v est transformée dans le domaine en intensité du signal IRM donnant $S_v(t) = S_0 \exp(-r_2.\mathrm{TE}.C_v(t))$, où S_0 est la valeur en intensité au repos avant l'arrivée de l'agent de contraste (unité arbitraire), TE est le temps d'écho (en seconde) et r_2 est le coefficient de relaxation transverse. Le paramètre r_2 est déterminé de sorte à ce que la courbe de concentration en agent de contraste moyenne dans le cerveau produise une chute de v% au niveau du pic du signal dans le domaine en intensité. Un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type $\sigma_{\mathcal{N}}$ est ensuite ajouté aux signaux en intensité non-bruités afin de simuler le bruit dans la chaîne d'acquisition IRM. La valeur utilisée pour l'écart-type $\sigma_{\mathcal{N}}$ est calculée de sorte à obtenir un rapport signal sur bruit de snr, où le rapport signal sur bruit est défini en décibel par $20\log_{10}(S_0/\sigma_{\mathcal{N}})$. L'image en concentration bruitée est enfin récupérée par transformation inverse $[C_v(t)]_{\text{bruitée}} = -\frac{1}{r_2.\mathrm{TE}} \ln\left(\frac{[S_v(t)]_{\text{bruitée}}}{S_0}\right)$. Les paramètres ($\Delta_t$,T,$S_0$,TE,$v$,$snr$), où T est la durée d'acquisition, sont des entrées du simulateur.

Nous allons à présent tirer parti de ce simulateur afin d'évaluer la faisabilité d'une automatisation de l'utilisation d'un algorithme de déconvolution globalement convergent d'introduction récente.

CHAPITRE 2

VERS L'AUTOMATISATION D'UN ALGORITHME DE DÉCONVOLUTION

Ce chapitre examine la possibilité d'une utilisation non-supervisée et automatique de l'algorithme de déconvolution globalement convergent d'introduction récente proposé dans [38]. Dans un premier temps, l'algorithme de déconvolution est décrit en détail et une réflexion sur le choix des paramètres de régularisation est présentée. Nous explorons ensuite le problème de l'optimisation des paramètres de régularisation par approche non-supervisée via la méthode des L-hypersurfaces et proposons une automatisation de cette approche.

II.2.1 Description de l'algorithme de déconvolution

L'algorithme de déconvolution proposé par Frindel et al. en 2014 [38] utilise une approche algébrique pour la déconvolution, utilisant la reformulation du problème de déconvolution sous la forme d'un problème d'inversion de matrice. Cet algorithme inclut un terme de régularisation temporelle et un terme de régularisation spatiale avec préservation des discontinuités. Frindel et al. propose un cadre théorique général pour leur algorithme de déconvolution et nous présentons ici la version de l'algorithme telle qu'utilisée dans ces travaux de thèse.

Définissons $\mathscr{S}_v$ comme l'ensemble des N_v voxels de l'image de perfusion, avec $N_v = N_x N_y N_z$ le produit de ses dimensions spatiales. Un signal temporel $\boldsymbol{C_v} = \left[C_v(t_1) \cdots C_v(t_{N_t})\right]^{\mathrm{T}}$ de longueur N_t est associé à chaque voxel $v \in \mathscr{S}_v$. Ce signal correspond à la courbe de concentration en agent de contraste mesurée au cours du temps dans les tissus du voxel v avec une période d'échantillonage de Δ_t. En utilisant la méthode des trapèzes pour le calcul numérique d'intégrale, l'approximation

discrète de l'équation continue de convolution $C_v(t) \approx \int_0^t C_a(\tau) f_v(t-\tau) d\tau + \varepsilon_v(t)$ (cf Eq I.3.1) est donnée par :

$$\boldsymbol{C_v} \approx \boldsymbol{C_a} \boldsymbol{f_v} \Delta_t + \boldsymbol{\varepsilon_v} \,, \tag{II.2.1}$$

avec $\boldsymbol{f_v} = \left[f_v(t_1) \cdots f_v(t_{N_t}) \right]^{\mathrm{T}}$, $\boldsymbol{\varepsilon_v} = \left[\varepsilon_v(t_1) \cdots \varepsilon_v(t_{N_t}) \right]^{\mathrm{T}}$ et

$$\boldsymbol{C_a} = \begin{pmatrix} C_a(t_1)/2 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ C_a(t_2)/2 & C_a(t_1)/2 & 0 & \cdots & 0 \\ C_a(t_3)/2 & C_a(t_2) & C_a(t_1)/2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_a(t_{N_t})/2 & C_a(t_{N_t-1}) & C_a(t_{N_t-2}) & \cdots & C_a(t_1)/2 \end{pmatrix}.$$

Par conséquent, nous obtenons, en considérant l'intégralité de l'ensemble $\mathscr{S}_v$ des voxels, la formulation algébrique suivante pour le problème de déconvolution :

$$\boldsymbol{C} \approx \mathrm{H} \boldsymbol{f} + \boldsymbol{\varepsilon} \,, \tag{II.2.2}$$

avec $\boldsymbol{C} = \left[\boldsymbol{C_{v_1}}^{\mathrm{T}} \cdots \boldsymbol{C_{v_{N_v}}}^{\mathrm{T}} \right]^{\mathrm{T}}$, $\boldsymbol{f} = \left[\boldsymbol{f_{v_1}}^{\mathrm{T}} \cdots \boldsymbol{f_{v_{N_v}}}^{\mathrm{T}} \right]^{\mathrm{T}}$, $\boldsymbol{\varepsilon} = \left[\boldsymbol{\varepsilon_{v_1}}^{\mathrm{T}} \cdots \boldsymbol{\varepsilon_{v_{N_v}}}^{\mathrm{T}} \right]^{\mathrm{T}}$ et $\mathrm{H} = \Delta_t \mathrm{diag}(\underbrace{\boldsymbol{C_a} \cdots \boldsymbol{C_a}}_{N_v \text{ fois}})$.

Découlant de cette formulation algébrique et après relaxation de la contrainte stricte d'égalité, le problème de déconvolution peut être résolu en cherchant la solution $\hat{\boldsymbol{f}}$ qui minimise une fonction de coût globale

$$\Omega(\boldsymbol{f}) = \Phi(\boldsymbol{f}) + \Psi(\boldsymbol{f}) \,, \tag{II.2.3}$$

qui mesure la fidélité de toute solution $\boldsymbol{f}$ par rapport, d'une part, aux données mesurées ($\boldsymbol{C}$ et H) via le terme d'attache aux données $\Phi(\boldsymbol{f})$ et, d'autre part, aux connaissances a priori sur la solution via le terme de régularisation $\Psi(\boldsymbol{f})$.

Dans leur algorithme, Frindel et al. utilisent un terme d'attache aux données qui pénalise les déviations de la solution par rapport aux données observées en utilisant une norme L2 :

$$\Phi(\boldsymbol{f}) = \| \mathrm{H} \boldsymbol{f} - \boldsymbol{C} \|_2^2 \,. \tag{II.2.4}$$

Le terme de régularisation proposé par Frindel et al. est quant à lui composé de deux sous-termes, un terme de régularisation spatiale ($\Psi_{\mathrm{s}}(\boldsymbol{f})$) et un terme de régularisation temporelle ($\Psi_{\mathrm{t}}(\boldsymbol{f})$) :

$$\Psi(\boldsymbol{f}) = \lambda_{\mathrm{s}} \Psi_{\mathrm{s}}(\boldsymbol{f}) + \lambda_{\mathrm{t}} \Psi_{\mathrm{t}}(\boldsymbol{f}) \,, \tag{II.2.5}$$

où les paramètres de régularisation de l'algorithme de déconvolution λ_{s} et λ_{t} contrôlent la force des différents termes a priori par rapport au terme d'attache aux données.

Le terme de régularisation spatiale $\Psi_{\mathrm{s}}(\boldsymbol{f})$ utilisé dans l'algorithme de Frindel et al. a été initialement proposé par Chardonnier et al. [28] en application aux algorithmes de reconstruction en

tomographie. Il favorise des solutions lisses spatialement (c.à.d. avec un gradient spatial de petite norme) tout en préservant les discontinuités spatiales principales de l'image dans la solution, discontinuités considérées comme attributs importants de l'image et non comme artefacts dus au bruit. Nous considérons ici un voisinage de type von Neumann lors de l'évaluation du gradient spatial [1], ce qui nous conduit à utiliser le terme de régularisation spatiale suivant :

$$\Psi_{\mathrm{s}}(\boldsymbol{f}) = \sum_{v \in \mathscr{S}_v} \sum_{i \in [\![1,N_t]\!]} \left(\psi((\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{x},\boldsymbol{t_i}} \cdot \boldsymbol{f})_v) + \psi((\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{y},\boldsymbol{t_i}} \cdot \boldsymbol{f})_v) \right), \tag{II.2.6}$$

$$\text{avec } (\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{x},\boldsymbol{t_i}} \cdot \boldsymbol{f})_{[v=(x,y,z)]} = \left(f_{(x+1,y,z)}(t_i) - f_{(x,y,z)}(t_i) \right) / \Delta_x \text{ les gradients sagittaux,}$$

$$\text{et } (\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{y},\boldsymbol{t_i}} \cdot \boldsymbol{f})_{[v=(x,y,z)]} = \left(f_{(x,y+1,z)}(t_i) - f_{(x,y,z)}(t_i) \right) / \Delta_y \text{ les gradients transversaux,}$$

où Δ_x et Δ_y correspondent à la résolution spatiale dans le plan transversal (X,Y) et où $\psi(u)$ est une fonction potentielle de préservation des discontinuités. Afin d'alléger les notations, le terme de régularisation spatiale peut aussi être exprimé de façon plus compacte par

$$\Psi_{\mathrm{s}}(\boldsymbol{f}) = \sum_{i \in [\![1,2N_t]\!]} \psi(\mathrm{S}_i \boldsymbol{f}), \tag{II.2.7}$$

où S est la concaténation verticale de la matrice des gradients

$$\mathrm{S}^{\mathrm{T}} = \left(|\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{x},\boldsymbol{t_1}}|^{\mathrm{T}} \, |\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{y},\boldsymbol{t_1}}|^{\mathrm{T}} \, \ldots \, |\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{x},\boldsymbol{t_{N_t}}}|^{\mathrm{T}} \, |\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{y},\boldsymbol{t_{N_t}}}|^{\mathrm{T}} \right)^{\mathrm{T}}$$

La fonction potentielle de préservation des discontinuités $\psi(u)$ permet de pondérer la force du lissage imposée localement en fonction de la valeur du gradient spatial u. Schématiquement, cette fonction potentielle permet la préservation des discontinuités en assurant que les directions de faible gradient soient lissées et que les directions de fort gradient soient laissées relativement intactes. Pour posséder des propriétés de préservation des discontinuités, la fonction potentielle utilisée doit respecter les conditions suivantes :

- Conditions nécessaires pour toute fonction potentielle :
  a) $\psi(u) \geqslant 0 \ \ \forall u$ avec $\psi(0) = 0$.
  b) $\psi(-u) = \psi(u)$ (fonction paire)
  c) $\psi(u) \in C^1$ (dérivée première continue)
  d) $\psi'(u) \geqslant 0 \ \ \forall u \geqslant 0$
- Conditions nécessaires pour assurer la préservation des discontinuités :
  e) $\frac{\psi'(u)}{2u}$ continue et strictement décroissante sur $[0, +\infty]$
  f) $\lim_{u \to +\infty} \frac{\psi'(u)}{2u} = 0$
  g) $\lim_{u \to 0^+} \frac{\psi'(u)}{2u} = M,\ 0 < M < +\infty$

1. L'anisotropie des voxels dans les images de perfusion est généralement très importante le long de l'axe longitudinal (axe Z) et il est courant que les coupes le long de cet axe ne soient pas continues. Par conséquent, le terme de régularisation spatiale utilisé ici ne considèrera pas la direction longitudinale (axe Z) mais uniquement les directions transversale et sagittale (plan XY). Le voisinage considéré ici pour la régularisation spatiale est modifié par rapport au voisinage utilisé dans les exemples d'illustration de [38].

- Conditions nécessaires pour assurer de bonnes propriétés de convergence :
  h) $\psi^{(3)}(0) = 0$
  i) $\psi^{(4)}(0)$ existe.

Dans la littérature [28, 38], les fonctions vérifiant ces conditions s'organisent en deux catégories principales : les fonctions convexes et les fonctions non-convexes. Les fonctions convexes réduisent le lissage au voisinage d'une discontinuité mais ne l'éliminent pas de façon aussi abrupte que les fonctions non-convexes et conservent donc moins nettement les discontinuités que celles-ci. Cependant, les fonctions potentielles convexes offrent des propriétés de convergence plus attractives que les fonctions non-convexes (ex : rapidité de convergence), point que nous jugeons important de favoriser compte tenu du cadre applicatif clinique de nos travaux. Nous avons donc décidé d'utiliser la fonction potentielle convexe suivante :

$$\psi(u) = \sqrt{u^2 + \delta^2} - \delta \,, \tag{II.2.8}$$

où $\delta > 0$ est un paramètre d'échelle permettant de définir l'ordre de grandeur du gradient spatial à partir duquel on souhaite considérer que l'on est en présence d'une discontinuité. Cette fonction dérivable est souvent utilisée comme approximation de la régularisation à variation totale.

Le terme de régularisation temporelle $\Psi_t(\boldsymbol{f})$ utilisé dans l'algorithme de Frindel et al. correspond quant à lui à la régularisation Tikhonov [23]. Il favorise les solutions lisses en fonction du temps (c.à.d. avec un gradient temporel de petite norme) et est donné par :

$$\Psi_t(\boldsymbol{f}) = \|\mathrm{T}\boldsymbol{f}\|_2^2 \,, \tag{II.2.9}$$

avec $\mathrm{T} = \mathrm{diag}(\underbrace{\boldsymbol{D_t} \cdots \boldsymbol{D_t}}_{N_v \text{ fois}})$ un opérateur de différence du premier ordre de taille $N_v(N_t - 1) \times N_v N_t$, où $\boldsymbol{D_t}$, de taille $(N_t - 1) \times N_t$, est donné par $\boldsymbol{D_t} = \frac{1}{\Delta_t} \begin{pmatrix} -1 & 1 & & 0 \\ & \ddots & \ddots & \\ 0 & & -1 & 1 \end{pmatrix}$.

Ce terme utilise une norme L2 et confère à l'algorithme de déconvolution ses propriétés de convergence globale. Dans le cas où la fonction potentielle de préservation des discontinuités est convexe, ce terme assure que la fonction globale de coût $\Omega(\boldsymbol{f})$ soit strictement convexe et qu'il y ait ainsi un unique point stationnaire correspondant au minimum global de $\Omega(\boldsymbol{f})$. Autrement dit, dans le cas où la fonction potentielle de préservation des discontinuités est convexe, la solution recherchée $\hat{\boldsymbol{f}} = \underset{\boldsymbol{f}}{\mathrm{argmin}}(\Omega(\boldsymbol{f}))$ correspond à l'unique point pour lequel le gradient de la fonction globale de coût $\nabla\Omega(\boldsymbol{f})$ s'annule.
Nous avons :

$$\begin{aligned} \Omega(\boldsymbol{f}) &= \Phi(\boldsymbol{f}) + \Psi(\boldsymbol{f}) \\ &= \Phi(\boldsymbol{f}) + \lambda_s \Psi_s(\boldsymbol{f}) + \lambda_t \Psi_t(\boldsymbol{f}) \end{aligned}$$

$$= \|\mathrm{H}\boldsymbol{f} - \boldsymbol{C}\|_2^2 \;+\; \lambda_\mathrm{s} \sum_{i\in[\![1,2N_t]\!]} \psi(\mathrm{S}_i\boldsymbol{f}) \;+\; \lambda_\mathrm{t}\|\mathrm{T}\boldsymbol{f}\|_2^2 .$$

Ainsi :

$$\begin{aligned}\nabla\Omega(\boldsymbol{f}) &= \frac{\partial\left(\|\mathrm{H}\boldsymbol{f}-\boldsymbol{C}\|_2^2\right)}{\partial\boldsymbol{f}} + \lambda_\mathrm{s}\frac{\partial\left(\sum_{i\in[\![1,2N_t]\!]}\psi(\mathrm{S}_i\boldsymbol{f})\right)}{\partial\boldsymbol{f}} + \lambda_\mathrm{t}\frac{\partial\left(\|\mathrm{T}\boldsymbol{f}\|_2^2\right)}{\partial\boldsymbol{f}} \\ &= \left[2\mathrm{H}^t\mathrm{H}\boldsymbol{f} - 2\mathrm{H}^t\boldsymbol{C}\right] + \lambda_\mathrm{s}\left[\mathrm{S}^t\cdot\mathrm{E}(\boldsymbol{f})\cdot\mathrm{S}\cdot\boldsymbol{f}\right] + \lambda_\mathrm{t}\left[2\mathrm{T}^t\mathrm{T}\boldsymbol{f}\right],\end{aligned}$$

où $\mathrm{E}(\boldsymbol{f}) = \mathrm{diag}\left(\dfrac{\psi'(\mathrm{S}_1\boldsymbol{f})}{\mathrm{S}_1\boldsymbol{f}} \cdots \dfrac{\psi'(\mathrm{S}_{2N_t}\boldsymbol{f})}{\mathrm{S}_{2N_t}\boldsymbol{f}}\right)$ et $\dfrac{\psi'(u)}{u} = \dfrac{1}{\sqrt{u^2+\delta^2}}$.

La solution recherchée $\hat{\boldsymbol{f}} = \underset{\boldsymbol{f}}{\mathrm{argmin}}(\Omega(\boldsymbol{f}))$ vérifie donc :

$$\begin{aligned}&\left[2\mathrm{H}^t\mathrm{H}\hat{\boldsymbol{f}} - 2\mathrm{H}^t\boldsymbol{C}\right] + \lambda_\mathrm{s}\left[\mathrm{S}^t\cdot\mathrm{E}(\hat{\boldsymbol{f}})\cdot\mathrm{S}\cdot\hat{\boldsymbol{f}}\right] + \lambda_\mathrm{t}\left[2\mathrm{T}^t\mathrm{T}\hat{\boldsymbol{f}}\right] = 0 \\ \Leftrightarrow\; &\underbrace{\left[2\mathrm{H}^t\mathrm{H} + \lambda_\mathrm{s}\mathrm{S}^t\cdot\mathrm{E}(\hat{\boldsymbol{f}})\cdot\mathrm{S} + \lambda_\mathrm{t}2\mathrm{T}^t\mathrm{T}\right]}_{\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}})}\cdot\hat{\boldsymbol{f}} - 2\mathrm{H}^t\boldsymbol{C} = 0 \\ \Leftrightarrow\; &\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}})\cdot\hat{\boldsymbol{f}} = 2\mathrm{H}^t\boldsymbol{C}\,.\end{aligned}$$

Dans le cas où la fonction potentielle de préservation des discontinuités est convexe, Frindel et al. montrent que la matrice $\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}})$ est une matrice symétrique définie positive inversible et proposent ainsi l'algorithme de déconvolution globalement convergent suivant :

begin
  $\hat{\boldsymbol{f}}_0 \longleftarrow \boldsymbol{0}$
  repeat
    $\hat{\boldsymbol{f}}_{n+1} \longleftarrow \left[\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}}_n)\right]^{-1}\cdot 2\mathrm{H}^t\boldsymbol{C}$
  until *convergence* ;
end

Concernant le critère d'arrêt pour la convergence du problème d'optimisation principal, nous utilisons les critères suivants :

$$\frac{\|\hat{f}_{n+1} - \hat{f}_n\|_2}{\|\hat{f}_n\|_2} \leq TOL \text{ et } n \leq MAXIT\,.$$

Ce critère d'arrêt permet de terminer l'optimisation lorsqu'une précision suffisante sur la solution est atteinte sous réserve d'un nombre maximum d'itérations $MAXIT$ à ne pas dépasser. Nous avons fixé $TOL = 10^{-6}$ et $MAXIT = 1000$.

À noter également qu'à chaque itération principale de l'algorithme de déconvolution, il est nécessaire de calculer la matrice inverse $\left[\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}}_n)\right]^{-1}$. En pratique, la matrice $\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}}_n)$ étant une matrice symétrique définie positive de très grande taille (de même taille que le nombre de voxels dans l'image originale), nous utilisons un solveur itératif par méthode du gradient conjugué avec préconditionnement diagonal (préconditionneur de Jacobi) pour estimer la matrice inverse $\left[\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}}_n)\right]^{-1}$ à chaque itération principale de l'algorithme de déconvolution. En utilisant cette méthode de résolution, le problème interne d'optimisation consistant à inverser la matrice $\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}}_n)$ est ainsi résolu de façon approximative et non de façon exacte. L'algorithme proposé ici est donc un algorithme d'optimisation semi-quadratique inexact, dans le sens où l'étape d'inversion n'est pas exacte et l'implémentation machine conduit nécessairement à des erreurs numériques d'arrondis. Robini et al. [112] ont montré que les propriétés de convergence globale sont conservées même si le problème d'optimisation interne est résolu de façon inexacte à chaque itération principale. L'algorithme est assuré de converger vers le minimum global et est stable numériquement sous la simple condition qu'un nombre minimum d'itérations pour le problème d'optimisation interne soit fixé pour chaque itération principale de l'algorithme de déconvolution (ici nous avons fixé un nombre minimum de 10 itérations).

L'algorithme de déconvolution présenté ici contient trois hyper-paramètres, un paramètre d'échelle δ et deux paramètres de régularisation λ_s et λ_t. Dans la matrice $\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}})$, le paramètre δ va jouer un rôle de préservation des discontinuités via le terme $\mathrm{E}(\hat{\boldsymbol{f}})$ qui pondère chaque gradient u par $\frac{1}{\sqrt{u^2+\delta^2}}$. Ainsi, plus le gradient u est grand et moins la pondération est importante. La figure II.2.1 montre l'évolution du terme $\frac{1}{\sqrt{u^2+\delta^2}}$ en fonction de la valeur du gradient u pour différentes valeurs de δ. Comme on peut le voir sur cette figure, la pondération des gradients décroît de façon importante à partir d'un gradient égal à δ. Le paramètre d'échelle δ correspond donc à l'ordre de grandeur du saut de gradient à partir duquel l'algorithme va commencer à "ignorer" ces sauts de gradient dans le calcul de la fonction de coût, et ainsi à moins lisser spatialement et à préserver les discontinuités. La pondération des gradients sera par contre du même ordre de grandeur pour tous les gradients d'un ordre de grandeur inférieur à δ, et les gradients plus élevés seront ainsi plus pénalisés. Le paramètre δ doit donc être fixé à un ordre de grandeur inférieur à celui des sauts de gradient correspondant aux discontinuités que l'on souhaite préserver. Si le paramètre δ choisi est trop élevé, l'algorithme fonctionnera correctement, avec une régularisation temporelle et spatiale des solutions sans préservation particulière des discontinuités spatiales. En pratique, seul un ordre de grandeur grossier pour δ est à fixer car les résultats obtenus après déconvolution ne sont pas vraiment sensibles à ce paramètre. Pour un type d'images données, le saut relatif de gradient correspondant à des discontinuités reste globalement le même. Ainsi, afin d'éviter d'avoir à réajuster le paramètre δ en fonction de la dynamique des images de perfusion à déconvoluer, nous avons rajouté une étape préliminaire d'adimensionnement des données par normalisation par le maximum de la fonction d'entrée artérielle, ce qui permet l'utilisation d'un paramètre d'échelle fixe pour une application donnée. Dans le cas applicatif de la perfusion IRM pour l'accident vasculaire cérébral, nous avons

choisi de fixer, après expérimentation, le paramètre d'échelle à une valeur de $\delta = 10^{-7}$.

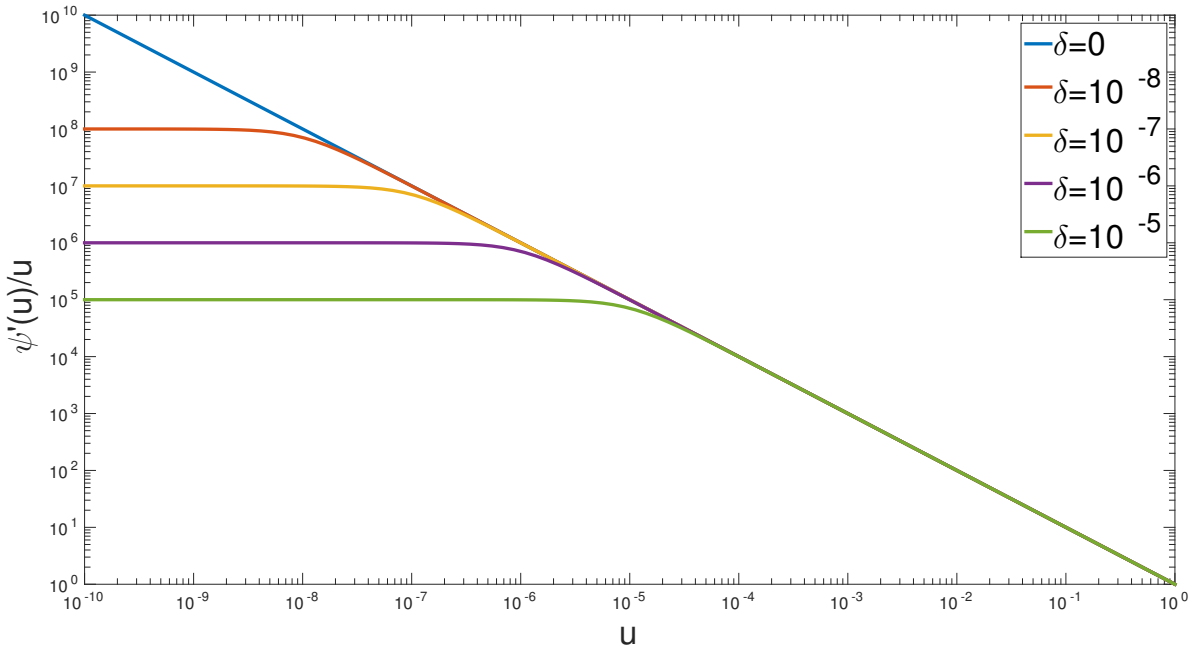


FIGURE II.2.1 – Illustration du comportement de la fonction $\dfrac{\psi'(u)}{u} = \dfrac{1}{\sqrt{u^2+\delta^2}}$ pour différentes valeurs de δ.

La sélection attentive du jeu de paramètres de régularisation $\Lambda = (\lambda_t, \lambda_s)$ est par contre essentielle à l'obtention d'une solution post-déconvolution de bonne qualité. Les paramètres de régularisation déterminent l'équilibre entre le poids apporté dans la fonction globale de coût au terme d'attache aux données (soit à l'information contenue dans l'image à déconvoluer) et celui apporté aux termes de régularisation (soit à l'information a priori sur la solution à obtenir). La solution obtenue après déconvolution – c'est à dire l'image en réponse impulsionnelle $\hat{\boldsymbol{f}}_{\boldsymbol{\Lambda}}$ minimisant la fonction globale de coût Ω pour un jeu de paramètres de régularisation donné $\Lambda = (\lambda_t, \lambda_s)$ – va varier considérablement en fonction du choix de Λ. Le bon comportement de l'algorithme de déconvolution – c'est à dire son aptitude à donner une solution robuste, proche de l'image en réponse impulsionnelle réelle – dépendra d'un choix approprié du jeu de paramètres de régularisation.

Lorsque la vérité terrain après déconvolution est connue, une méthode efficace pour optimiser les paramètres de régularisation, bien que naïve et très coûteuse en temps de calcul, consiste simplement à déconvoluer l'image d'intérêt avec différentes valeurs du jeu de paramètres de régularisation, en balayant une très large gamme de valeurs possibles. Le jeu de paramètres donnant la solution post-déconvolution de meilleure qualité est alors sélectionné (approche d'optimisation supervisée par criblage). Cependant, encore faut-il définir une mesure pour quantifier la qualité d'une solution. En effet, même lorsque la vérité terrain après déconvolution est connue, par exemple lorsque

nous travaillons sur données simulées, le choix d'un bon critère de qualité pour les solutions post-déconvolution soulève plusieurs questions. Par exemple, sur quelles données post-déconvolution souhaitons-nous calculer le critère de qualité ? *L'image spatio-temporelle des réponses impulsionnelles dans son intégralité ? Les cartes de paramètres hémodynamiques ?* Également, comment souhaitons-nous définir le critère de qualité ? *En utilisant des écarts quadratiques aux valeurs de référence ou des écarts absolus ? Devrions-nous considérer une normalisation des écarts (différences relatives versus différences absolues) ?* Nous aimerions ici mettre l'accent sur le fait que le choix même du critère de qualité va avoir un impact important sur le jeu de paramètres de régularisation sélectionné comme optimal et ainsi sur la solution finale obtenue post-déconvolution. Pour illustrer ces propos, nous étudions les paysages énergétiques, associés aux différents critères de qualité définis dans les tableaux II.2.1 et II.2.2, qui peuvent être obtenus sur données simulées simples en faisant varier les jeux de paramètres de régularisation.

TABLE II.2.1 – Critères de qualité proposés à l'étude et basés sur les données spatio-temporelles des réponses impulsionnelles $\boldsymbol{f}$ obtenues post-déconvolution.

	Écarts relatifs	Écarts absolus
Avec normalisation	$\mathrm{NRMSE}_{\boldsymbol{f}} = \sqrt{\frac{1}{N_t N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \sum_{i=1}^{N_t} \left(\frac{\widehat{f_v}(t_i) - f_v(t_i)}{\max_{j \in [1..N_t]} \left(f_v(t_j) \right)} \right)^2}$	$\mathrm{NMAE}_{\boldsymbol{f}} = \frac{1}{N_t N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \sum_{i=1}^{N_t} \left\lvert \frac{\widehat{f_v}(t_i) - f_v(t_i)}{\max_{j \in [1..N_t]} \left(f_v(t_j) \right)} \right\rvert$
Sans normalisation	$\mathrm{RMSE}_{\boldsymbol{f}} = \sqrt{\frac{1}{N_t N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \sum_{t=1}^{N_t} \left(\widehat{f_v}(t) - f_v(t) \right)^2}$	$\mathrm{MAE}_{\boldsymbol{f}} = \frac{1}{N_t N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \sum_{t=1}^{N_t} \left\lvert \widehat{f_v}(t) - f_v(t) \right\rvert$

TABLE II.2.2 – Critères de qualité proposés à l'étude et basés sur une carte d'un paramètre hémodynamique $\boldsymbol{M}$ extrait post-déconvolution.

	Écarts relatifs	Écarts absolus
Avec normalisation	$\mathrm{NRMSE}_{\boldsymbol{M}} = \sqrt{\frac{1}{N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \left(\frac{\widehat{M_v} - M_v}{M_v} \right)^2}$	$\mathrm{NMAE}_{\boldsymbol{M}} = \frac{1}{N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \left\lvert \frac{\widehat{M_v} - M_v}{M_v} \right\rvert$
Sans normalisation	$\mathrm{RMSE}_{\boldsymbol{M}} = \sqrt{\frac{1}{N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \left(\widehat{M_v} - M_v \right)^2}$	$\mathrm{MAE}_{\boldsymbol{M}} = \frac{1}{N_v} \sum_{v \in \mathrm{ROI}} \left\lvert \widehat{M_v} - M_v \right\rvert$

Ici, nous cherchons simplement à illustrer l'impact du critère de qualité utilisé pour l'optimisation du jeu de paramètres de régularisation et allons donc utiliser des données simulées très simples. Nous utilisons l'outil de simulation présenté au chapitre II.1, avec un modèle de micro-circulation de type porte et avec un modèle de forme contenant uniquement, en plus des voxels de fond, deux types de tissus (les tissus ischémiés et les tissus sains). Ce modèle de forme est montré à la figure II.2.2. Le rapport signal sur bruit est fixé à 40 dB. Le flux cérébral sanguin et le temps de transit moyen sont fixés respectivement à 40 mL/100g/min et 4.5 s pour les tissus sains et à 10 mL/100g/min et à 9 s pour

les tissus ischémiés (valeurs classiques pour des données cliniques). Le temps au maximum est laissé à 0 s pour toutes les classes tissulaires et aucune variabilité des paramètres hémodynamiques n'est introduite. Toutes les réponses impulsionnelles d'une même classe tissulaire sont donc identiques. Nous criblons ensuite des jeux de paramètres sur une grille régulière très lâche. Nous faisons varier λ_t de 10^{-6} à 10^4 et λ_s de 10^{-8} à 10^3 par puissance de 10.

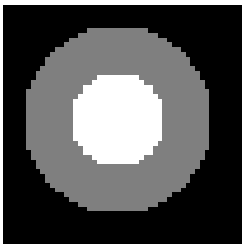


FIGURE II.2.2 – Modèle de forme simple utilisé pour l'étude de l'impact du critère de qualité sur le jeu de paramètres de régularisation sélectionné. En blanc les tissus ischémiés, en gris les tissus sains et en noir les voxels de fond.

Les paysages énergétiques obtenus pour chaque critère de qualité diffèrent les uns des autres par la position de leurs puits de potentiel (autrement dit par la valeur du jeu de paramètres minimisant le critère de qualité), mais aussi par leur aspect plus ou moins convexe. Pour illustration, la figure II.2.3 donne à visualiser le paysage énergétique obtenu pour deux critères de qualité différents. Les jeux de paramètres de régularisation sélectionnés en fonction des différents critères de qualité sont donnés au tableau II.2.3 et la figure II.2.4 illustre l'aspect des courbes déconvoluées obtenues avec deux jeux de paramètres de régularisation différents pour la déconvolution. Comme on peut le voir, les jeux de paramètres sélectionnés sont sensiblement différents en fonction de l'image utilisée pour le calcul du critère ($\boldsymbol{CBF}$, $\boldsymbol{CBV}$, $\boldsymbol{MTT}$ ou $\boldsymbol{f}$) et du type de critère utilisé (RMSE, NRMSE, MAE ou NMAE).

Après expérimentation, nous avons pu voir que les critères de qualité calculés sur les cartes du flux cérébral sanguin semblaient donner les meilleurs résultats, d'autant plus lorsque le réalisme des simulations était augmenté. Les autres paramètres hémodynamiques semblent moins discriminants et l'image des réponses impulsionnelles dans son intégralité donne des résultats moins intéressants. Ceci est probablement dû au fait qu'une grande proportion des signaux sont nuls pour la réponse impulsionnelle et moyenner l'écart à la vérité terrain sur tout le signal dilue l'information d'intérêt contenue dans le signal. Les critères avec normalisation semblent donner des résultats intéressants, cependant ces critères risquent de donner des valeurs instables lorsque l'image prend une valeur faible. Pour des images avec variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques, il est donc probablement préférable de travailler avec des critères de qualité sans normalisation. Enfin, il est difficile de dire si regarder des écarts absolus ou des écarts quadratiques est préférable. Cette petite illustration permet de mettre en garde lors de la comparaison de performances d'algorithmes de déconvolution à bien définir explicitement le critère de qualité utilisé et à utiliser ce même critère pour tous les algorithmes de déconvolution.

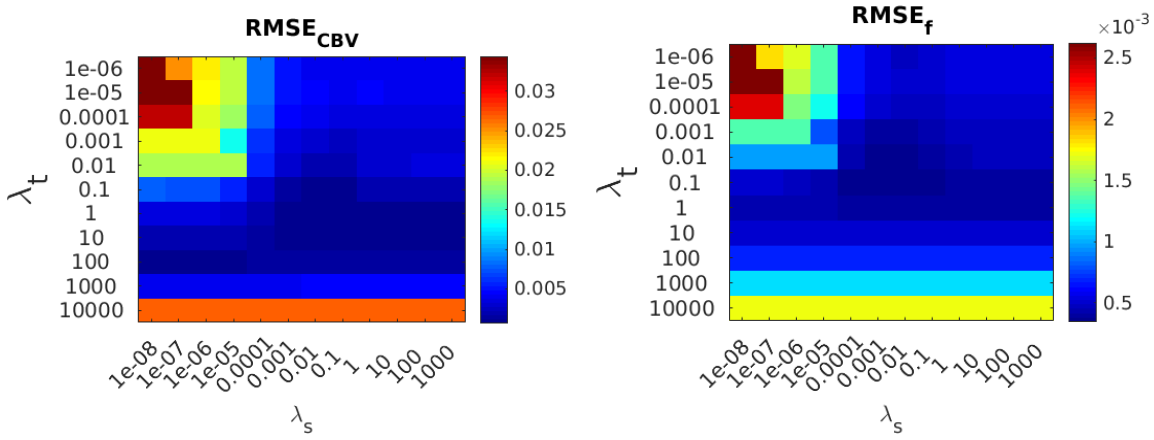


FIGURE II.2.3 – Paysages énergétiques obtenus pour les critères de qualité RMSE$_{CBV}$ (à gauche) et RMSE$_f$ (à droite).

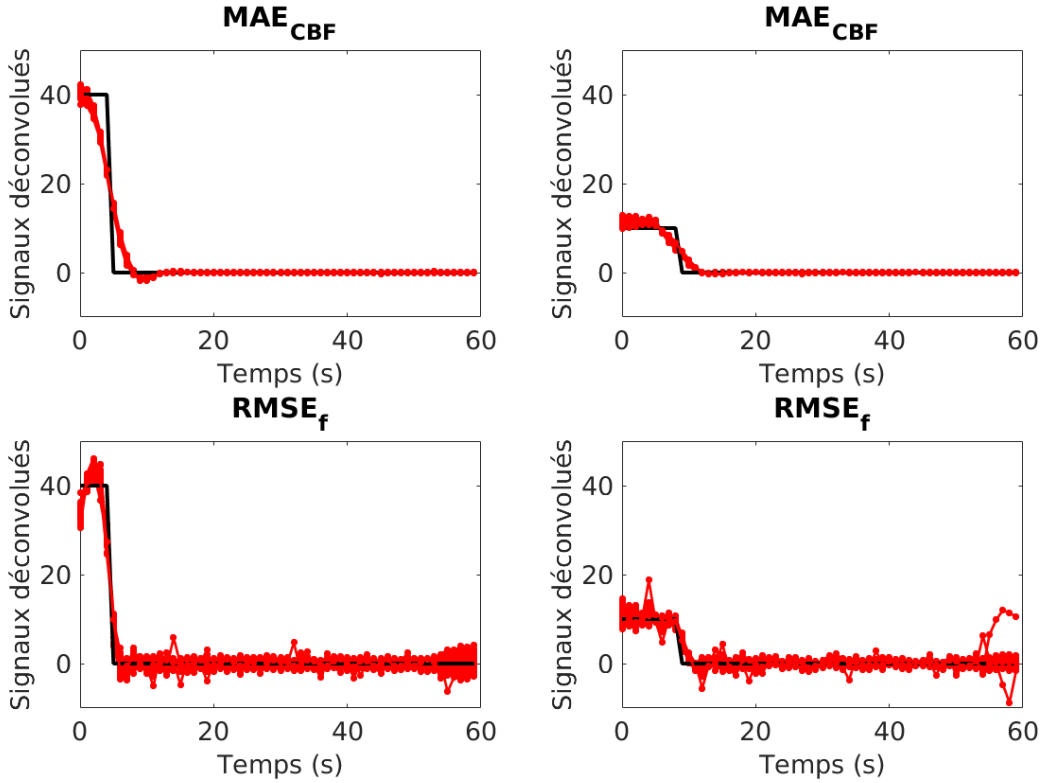


FIGURE II.2.4 – Illustration de l'aspect des courbes déconvoluées (en rouge) obtenues en fonction du critère de qualité utilisé pour l'optimisation des paramètres de régularisation (MAE$_{CBF}$ en haut et RMSE$_f$ en bas). À gauche, 100 courbes obtenues dans les tissus sains et à droite 100 courbes obtenues dans les tissus ischémiés. En noir, la vraie courbe de réponse impulsionnelle simulée.

TABLE II.2.3 – Jeu de paramètres de régularisation $\Lambda = (\lambda_t, \lambda_s)$ sélectionné en fonction du critère de qualité utilisé.

	RMSE_X	NRMSE_X	MAE_X	NMAE_X
$\boldsymbol{CBF}$	(10,100)	(10,0.001)	(10,1000)	(10,0.1)
$\boldsymbol{CBV}$	(10,0.01)	(10,0.01)	(10,0.1)	(10,0.01)
$\boldsymbol{MTT}$	(10,0.01)	(1,0.001)	(1,0.001)	(1,0.001)
$\boldsymbol{f}$	(0.01,0.001)	(0.1,0.001)	(0.1,0.01)	(1,0.01)

En pratique, lorsque nous travaillons sur données réelles, la vérité terrain est généralement inconnue et il est alors nécessaire de posséder des méthodes d'optimisation non-supervisée des paramètres de régularisation. Dans la section suivante, nous étudions les performances de la méthode des L-hypersurfaces pour l'optimisation des paramètres de régularisation en application à l'accident vasculaire cérébral et proposons une méthode d'automatisation de la méthode des L-hypersurfaces.

II.2.2 Optimisation automatique et non-supervisée des paramètres de régularisation

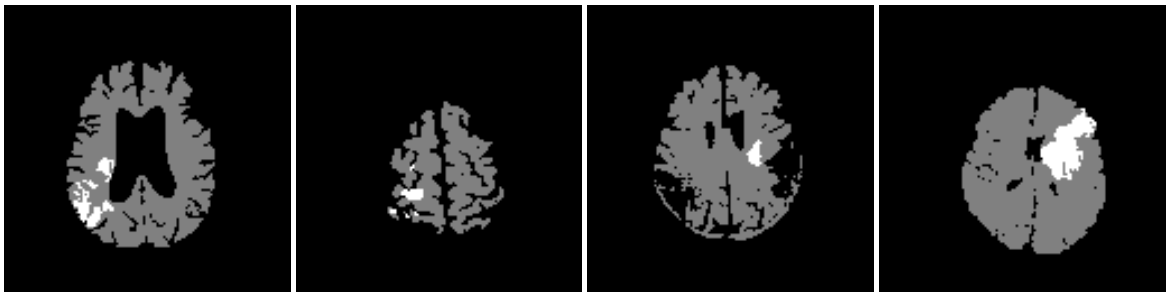
Dans un premier temps, nous présentons les données synthétiques qui seront utilisées pour tester, en application à l'accident vasculaire cérébral, les performances de la méthode des L-hypersurfaces pour l'optimisation des paramètres de régularisation. Nous expliquons ensuite la méthode des L-hypersurfaces et évaluons ses performances sur nos données simulées. Enfin, une méthode pour l'automatisation de la méthode des L-hypersurfaces est proposée et évaluée.

II.2.2.1 Données synthétiques

Afin d'évaluer les performances de la méthode des L-hypersurfaces pour l'optimisation non-supervisée des paramètres de régularisation spatio-temporelle λ_s et λ_t, nous devons pouvoir définir un jeu de paramètres de régularisation cible. Pour ce faire, nous avons fait le choix de travailler sur données simulées où la réponse impulsionnelle réelle est connue pour chaque voxel et où nous pouvons donc calculer objectivement un jeu de paramètres de régularisation optimum. Nous allons générer des images de concentration en agent de contraste et leur réponse impulsionnelle associée en utilisant l'outil de simulation présenté au chapitre II.1. Nous utilisons quatre modèles de formes simples extraits de la base de données européenne I-KNOW [39], contenant uniquement, en plus des voxels de fond, deux types de tissus : les tissus ischémiés et les tissus sains (voir figure II.2.5). Les modèles de formes utilisés ont été choisis pour avoir une forme de lésion représentative de la variabilité pouvant être observée dans la cohorte I-KNOW. Comme précédemment, nous utilisons un modèle de micro-circulation de type porte et un rapport signal sur bruit de 40 dB. Le flux cérébral sanguin et le temps de transit moyen sont fixés à 40 mL/100g/min et 4.5 s pour les tissus sains et à 10

mL/100g/min et à 9 s pour les tissus ischémiés. Le temps au maximum est laissé à 0 s pour toutes les classes tissulaires et aucune variabilité des paramètres hémodynamiques n'est introduite.

L'intérêt d'utiliser des données simulées est que la qualité de la réponse impulsionnelle obtenue après déconvolution peut être évaluée de façon quantitative étant donnée que la vraie réponse impulsionnelle est connue. Nous proposons d'utiliser ici comme critère de qualité $\mathrm{NMAE}_{\boldsymbol{CBF}}$, la moyenne sur l'ensemble des voxels du cerveau de l'écart absolu normalisé entre le flux cérébral sanguin mesuré après déconvolution et le flux cérébral sanguin réel.



M1 M2 M3 M4

FIGURE II.2.5 – Modèles de forme 2D utilisés pour les simulations : en gris, les tissus sains ; en blanc, les tissus ischémiés.

II.2.2.2 La méthode des L-hypersurfaces

II.2.2.2.1 Principe de la méthode

La méthode des L-hypersurfaces est une méthode pour l'optimisation des paramètres de régularisation dans les fonctions globales de coût utilisées pour la résolution de problèmes inverses mal-posés [14]. Cette méthode généralise la méthode des L-curves introduite par Hansen pour l'optimisation d'un paramètre de régularisation unique [56] à l'optimisation de paramètres de régularisation multiples. Elle requiert la minimisation de la fonction de coût associée au problème inverse d'intérêt (Ω) pour une large gamme de jeux de paramètres de régularisation. Pour chaque jeu de paramètres $\Lambda_{\mathbf{i}}$, une solution $\hat{\boldsymbol{f}}_{\boldsymbol{\Lambda}_{\mathbf{i}}}$ et une valeur correspondante pour la fonction de coût $\Omega(\hat{\boldsymbol{f}}_{\boldsymbol{\Lambda}_{\mathbf{i}}})$ sont obtenues. Une fois le criblage des jeux de paramètres terminé, l'hypersurface (N+1)-dimensionnelle correspondant au tracé du terme d'attache aux données en fonction des N termes de régularisation de la fonction globale de coût doit être affichée. Ce tracé doit être fait dans une échelle appropriée, généralement une échelle logarithmique décimale ou racine carrée.

Dans le cas de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al., l'hypersurface correspond donc au tracé du terme d'attache aux données $\Phi(\hat{\boldsymbol{f}}_{\boldsymbol{\Lambda}_{\mathbf{i}}})$ en fonction du terme de régularisation spatiale $\Psi_s(\hat{\boldsymbol{f}}_{\boldsymbol{\Lambda}_{\mathbf{i}}})$ et temporelle $\Psi_t(\hat{\boldsymbol{f}}_{\boldsymbol{\Lambda}_{\mathbf{i}}})$, où chaque point dans l'espace est associé à un jeu de paramètres de régularisation donné $\Lambda_{\mathbf{i}} = (\lambda_{\mathrm{s_i}}, \lambda_{\mathrm{t_i}})$. La forme de la L-hypersurface obtenue déterminera si la méthode des L-hypersurfaces peut être utilisée ou non pour l'application en considération. Cette méthode peut être utilisée seulement dans les cas où la L-hypersurface prend la forme distincte coudée

d'un "L", d'où le nom de la méthode. Le coin du coude sera plus ou moins bien défini en fonction non seulement de l'échelle utilisée lors du tracé et des termes de régularisation spécifiques de la fonction globale de coût considérée, mais aussi en fonction de la difficulté intrinsèque aux données à résoudre le problème (ex. : niveau de bruit, adéquation des données avec l'information a priori introduite dans la fonction globale de coût etc ...). Dans les cas favorables où la forme d'un coude est identifiable, la partie supérieure du coude correspond aux solutions sur-régularisées avec des termes de régularisation faibles et un terme d'attache aux données élevé tandis que la partie inférieure du coude correspond aux solutions sous-régularisées avec des termes de régularisation élevés et un terme d'attache aux données faible. Le coin du coude de la L-hypersurface peut donc être vu comme le meilleur compromis entre une bonne adéquation de la solution aux données expérimentales et une bonne adéquation de la solution aux connaissances a priori (solution raisonnablement lisse). L'optimisation d'un jeu de paramètres de régularisation N-dimensionnel avec la méthode des L-hypersurfaces consiste ainsi tout simplement à sélectionner, comme jeu de paramètres optimal, le jeu de paramètres de régularisation Λ_{coin} associé avec le coin du coude de la L-hypersurface.

II.2.2.2.2 Performance de la méthode en application à l'accident vasculaire cérébral

Nous criblons avec une approche multi-résolution, pour chaque simulation (une pour chacun des quatre modèles de forme), 1568 jeux de paramètres de régularisation Λ en faisant varier λ_t de 10^{-4} à 10^5 et en faisant varier λ_s de 10^{-7} à 10^3. Nous appliquons une transformation logarithmique décimale et normalisons chaque dimension séparément entre 0 et 1 avant de tracer l'hypersurface. Il est à noter que ceci résulte à utiliser une échelle différente – γ_x, γ_y et γ_z – pour chaque dimension. Comme illustré à la figure II.2.6, l'hypersurface obtenue présente un coude bien défini pour chacune des simulations (peu importe le modèle de forme utilisé pour les simulations) ce qui indique que la méthode des L-hypersurfaces est applicable à notre problématique.

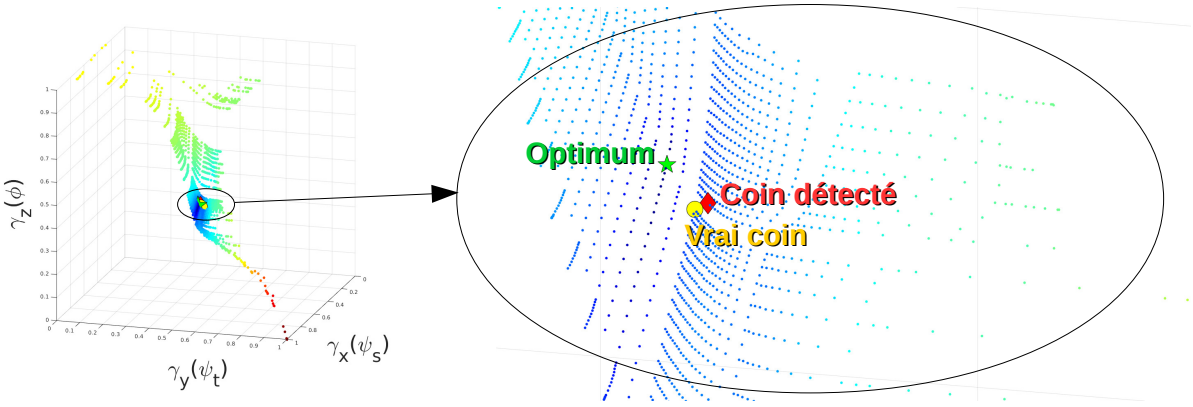


FIGURE II.2.6 – Vue générale de l'hypersurface et zoom de la région autour du coin du coude. L'étoile correspond au jeu de paramètres optimum, le cercle au coin sélectionné manuellement ('le vrai coin') et le diamant au coin détectée de façon automatique par la méthode proposée ici.

Maintenant que l'applicabilité de la méthode des L-hypersurfaces dans notre contexte spécifique

d'utilisation a été vérifiée, nous avons besoin d'évaluer la qualité de la déconvolution obtenue avec le jeu de paramètres de régularisation Λ_{coin} sélectionné par la méthode des L-hypersurfaces (voir cercle sur la figure II.2.6), en comparaison avec celle obtenue avec le jeu de paramètres optimum Λ_{optim} tel que défini par le jeu minimisant le critère de qualité NMAE$_{\boldsymbol{CBF}}$ (voir étoile sur la figure II.2.6). Sur les quatre L-hypersurfaces obtenues pour chaque modèle de forme, le jeu de paramètres de régularisation optimum n'est pas positionné parfaitement sur le coin du coude, cependant il est toujours relativement proche de celui-ci (voir figure II.2.6 pour illustration). Nous proposons d'utiliser comme indice quantitatif de performance de la méthode des L-hypersurfaces pour la sélection d'un jeu de paramètres de régularisation, l'indice PI qui correspond à la différence de qualité entre la solution obtenue après déconvolution en utilisant le jeu de paramètres de régularisation sélectionné avec la méthode des L-hypersurfaces, et celle obtenue après déconvolution en utilisant le jeu de paramètres de régularisation optimum :

$$\mathrm{PI} = 100 * \left(\mathrm{NMAE}_{\boldsymbol{CBF}_{\Lambda_{coin}}} - \mathrm{NMAE}_{\boldsymbol{CBF}_{\Lambda_{optim}}} \right) (\%) \, . \tag{II.2.10}$$

Afin de prendre en compte la variabilité due aux bruits, nous déconvoluons 30 réalisations de bruit différentes (pour chaque modèle de forme montré à la figure II.2.5) avec les deux jeux de paramètres Λ_{optim} et Λ_{coin}, puis nous calculons la valeur de l'indice de performance PI résultant dans chaque cas. Un résumé des résultats obtenus est donné dans le tableau II.2.4. En moyenne, nous trouvons une différence de qualité de 3.3% entre les cartes de CBF obtenues après déconvolution avec Λ_{optim} et celles obtenues après déconvolution avec Λ_{coin}. Cette différence est raisonnable, sachant que nous obtenons une différence moyenne du critère NMAE$_{\boldsymbol{CBF}}$ de 4.6% si nous utilisons pour la déconvolution, le jeu de paramètres de régularisation minimisant le critère NRMSE$_{\boldsymbol{f}}$, au lieu du jeu de paramètres de régularisation minimisant le critère NMAE$_{\boldsymbol{CBF}}$. La méthode des L-hypersurfaces semble donc constituer une méthode simple et satisfaisante de sélection des paramètres de régularisation pour l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. appliqué à l'accident vasculaire cérébral. Pour les résultats donnés dans le tableau II.2.4 cependant, le coin de la L-hypersurface a été sélectionné de façon manuelle après inspection visuelle de l'hypersurface et nous allons donc maintenant aborder le problème de la sélection automatique de ce coin.

TABLE II.2.4 – Moyenne ± écart-type de l'indice de performance (%) défini à l'équation II.2.10 obtenu sur 30 réalisations de bruits pour différents modèles de forme.

	M1	M2	M3	M4
PI	3.37±0.08	2.4±0.1	3.29±0.06	4.04±0.05

II.2.2.3 Automatisation de l'optimisation

II.2.2.3.1 Méthode d'automatisation

La question de l'automatisation de la sélection du coin de la L-hypersurface a été abordée dans [14] où le coin est défini comme le point le plus proche d'une origine judicieusement choisie (x_0, y_0, z_0). Cependant, une approche robuste pour la sélection de cette origine dans les cas où il y a plus d'un paramètre de régularisation n'a pas été détaillée par les auteurs. Nous proposons ici une nouvelle méthode pour la sélection automatique de l'origine et ainsi la sélection automatique du coin de la L-hypersurface. La méthode proposée se divise en deux étapes :

1. La première étape de la méthode consiste à détecter l'ensemble des points qui représentent les candidats les plus probables pour le coin (voir figure II.2.7).
   a) Initialiser l'ensemble des candidats pour le coin $\mathscr{S}_{CC}$ à l'ensemble des points qui ne sont ni dans la région haute de l'hypersurface où les solutions sont sur-régularisées (arbitrairement définie comme $\mathscr{S}_{\text{sur-régularisées}} = \{(x_i, y_i, z_i) | z_i > L_{sur}\}$), ni dans la région basse de l'hypersurface où les solutions sont sous-régularisées (arbitrairement définie comme $\mathscr{S}_{\text{sous-régularisées}} = \{(x_i, y_i, z_i) | z_i < L_{sous}\}$).
   b) Réaliser une analyse en composantes principales sur les données et sélectionner, entre le premier plan principal et le deuxième plan principal, le plan $\mathscr{P}$ le plus proche du plan diagonal de vecteur normal [1,1,0] et positionné tel que p_c% des points sont en dessous du plan. Éliminer de l'ensemble possible des candidats pour le coin $\mathscr{S}_{CC}$, tous les points qui sont au dessus du plan $\mathscr{P}$.

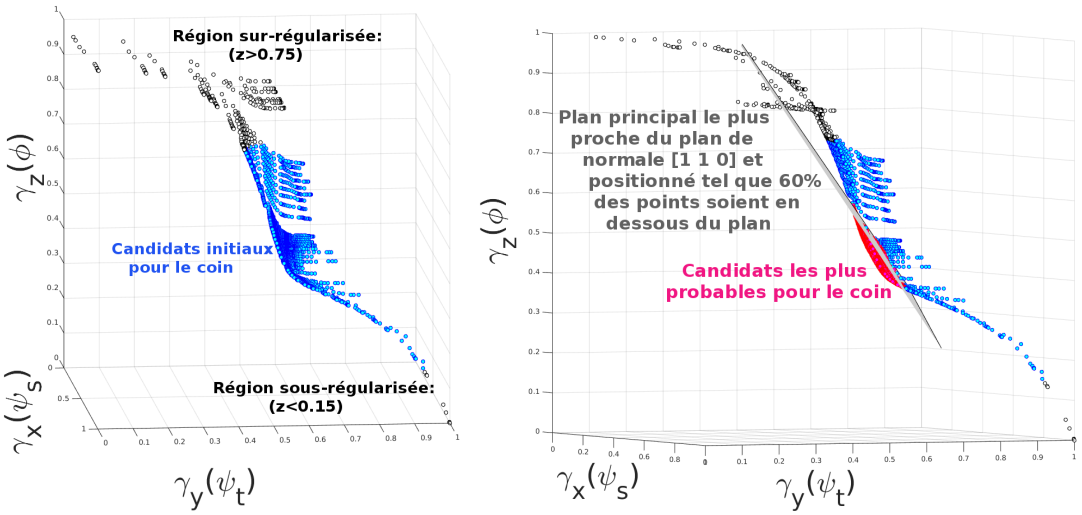


FIGURE II.2.7 – Illustration de l'étape 1 de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Les points en blanc correspondent aux points dans les régions les plus sur- et sous-régularisées. Les points en rouge, sous le plan gris $\mathscr{P}$, correspondent à l'ensemble des points candidats pour le coin.

Les valeurs optimales à utiliser pour L_{sur}, L_{sous} et p_c vont dépendre de la stratégie de criblage utilisée et de l'application considérée. Ici, après essai empirique et en utilisant une approche multi-résolution pour le criblage, nous proposons d'utiliser $L_{sur} = 0.75$, $L_{sous} = 0.15$ et p_c =60%.

2. La deuxième étape de la méthode consiste à calculer l'origine (x_0, y_0, z_0) qui sera ensuite utilisée pour détecter le coin (voir figures II.2.8 et II.2.9). Afin de faire cela, nous utilisons les points avec des grandes valeurs de z pour choisir x_0 et y_0, et les points avec de faibles valeurs de z pour choisir z_0. Nous utilisons également les directions principales pour corriger la position de l'origine.

   a) Calculer $X_b = (x_b, y_b, z_b)$, les coordonnées moyennes de tous les points ayant une valeur de z supérieure à la valeur de z maximum des candidats au coin (points appartenant à l'ensemble $\mathscr{S}_{CC}$).

   b) Calculer $X_c = (x_c, y_c, z_c)$, les coordonnées moyennes de tous les points ayant une valeur de z inférieure à la valeur de z minimum des candidats au coin (points appartenant à l'ensemble $\mathscr{S}_{CC}$).

   c) Calculer $X_{pb} = (x_{pb}, y_{pb}, z_{pb})$, la projection de X_b sur le plan passant par X_c et de direction parallèle au premier plan principal.

   d) Sélectionner l'origine (x_0, y_0, z_0) où $x_0 = (x_b + x_{pb})/2$, $y_0 = (y_b + y_{pb})/2$ et $z_0 = \min(z \in \mathscr{S}_{CC})$.

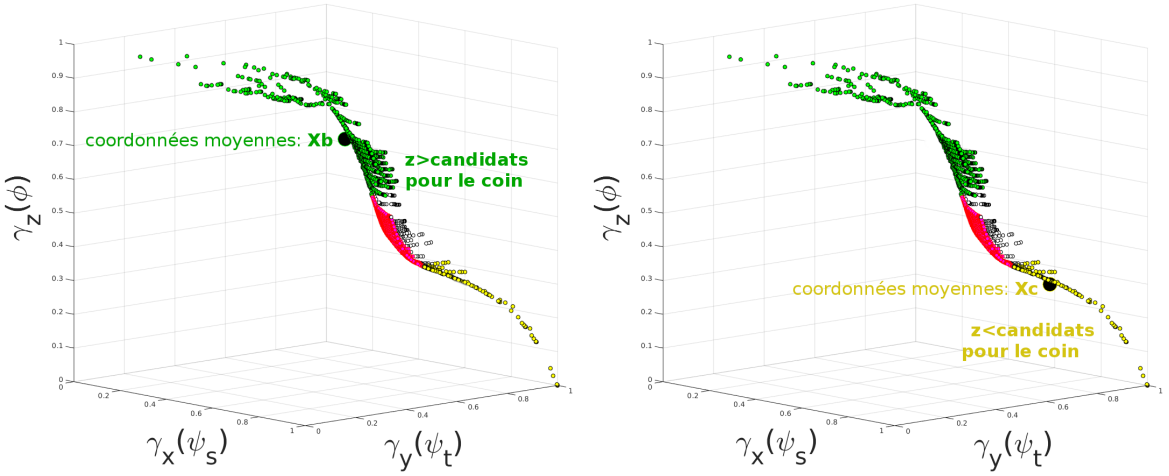


FIGURE II.2.8 – Illustration de l'étape 2.a et 2.b de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface.

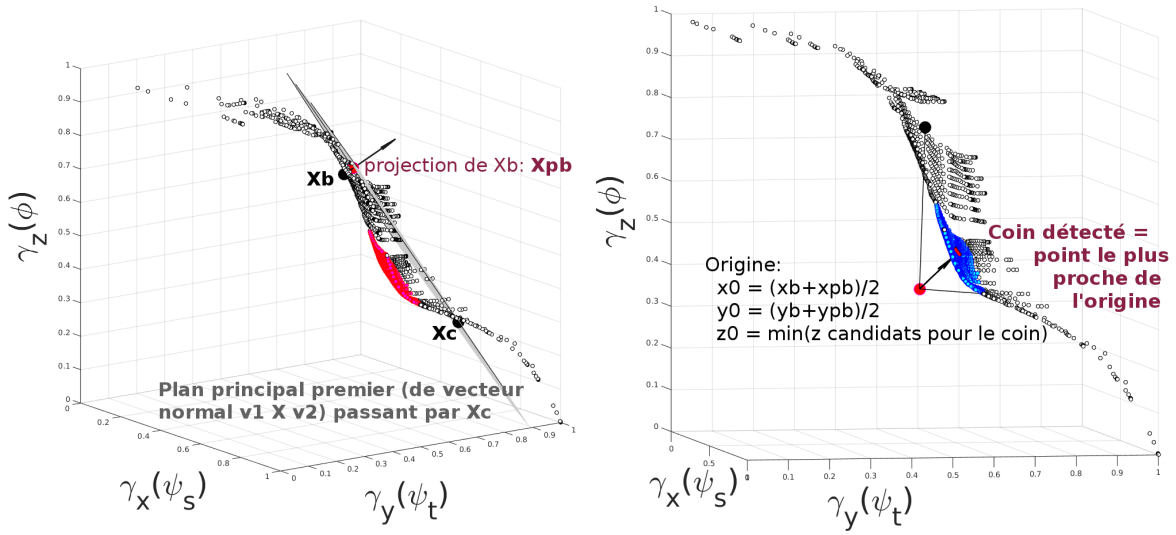


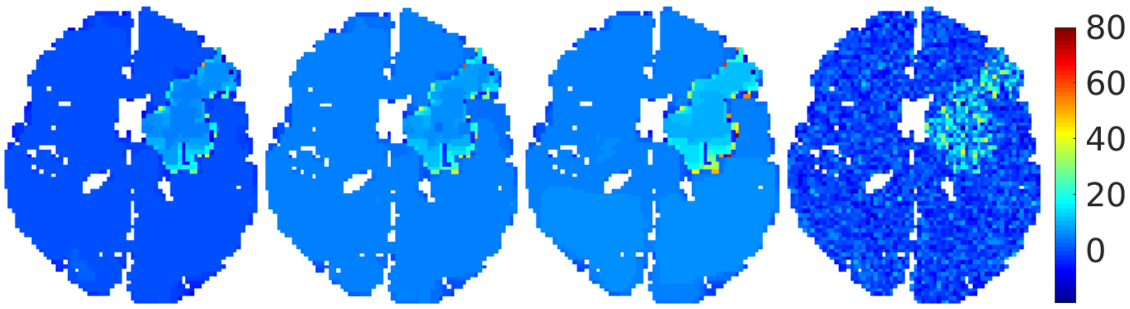
FIGURE II.2.9 – Illustration de l'étape 2.c et 2.d de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface.

II.2.2.3.2 Performance de la méthode automatique de détection du coin

La figure II.2.6 illustre les performances de la détection automatique du coin. Nous calculons pour chaque hypersurface obtenue $RI = \frac{\|X_\diamond - X_\circ\|_2}{\|X_\star - X_\circ\|_2}$, le rapport entre la distance entre les coordonnées du vrai coin de l'hypersurface $X_\circ$ et celles du coin détecté $X_\diamond$ et la distance entre les coordonnées du vrai coin de l'hypersurface $X_\circ$ et celles du jeu de paramètres de régularisation optimum $X_\star$. En moyenne, nous trouvons une valeur de 0.47 pour RI ce qui montre les bonnes performances de la méthode de détection automatique. Les figures II.2.10(a+b+c) illustrent les performances de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. lorsque les différentes stratégies d'optimisation des paramètres de régularisation sont utilisées. La figure II.2.10(d) montre les résultats obtenus lorsque l'on utilise l'algorithme de Tikhonov pour la déconvolution, qui correspond au cas particulier où $\lambda_s = 0$ et où on régularise alors uniquement dans la dimension temporelle. Comme on peut le voir, les artefacts de déconvolution présents avec une régularisation temporelle simple ont été atténués avec une régularisation spatio-temporelle.

II.2.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un algorithme de déconvolution d'introduction récente. Nous avons ensuite fait une proposition d'automatisation de cet algorithme de déconvolution. Nous avons testé l'utilisation de la méthode des L-hypersurfaces, avec une nouvelle méthode de détection du coin, pour ajuster automatiquement les paramètres de régularisation spatio-temporelle de l'algorithme de façon non-supervisée pour la déconvolution d'IRM de perfusion sur patients



(a) (b) (c) (d)

FIGURE II.2.10 – Pourcentage d'erreur $100 * \left(\widehat{\mathrm{CBF}_v} - \mathrm{CBF}_v\right) / \mathrm{CBF}_v$ sur les valeurs du CBF obtenues après déconvolution (a) lorsque le jeu de paramètres de régularisation optimum est utilisé, (b) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au vrai coin de la L-hypersurface est utilisé et (c) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au coin détecté automatiquement est utilisé. (d) montre les résultats obtenus avec l'algorithme de déconvolution de Tikhonov – algorithme de référence qui inclut uniquement un terme de régularisation temporelle – lorsque le paramètre de régularisation optimum est utilisé.

souffrants d'un accident vasculaire cérébral. Nous avons évalué les performances de cette méthode sur données simulées en tirant parti de l'outil de simulation développé dans ces travaux de thèse (voir chapitre II.1). Ceci nous a ainsi permis une évaluation quantitative de la méthode d'optimisation des paramètres de régularisation. Les résultats obtenus ont montré que la méthode d'optimisation automatique et non-supervisée proposée ici donne des résultats satisfaisants, proches de la vérité in-silico. Cette étude présente des résultats prometteurs pour la diffusion de l'algorithme de déconvolution globalement convergent avec régularisation spatio-temporelle proposé par Frindel et al. [38], dont les performances semblent dépasser celles des techniques actuellement implantées dans les plateformes d'imagerie clinique qui contiennent uniquement un terme de régularisation temporelle. Une piste d'amélioration de la méthode d'automatisation proposée ici serait de prendre en compte l'information de courbure de l'hypersurface. Le coin correspond au point de maximum de courbure dans une région localement convexe [56] et nous pouvons par conséquent nous attendre à ce que l'ajout d'information sur la courbure apporte une amélioration des performances de la méthode d'optimisation non-supervisée et automatique des paramètres de régularisation.

Nous venons de montrer une preuve de faisabilité de l'automatisation de la sélection de paramètres de régularisation pour l'algorithme de Frindel et al. [38], un premier point important pour un éventuel déploiement en routine clinique. Dans le chapitre suivant, nous allons maintenant étudier la robustesse de cet algorithme de déconvolution face à différentes sources de variabilité pouvant être rencontrées sur données cliniques.

CHAPITRE 3

ÉTUDE DE ROBUSTESSE D'UN ALGORITHME DE DÉCONVOLUTION

Dans ce chapitre, nous proposons d'évaluer pour la première fois la robustesse de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. [38] présenté au chapitre précédent. Pour ce faire, nous tirons parti de l'outil de validation proposé au chapitre II.1, afin de mesurer l'impact de différentes sources de variabilité rencontrées en IRM de perfusion sur les performances de cet algorithme.

II.3.1 Plan d'expérience pour l'étude de robustesse

Nous souhaitons tester la robustesse de l'algorithme de déconvolution avec régularisation spatio-temporelle de Frindel et al. [38] face à différentes sources de variabilité rencontrées en IRM de perfusion. Plus particulièrement, nous aimerions évaluer l'impact de la variabilité topographique des tissus sur les performances de l'algorithme – variabilité qui affectera spécifiquement les algorithmes de déconvolution avec régularisation spatiale des solutions – en comparaison avec l'impact d'autres sources de variabilité, tels que la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques, le bruit dans le système d'acquisition IRM ou encore les erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle. Pour cela, l'impact de chaque source de variabilité sera évalué séparément, en travaillant sur un jeu de données simulé spécifiquement, où seule la source de variabilité à l'étude est "allumée" (c'est à dire que les valeurs qui lui sont associées varient entre les différents échantillons du jeu de données) alors que les autres sources de variabilité sont "éteintes" (c'est à dire que les valeurs qui leur sont associées sont égales pour tous les échantillons du jeu de données). Les différents jeux de données sont simulés via le simulateur présenté au chapitre II.1, en utilisant des paramètres de simulation choisis de sorte à permettre une bonne représentativité de la variabilité observable sur les cohortes

de patients atteints d'un accident vasculaire cérébral.

Afin de simuler la variabilité topographique des tissus, nous construisons – à partir des données cliniques réelles de la base de données I-KNOW – quatre modèles de formes 2D (R_1, R_2, R_3 et R_4) dont la répartition topographique des tissus couvre convenablement la variabilité observée (voir figure II.3.1). Ces quatre modèles de forme contiennent trois classes de tissus en plus des voxels de fond : la classe des tissus gris sains, celle des tissus blancs sains et celle de la zone de nécrose. La répartition topographique des tissus a été choisie de sorte à obtenir non seulement une répartition blanc/gris et une forme du cerveau correspondant à différents niveaux de coupes, mais aussi une forme 2D de la zone de nécrose représentative des types de forme 3D des lésions ischémiques en diffusion pouvant être observées dans une cohorte de patients (voir annexe A). Plus particulièrement, le modèle de forme R1 est un représentant des lésions fragmentées de grande taille, le modèle de forme R2 est un représentant des lésions fragmentées de taille moyenne, le modèle de forme R3 est un représentant des lésions compactes de petite taille et le modèle de forme R4 est un représentant des lésions compactes de grande taille.

En combinant différentes sources d'information [1], nous avons décidé d'utiliser les paramètres d'entrée suivants pour simuler la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques pour les tissus gris sains, les tissus blancs sains et les tissus de la zone de nécrose respectivement : μ_{CBF} = (60, 25, 10), σ_{CBF} = (9, 2.1, 4.3), lb_{CBF} = (0, 0, 0) et ub_{CBF} = (200, 200, 200) mL/100g/min ; μ_{MTT} = (4, 4.8, 10), σ_{MTT} = (2.2, 3.2, 5), lb_{MTT} = (0, 0, 0) et ub_{MTT} = (25, 25, 25) s. Aucune variabilité sur le TMAX n'a pas été introduite et sa valeur a été fixée à zéro pour toutes les classes tissulaires. Pour les voxels de fond, nous simulons simplement des courbes de concentration en agent de contraste nulles ($C_v(t) = 0$) pour tout temps t.

Afin de simuler le bruit dans le système d'acquisition IRM, nous utilisons un niveau de bruit de snr = 40 dB correspondant au rapport signal sur bruit pouvant être estimé sur les images de perfusion de la base de données I-KNOW. Les paramètres pour la valeur de référence du signal IRM en perfusion S_0 = 200 u.a., le temps d'écho TE=50 ms ainsi que le niveau de la chute au pic de concentration v = 40% ont été choisis d'après les travaux de Kudo et al. [75]. Enfin, nous utilisons ici un modèle mono-exponentiel pour la micro-circulation et, basé sur l'information pouvant être

1. Comme pointé précédemment, l'information contenue dans la littérature concernant la variabilité tissulaire pouvant être attendue au sein d'une même classe de tissus pour un patient donné est très faible et, les paramètres hémodynamiques s'avérant varier en fonction de différents facteurs (âge du patient, sévérité de l'AVC ...), il n'est donc pas aisé de récolter et combiner l'information cherchée. Au final, les paramètres utilisés ici pour simuler la variabilité des paramètres hémodynamiques résultent d'un compromis entre différentes informations rencontrées dans la littérature [129, 132, 124, 37, 80, 148]. Par exemple, les valeurs des paramètres hémodynamiques dans la région ischémiée dépendant de la sévérité de l'AVC, nous avons sélectionné nos paramètres ici de sorte à simuler une ischémie sévère. Également, nous n'avons pas trouvé d'information sur la variabilité intra-patient des paramètres hémodynamiques dans les zones ischémiées. Un seuil de 20 mL/100g/min pour le CBF est souvent utilisé afin de différencier les tissus pathologiques des tissus sains. Par conséquent, l'écart-type pour la distribution du CBF dans la zone de nécrose a été choisi comme le minimum entre la valeur moyenne des écarts-types inter-patients extraits de la littérature $\overline{\mathrm{sdt}_{inter}}$ et la valeur donnant un taux de classification erronée entre tissus sains et tissus pathologiques de 1% si un seuil de 20 mL/100g/min est utilisé pour le CBF : $\sigma = \min\left(\frac{|20-\mu|}{|\mathrm{qnorm}(0.01)|}; \overline{\mathrm{sdt}_{inter}}\right)$.

trouvée dans [148, 139, 99], nous avons décidé de fixer les autres paramètres de simulation aux valeurs suivantes : $y_{\max}$=0.6124 mM, $t_{\max}$=4.5 s, d=3 s, α=3, Δ_t=1 s, T=56 s.

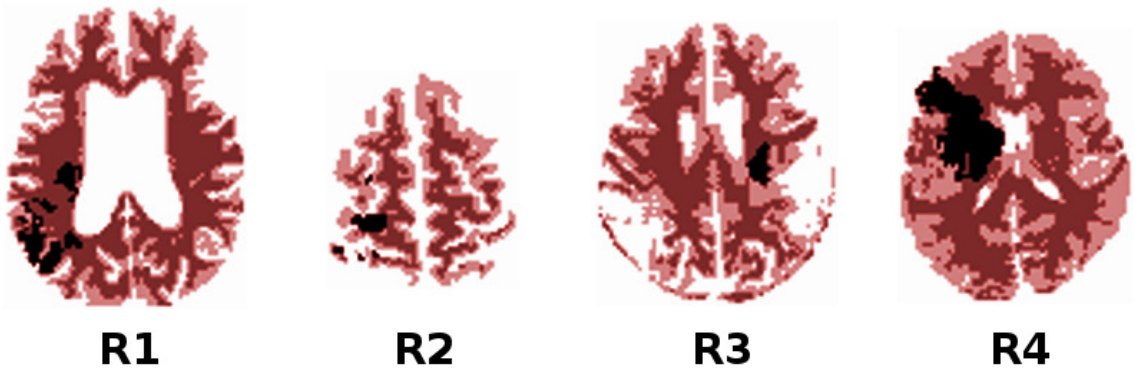


FIGURE II.3.1 – Modèles de forme utilisés pour l'étude de robustesse. En rouge foncé, les tissus blancs sains ; en rouge clair, le tissus gris sains ; en noir, les tissus dans la zone de nécrose.

Les performances de l'algorithme de déconvolution seront évaluées en utilisant deux critères de qualité, l'erreur absolue moyenne sur le flux cérébral sanguin ($\text{MAE}_{\boldsymbol{CBF}}$) et la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne sur la réponse impulsionnelle dans son intégralité ($\text{RMSE}_{\boldsymbol{f}}$). D'un point de vu de l'interprétation de ces deux critères de qualité, plus leur valeur est petite et meilleure est la qualité de l'image déconvoluée. Calculé sur tous les voxels du cerveau, le $\text{MAE}_{\boldsymbol{CBF}}$ compare la carte du flux cérébral sanguin estimée après déconvolution ($\widehat{\mathbf{CBF}}$) avec la carte du vrai flux cérébral sanguin (**CBF**) :

$$\text{MAE}_{\boldsymbol{CBF}} = \frac{1}{N_v} \sum_{v \in \text{cerveau}} \left| \widehat{\text{CBF}_v} - \text{CBF}_v \right| . \tag{II.3.1}$$

Le $\text{RMSE}_{\boldsymbol{f}}$, contrairement au $\text{MAE}_{\boldsymbol{CBF}}$, est un critère de qualité global et compare l'image de l'intégralité des réponses impulsionnelles obtenues après déconvolution ($\widehat{\boldsymbol{f}}$) avec la vraie image des réponses impulsionnelles ($\boldsymbol{f}$) :

$$\text{RMSE}_{\boldsymbol{f}} = \sqrt{\frac{1}{N_t N_v} \sum_{v \in \text{cerveau}} \sum_{i=1}^{N_t} \left(\widehat{f_v}(t_i) - f_v(t_i) \right)^2} . \tag{II.3.2}$$

Afin de faciliter l'interprétation des critères de qualité $\text{MAE}_{\boldsymbol{CBF}}$ et $\text{RMSE}_{\boldsymbol{f}}$, nous normalisons ces critères par la valeur moyenne du flux cérébral sanguin dans les tissus gris sains (ici $\mu_{\text{CBF}_{\text{sain+gris}}} = 60$ mL/100g/min) pour obtenir respectivement les critères normalisés nMAE et nRMSE.

Dans un premier temps, nous simulons six images de concentration en agent de contraste pour chaque modèle de forme R_i et déconvoluons ces images (avec la vraie fonction d'entrée artérielle) pour une très large gamme de jeux de paramètres de régularisation $\Lambda = (\lambda_t, \lambda_s)$. Le jeu optimum pour chaque modèle de forme R_i, Λ_{R_i}, est défini comme le jeu minimisant le $\text{MAE}_{\boldsymbol{CBF}}$ moyen sur les six images déconvoluées pour la suite de l'étude.

Afin d'étudier la robustesse de l'algorithme de déconvolution [38], et étant donné que l'utilisation d'une régularisation uniquement temporelle fait encore lieu de référence en clinique pour la régularisation du problème de déconvolution dans l'IRM de perfusion, nous comparerons les performances de l'algorithme de déconvolution de Frindel at al. [38] (ST), avec l'algorithme de Tikhonov [23] (T). L'algorithme de Tikhonov, avec l'algorithme TSVD [99], fait actuellement référence en imagerie par résonance magnétique de perfusion pour l'accident vasculaire cérébral et correspond à un cas particulier de l'algorithme de Frindel et al. [38] où le paramètre de régularisation spatiale est forcé à zéro. Nous utiliserons ainsi comme implémentation de l'algorithme de déconvolution de Tikhonov, notre implémentation de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. décrite au chapitre précédent où nous fixerons λ_s à 0. Ceci permet d'éviter toute différence en performance qui pourrait être imputable à de simples différences d'implémentation. L'algorithme de déconvolution (ST) sera considéré comme robuste à une source de variabilité si ses performances, telles que mesurées par les critères de qualité nMAE et nRMSE, sont meilleures (ou au pire égales) aux performances de l'algorithme (T). Afin de procéder à une comparaison des performances, nous utiliserons un test de Student apparié, l'hypothèse nulle étant que la vraie différence moyenne de performance entre les deux algorithmes est nulle. Il est à noter que la déconvolution dans un contexte de régularisation temporelle simple est une approche voxel-à-voxel pure et par conséquent ses performances ne sont pas affectées par la répartition topographique des tissus, leur homogénéité intra-classe ou encore leur différentiabilité inter-classe. Ainsi, toute fluctuation dans les performances de l'algorithme de déconvolution dans un contexte de régularisation temporelle simple ne pourra être due ni à la variabilité topographique des tissus, ni à la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques, et sera imputable au bruit dans le système d'acquisition IRM ou aux erreurs d'estimation de la fonction d'entrée artérielle.

II.3.2 Résultats

II.3.2.1 Robustesse à la variabilité topographique des tissus

Le tableau II.3.1 montre les paramètres de régularisation qui ont été sélectionnés pour les différents modèles de forme. Les performances comparatives des algorithmes de Frindel et al. et de Tikhonov sont données dans le tableau II.3.2. Les performances moyennes dans le contexte de régularisation spatio-temporelle (8.34% pour le nMAE et 6.18% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu) sont systématiquement meilleures que dans le contexte de régularisation temporelle simple (10.13% pour le nMAE et 9.25% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu). De plus, pour chaque modèle de forme, le pire résultat de déconvolution obtenu avec (ST) (lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé n'est pas parfaitement optimum) s'avère être de meilleure qualité que le résultat de déconvolution optimum obtenu avec (T). Ceci démontre la robustesse de l'algorithme de déconvolution lorsque confronté à une variabilité de forme représentative de la diversité pouvant être observée dans une cohorte de patients.

TABLE II.3.1 – Jeu de paramètres de régularisation optimum $\Lambda_{R_i} = (\lambda_t, \lambda_s)$ sélectionné pour le modèle de forme R_i dans un contexte de régularisation spatio-temporelle (ST) et dans un contexte de régularisation temporelle simple (T) de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. [38].

	Λ_{R_1}	Λ_{R_2}	Λ_{R_3}	Λ_{R_4}
(ST)	$(3.65,0.422)\times10^{-2}$	$(3.65,0.649)\times10^{-2}$	$(3.16,0.750)\times10^{-2}$	$(1.00,0.0750)\times10^{-2}$
(T)	$(7.50,0)\times10^{-3}$	$(5.62,0)\times10^{-3}$	$(4.87,0)\times10^{-3}$	$(7.50,0)\times10^{-3}$

TABLE II.3.2 – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme de déconvolution de Frindel et al. [38] pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=6 images de concentration en agent de contraste simulées pour chaque modèle de forme R_i, lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est optimal (Λ_{R_i} pour images simulées avec R_i), ou lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est sous-optimal (Λ_{R_j} pour images simulées avec R_i, avec $j \neq i$). Pour chaque modèle de forme, le pire résultat obtenu dans le contexte de régularisation spatio-temporelle entre les quatre jeux de paramètres de régularisation est systématiquement de meilleure qualité que le meilleur résultat obtenu dans un contexte de régularisation temporelle simple. Ceci est illustré en gris pour le patient R_1 et le critère de qualité nMAE.

Modèle de forme :			Jeu de paramètres utilisé pour la déconvolution :			
			Λ_{R_1}	Λ_{R_2}	Λ_{R_3}	Λ_{R_4}
nMAE (%)	(ST)	R_1	7.68±0.05	8.26±0.08	8.61±0.08	7.99±0.06
		R_2	9.48±0.26	9.15±0.31	9.28±0.30	9.81±0.30
		R_3	9.23±0.17	8.41±0.20	8.29±0.20	9.20±0.20
		R_4	9.23±0.15	9.27±0.13	8.99±0.12	8.26±0.04
	(T)	R_1	9.25±0.12	9.30±0.11	9.34±0.10	9.25±0.12
		R_2	11.05±0.27	10.96±0.28	10.97±0.27	11.05±0.27
		R_3	10.54±0.25	10.51±0.25	10.48±0.25	10.54±0.25
		R_4	9.85±0.12	9.92±0.12	9.94±0.12	9.85±0.12
nRMSE (%)	(ST)	R_1	5.78±0.02	6.14±0.02	6.39±0.02	5.19±0.03
		R_2	6.83±0.02	7.38±0.02	7.64±0.02	5.96±0.04
		R_3	6.26±0.04	6.75±0.03	6.85±0.04	5.55±0.04
		R_4	5.12±0.02	5.54±0.02	5.80±0.02	4.70±0.02
	(T)	R_1	8.08±0.05	8.89±0.05	9.17±0.05	8.08±0.05
		R_2	9.33±0.11	10.33±0.15	10.90±0.17	9.33±0.11
		R_3	9.03±0.03	9.94±0.04	10.49±0.04	9.03±0.03
		R_4	8.12±0.02	9.13±0.03	9.44±0.03	8.12±0.02

II.3.2.2 Robustesse à la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques

Le tableau II.3.3 montre les performances de l'algorithme de déconvolution lorsque la variabilité tissulaire est "allumée". Les performances moyennes dans le contexte de régularisation spatio-temporelle (8.24% pour le nMAE et 6.19% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu) sont significativement meilleures que dans le contexte de régularisation temporelle simple (10.07% pour le nMAE et 8.98% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu). La variabilité des performances

est du même ordre de grandeur dans les contextes de régularisation spatio-temporelle et temporelle simple (0.20% versus 0.19% pour le nMAE et 0.03% versus 0.07% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu).

TABLE II.3.3 – Quantification de l'impact de la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme R_i. Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation des cartes de paramètres hémodynamiques à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1.

Modèle	nMAE (%)			nRMSE (%)		
de forme :	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	9.08±0.17	7.53±0.22	1.55±0.17***	7.70±0.07	5.77±0.03	1.92±0.06***
R2	11.07±0.24	9.07±0.24	2.00± 0.16***	10.06±0.11	7.36±0.04	2.70± 0.10***
R3	10.38±0.21	8.21±0.22	2.17±0.15***	10.27±0.06	6.85±0.03	3.42±0.06***
R4	9.76±0.15	8.17±0.13	1.59±0.13***	7.9±0.04	4.77±0.03	3.13±0.04***

Ceci démontre que, même lorsqu'une variabilité tissulaire est introduite et que les images s'éloignent du cas idéal d'une image continue par morceaux, il y a une valeur ajoutée au terme de régularisation spatiale. L'algorithme de déconvolution avec terme de régularisation spatio-temporelle est donc robuste à la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques.

II.3.2.3 Robustesse au bruit dans le système d'acquisition IRM

Le tableau II.3.4 montre les performances de l'algorithme de déconvolution lorsque la variabilité due au bruit dans le système d'acquisition IRM est "allumée".

TABLE II.3.4 – Quantification de l'impact du bruit dans le système d'acquisition IRM – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme R_i. Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation de bruit dans le système d'acquisition IRM à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1.

Modèle	nMAE (%)			nRMSE (%)		
de forme :	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	9.33±0.09	7.77±0.05	1.56±0.11***	7.59±0.04	5.81±0.01	1.78±0.04***
R2	11.17±0.14	9.56±0.06	1.61±0.14***	9.93±0.06	7.38±0.02	2.55±0.05***
R3	10.25±0.10	8.15±0.04	2.11±0.10***	10.34±0.03	6.83±0.01	3.52±0.03***
R4	9.29±0.09	7.88±0.06	1.41±0.10***	7.93±0.03	4.70±0.03	3.23±0.03***

Les performances moyennes dans le contexte de régularisation spatio-temporelle (8.34% pour le nMAE et 6.18% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu) sont significativement meilleures que dans le contexte de régularisation temporelle simple (10.01% pour le nMAE et 8.95% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu). La variabilité des performances est du même ordre de grandeur dans les contextes de régularisation spatio-temporelle et temporelle simple (0.05% versus 0.10% pour le nMAE et 0.02% versus 0.04% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu).

Ceci démontre que l'algorithme de déconvolution est robuste au bruit dans le système d'acquisition IRM à un niveau de bruit typique des données cliniques en AVC.

II.3.2.4 Robustesse aux erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle

Le tableau II.3.5 montre l'impact d'erreurs d'estimation de l'amplitude ($y_{\max}$) et de la position ($t_{\max}$) du maximum de la fonction d'entrée artérielle sur les performances de l'algorithme de déconvolution. L'impact d'erreurs d'estimation de l'amplitude ou de la position du maximum de la fonction d'entrée artérielle est aussi évalué séparément dans les tableaux II.3.6 et II.3.7 respectivement et illustré à la figure II.3.2.

TABLE II.3.5 – Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme R_i avec n=30 différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites sur $y_{\max}$ et $t_{\max}$. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1.

Modèle	nMAE (%)			nRMSE (%)		
de forme :	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	30.92±26.43	31.37±24.33	-0.45±3.72†	11.39±4.25	8.90±3.16	2.50±1.41***
R2	25.26±12.61	26.76±12.42	-1.51±3.10*	11.56±2.08	9.24±1.54	2.32±1.21***
R3	31.36±23.65	34.20±22.75	-2.84±3.26***	12.94±3.67	9.78±2.78	3.16±1.59***
R4	25.99±20.26	25.68±20.05	0.31±1.68†	10.72±3.29	8.17±3.04	2.54±0.90***

L'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF est plus prononcé sur les performances de l'algorithme de déconvolution pour un contexte de régularisation spatio-temporelle que pour un contexte de régularisation temporelle simple. Ceci signifie que l'approche de régularisation spatio-temporelle est plus sensible aux erreurs sur l'AIF que l'approche de régularisation temporelle. Le gain à utiliser une régularisation spatiale reste cependant positif de façon significative lorsque l'on considère le nRMSE, tandis qu'il devient nul voire significativement négatif lorque l'on considère le nMAE (ex. Tableau II.3.5, modèle de forme R_3). Les erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle représentent le facteur limitant en terme de robustesse de l'algorithme de déconvolution avec régularisation spatio-temporelle.

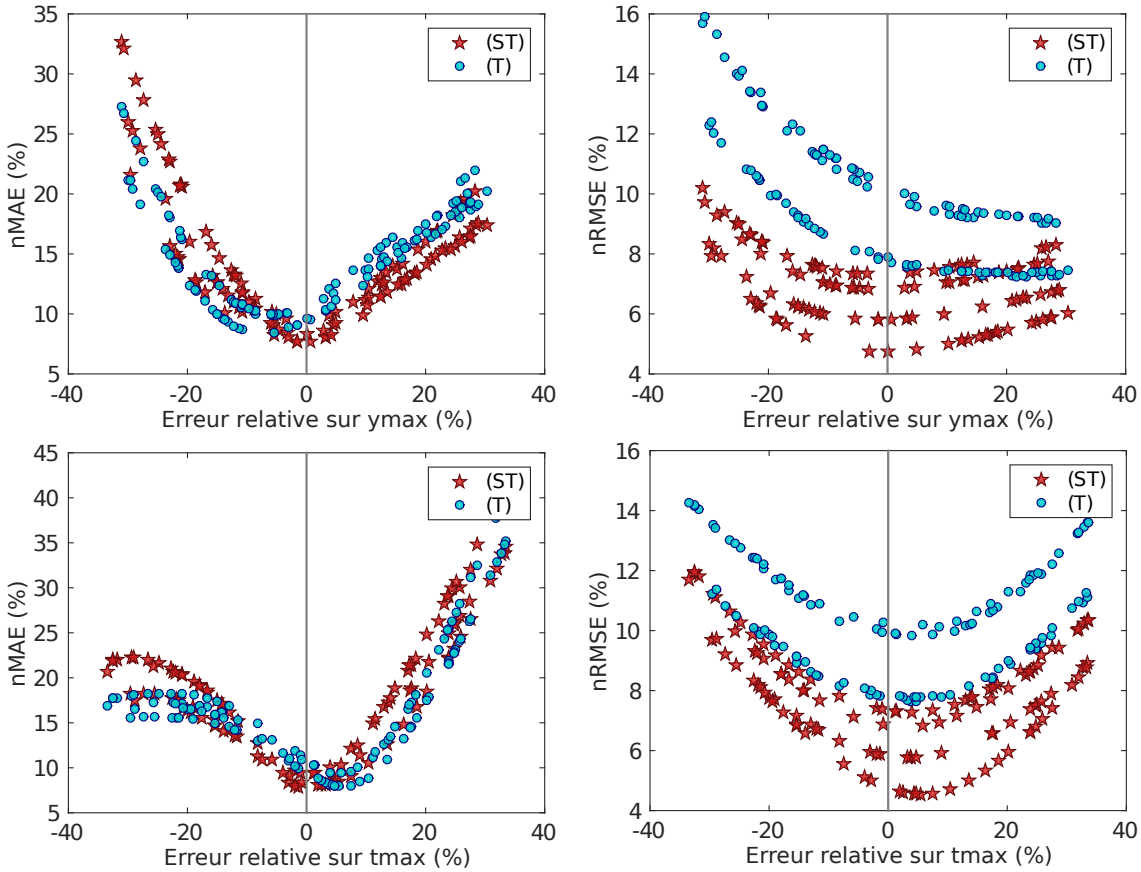


FIGURE II.3.2 – Impact d'erreurs d'estimation sur y_{max} (en haut) ou sur t_{max} (en bas) sur les performances de l'algorithme de déconvolution, telles que quantifiées par le nMAE (à gauche) ou le nRMSE (à droite). Au total, les résultats des déconvolutions de 120 simulations (30 par modèle de forme) sont affichés.

TABLE II.3.6 – Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme R_i avec n=30 différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites uniquement sur y_{max}. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1.

Modèle	nMAE (%)			nRMSE (%)		
de forme :	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	13.36±4.33	13.72±5.15	-0.36±2.58†	8.54±1.51	6.46±0.68	2.08±1.12***
R2	15.46±4.62	16.59±6.13	-1.13±3.03*	11.22±1.94	8.02±0.71	3.20±1.45***
R3	14.88±4.5	14.73±5.91	0.15±2.33†	10.81±1.84	7.41±0.69	3.40±1.45***
R4	14.91±3.23	13.48±2.85	1.43±1.60***	8.45±1.49	5.65±0.65	2.80±1.08***

TABLE II.3.7 – Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme R_i avec n=30 différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites uniquement sur t_{max}. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1.

Modèle	nMAE (%)			nRMSE (%)		
de forme :	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	16.20±6.99	17.38±7.68	-1.18±1.97**	9.07±1.14	7.21±1.17	1.86±0.13***
R2	16.51±4.96	18.65±5.84	-2.14±2.24***	11.41±1.44	8.92±1.53	2.49±0.13***
R3	21.62±9.62	23.78±9.60	-2.16±1.88***	11.84±1.15	8.68±1.22	3.16±0.14***
R4	16.58±7.56	16.48±7.49	0.11±1.13†	9.08±1.12	6.35±1.48	2.74±0.43***

II.3.3 Discussion

L'algorithme de déconvolution avec régularisation spatio-temporelle s'est montré robuste face à un bruit typique de données cliniques dans le système d'acquisition IRM ainsi qu'à une variabilité topographique des tissus et à une variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques réalistes. L'algorithme de déconvolution donne de meilleures performances dans le contexte de régularisation spatio-temporelle que dans le contexte de régularisation temporelle simple (algorithme de Tikhonov [23]) et ceci que l'on considère la qualité de l'image en réponse impulsionnelle obtenue après déconvolution dans son intégralité via le nRMSE, ou que l'on considère la qualité de la carte du flux cérébral sanguin pouvant être extraite après déconvolution via le nMAE. Ce gain en performance est obtenu au détriment du temps computationnel qui se retrouve multiplié par 100 (4 minutes pour l'approche spatio-temporelle contre 3 secondes pour l'approche temporelle pour une image 2D+t de taille 66x77x57) pour une implémentation sans parallélisation sur un ordinateur avec un processeur Intel Core i7-4600U (CPU @ 2.10GHz).

La même robustesse de l'algorithme de déconvolution n'a pas été observée face à des erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle. Le facteur limitant pour les performances de l'algorithme avec régularisation spatio-temporelle semble être l'estimation de la fonction d'entrée artérielle. L'algorithme de déconvolution est plus sensible aux erreurs sur l'AIF dans le contexte de régularisation spatio-temporelle que dans le contexte de régularisation temporelle simple. Les performances de l'algorithme dans le contexte de régularisation spatio-temporelle sont toujours systématiquement meilleures que dans le contexte de régularisation temporelle simple lorsque l'on considère la qualité de l'intégralité de l'image après déconvolution (nRMSE), cependant, lorsque l'on considère seulement la qualité des cartes du flux cérébral sanguin après déconvolution (nMAE), des résultats partagés sont obtenus et les performances de l'algorithme ne sont alors pas meilleures dans le contexte de régularisation spatio-temporelle que temporelle simple.

Nous pensons qu'il pourrait être très utile dans de futures recherches de développer un modèle

statistique plus précis pour les erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle afin de mieux quantifier les limitations en performance des algorithmes de déconvolution qui sont dues à ces erreurs. En effet, nous avons utilisé ici comme modèle d'erreurs pour l'AIF, un modèle existant de variabilité inter-patient [86] au lieu d'un modèle intra-patient, ce qui peut résulter en une sur-estimation des erreurs. Ces résultats témoignent de l'importance de développer des méthodes d'estimation de la fonction d'entrée artérielle robustes et soulèvent la question de l'utilisation d'une fonction d'entrée artérielle locale plutôt que globale pour la déconvolution [20].

Les simulations pourraient aussi être enrichies dans d'autres directions. Notamment, il serait intéressant d'inclure, en plus d'une zone de nécrose de tissus, d'autres classes de tissus d'intérêt en AVC. En particulier, il serait intéressant d'inclure une zone de tissus à risque d'infraction et d'ajouter une classe de tissus "larges vaisseaux". Enfin, il serait intéressant d'évaluer l'effet de différents types d'artefacts sur les performances des algorithmes de déconvolution. Par exemple, les artefacts de type EPI peuvent causer des distorsions spatiales au voisinage de gros vaisseaux. Cependant, de telles améliorations dans le réalisme des simulations nécessiteraient d'utiliser une autre approche de simulation qui consiste à simuler l'intégralité du processus d'acquisition IRM en utilisant les équations de Bloch [15, 68, 25].

Les réponses impulsionnelles correspondent à des données physiques qui sont nécessairement non-négatives. Ainsi, dans le chapitre suivant, nous allons regarder l'impact sur les performances d'ajouter explicitement une contrainte de non-négativité à l'algorithme de Frindel et al. [38].

CHAPITRE 4

INTÉRÊT D'UNE CONTRAINTE DE NON-NÉGATIVITÉ

Dans ce chapitre, nous nous intéressons de nouveau à l'étape de déconvolution et proposons un nouvel algorithme de déconvolution globalement convergent qui correspond à une extension directe de l'algorithme proposé par Frindel et al. présenté au chapitre II.2. Notre nouvel algorithme inclut un terme de régularisation temporelle, un terme de régularisation spatiale avec préservation des discontinuités et une contrainte de non-négativité. Dans ces travaux, nous évaluons l'intérêt sur les performances de la déconvolution à ajouter explicitement une contrainte de non-négativité.

II.4.1 Description du nouvel algorithme de déconvolution

Nous proposons une modification simple de la fonction de coût $\Omega(\boldsymbol{f})$ donnée à l'équation II.2.3. La nouvelle fonction de coût proposée est la suivante :

$$\Omega^*(\boldsymbol{f},\lambda_\mathrm{p}) = \Omega(\boldsymbol{f}) + \Psi_\mathrm{p}(\boldsymbol{f},\lambda_\mathrm{p}) \tag{II.4.1}$$

où la contrainte de non-négativité $\Psi_\mathrm{p}(\boldsymbol{f},\lambda_\mathrm{p})$ pénalise les solutions qui prennent des valeurs négatives et est définie par

$$\Psi_\mathrm{p}(\boldsymbol{f},\lambda_\mathrm{p}) = \lambda_\mathrm{p}\|(-\boldsymbol{f})^+\|_2^2\,,\ \text{avec}\ (-\boldsymbol{f})^+ = \max(-\boldsymbol{f},\boldsymbol{0})\,. \tag{II.4.2}$$

Le paramètre de régularisation λ_p contrôle la force de la contrainte de non-négativité. Au vu du nouveau terme $\Psi_\mathrm{p}(\boldsymbol{f},\lambda_\mathrm{p})$ dans la fonction de coût, la solution recherchée $\hat{\boldsymbol{f}} = \underset{\boldsymbol{f}}{\mathrm{argmin}}(\Omega^*(\boldsymbol{f},\lambda_\mathrm{p}))$ vérifie donc maintenant

$$\underbrace{\left[\mathrm{M}(\hat{\boldsymbol{f}}) + \lambda_\mathrm{p}\left(\mathrm{I} - \mathscr{S}(\hat{\boldsymbol{f}})\right)\right]}_{\mathrm{M}^*(\hat{\boldsymbol{f}},\lambda_\mathrm{p})} \cdot \hat{\boldsymbol{f}} = 2\mathrm{H}^t\boldsymbol{C}\,,\ \text{avec}\ \mathscr{S}(\hat{\boldsymbol{f}}) = \mathrm{diag}\left(\mathrm{signe}(\hat{\boldsymbol{f}})\right)\,.$$

Nous savons du chapitre II.2 que M($\hat{\boldsymbol{f}}$) est une matrice symétrique définie positive inversible. Or, la matrice $\left(\mathrm{I}-\mathscr{S}(\hat{\boldsymbol{f}})\right)$ est diagonale définie positive, les valeurs sur les diagonales étant égales soit à 2 soit à 0 en fonction du signe de $\hat{\boldsymbol{f}}$. Par conséquent, $\mathrm{M}^*(\hat{\boldsymbol{f}},\lambda_\mathrm{p})$ est définie positive pour tout $\lambda_p \geq 0$ et l'algorithme proposé ici conserve les propriétés de convergence globale de l'algorithme initial de Frindel et al.

La contrainte de non-négativité traduit une connaissance a priori très stricte contrairement aux termes de régularisation spatiale et temporelle. Ainsi, le paramètre λ_p peut simplement être fixé à une valeur élevée et il n'est pas nécessaire d'optimiser ce paramètre avec attention comme c'est le cas pour les paramètres de régularisation λ_s et λ_t. Le nouvel algorithme proposé n'est donc pas plus difficile d'utilisation que l'algorithme initialement proposé par Frindel et al. Nous fixons ici une valeur de $\lambda_p = 10^7$ pour le paramètre de non-négativité.

II.4.2 Évaluation des performances de l'algorithme

Nous allons à présent évaluer les performances de cet algorithme de déconvolution dans quatre cas de figure différents :

- ↪ Cas (T) avec uniquement le terme de régularisation temporelle actif, soit avec $\lambda_s = 0$ et $\lambda_p = 0$. Ce cas particulier correspond à l'algorithme de déconvolution de Tikhonov [23].
- ↪ Cas (T+NNC) avec uniquement le terme de régularisation temporelle et la contrainte de non-négativité actifs, soit avec $\lambda_s = 0$ et $\lambda_p = 10^7$.
- ↪ Cas (ST) avec uniquement les termes de régularisation temporelle et spatiale actifs, soit avec $\lambda_s > 0$ et $\lambda_p = 0$. Ce cas particulier correspond à l'algorithme de Frindel et al. [38].
- ↪ Cas (ST+NNC) avec tous les termes actifs, soit avec $\lambda_s > 0$ et $\lambda_p = 10^7$.

En routine clinique, les cartes de paramètres hémodynamiques sont utilisées par les cliniciens pour évaluer la région cérébrale où les tissus sont à risque de s'infarcir si une reperfusion des tissus n'a pas lieu rapidement. Cette région à risque, dénommée pénombre, est généralement déterminée par un seuillage simple des cartes de paramètres hémodynamiques. Les tissus à risque sont considérés comme les tissus avec des valeurs anormalement basses pour les paramètres volumiques, tels que le flux cérébral sanguin et le volume cérébral sanguin, et des valeurs anormalement élevées pour les paramètres temporels, tels que le temps de transit moyen ou le temps au maximum.

Dans ce chapitre, nous souhaitons évaluer l'intérêt à ajouter, de façon explicite dans l'algorithme de déconvolution, une contrainte de non-négativité sur la solution après déconvolution. Pour cela, nous proposons de comparer les valeurs prédictives des cartes du CBF et du MTT calculées à partir des réponses impulsionnelles obtenues après déconvolution avec les algorithmes (T) [23] versus (T+NNC) et avec les algorithmes (ST) [38] versus (ST+NNC), avec :

$$\boldsymbol{CBF} = \max(\hat{\boldsymbol{f}})\,, \tag{II.4.3}$$

$$\boldsymbol{MTT} = \frac{1}{\boldsymbol{CBF}} \int \hat{\boldsymbol{f}}(t)\,dt\,. \tag{II.4.4}$$

Nous utilisons des données cliniques de la base de données I-KNOW. Nous considérons les IRM de perfusion acquises à l'admission du patient à l'hôpital de quatre patients pour lesquels le vaisseau obstrué n'a pas été débouché, et utilisons comme masque de référence pour la pénombre le masque final de la lésion segmenté sur une IRM FLAIR de suivi un mois après l'AVC. Afin d'évaluer la valeur prédictive des cartes de CBF et de MTT, nous calculons la courbe ROC qui correspond au tracé du taux de vrais positifs [1] en fonction du taux de faux positifs [2] pour les différentes valeurs de seuil possibles. Plus l'aire sous la courbe ROC est grande et meilleure est la valeur prédictive de la carte considérée. Afin de sélectionner un jeu de paramètres de régularisation approprié, nous scannons une large gamme de valeurs de paramètres de régularisation sur un patient. Ce jeu est sélectionné comme le jeu maximisant l'aire sous la courbe ROC obtenue pour les paramètres hémodynamiques dans une région d'intérêt contenant centre lésionnel, pénombre et oligémie bénigne dans l'hémisphère ipsi-latéral (hémisphère atteint), et tissus sains dans l'hémisphère contra-latéral (hémisphère non-atteint). Les jeux de paramètres sélectionnés, dans chaque cas d'utilisation de l'algorithme (T), (ST), (T+NNC) et (ST+NNC), ont ensuite été utilisés pour la déconvolution des images de perfusion de tous les patients. L'aire sous la courbe ROC a alors été calculée pour les paramètres hémodynamiques CBF et MTT sur les tissus cérébraux des coupes d'acquisition contenant la lésion cérébrale finale en FLAIR. Les résultats obtenus sont donnés au tableau II.4.1. Également, des illustrations des courbes ROC, de la qualité de la classification après un simple seuillage des cartes hémodynamiques et du profil des réponses impulsionnelles sont données respectivement aux figures II.4.1, II.4.2 et II.4.3.

Dans le contexte de régularisation temporelle, l'ajout d'une contrainte de non-négativité semble n'avoir aucun impact sur la valeur prédictive des cartes hémodynamiques du CBF, mais a un impact positif significatif sur la valeur prédictive des cartes hémodynamiques du MTT. Ceci s'explique facilement par le fait que le calcul du MTT prend en compte l'intégralité du signal, alors que le calcul du CBF consiste simplement à considérer le maximum du signal après déconvolution, la valeur la plus positive qu'il y ait dans le signal et donc la valeur la moins susceptible d'être affectée par la présence d'une contrainte de non-négativité dans l'algorithme de déconvolution. Le MTT est donc plus sensible à la présence d'une contrainte de non-négativité que le CBF. Par contre, dans le contexte de régularisation spatio-temporelle, l'ajout d'une contrainte de non-négativité ne semble avoir aucun impact sur la valeur prédictive des cartes hémodynamiques, peu importe le paramètre considéré. Dans les données IRM, le bruit va aléatoirement produire des valeurs négatives au niveau des points temporels qui ont des valeurs non-bruitées proches de zéro. Cependant, des voxels voisins ne vont pas nécessairement prendre des valeurs négatives au même moment. Par conséquent, la régularisation spatiale, en lissant les valeurs des réponses impulsionnelles des voxels voisins, va avoir pour effet implicite de lisser les valeurs négatives qui sont dues au bruit. Ainsi, la régularisation spatiale en soit

1. Dans notre cas, le taux de vrais positifs (i.e. appartenant à la lésion finale) correspond au rapport entre le nombre de voxels correctement identifiés comme positifs après seuillage et le nombre total de voxels réellement positifs dans l'image que l'on cherche à prédire.

2. Dans notre cas, le taux de faux positifs correspond au rapport entre le nombre de voxels identifiés comme positifs après seuillage qui sont en réalité négatifs (i.e. n'appartenant pas à la lésion finale) et le nombre total de voxels réellement négatifs dans l'image que l'on cherche à prédire.

impose une certaine non-négativité. Dans le contexte de régularisation spatio-temporelle, l'ajout de la contrainte de non-négativité semble même abaisser la valeur prédictive dans certains cas (ex. : pour le patient 3). Ceci pourrait être dû à la présence de "fausses" valeurs négatives dans les courbes de concentration en agent de contraste estimées à partir du pré-traitement du signal en résonance magnétique (ex. : calcul de la valeur de référence avant l'arrivée de l'agent de contraste), auquel cas la contrainte de non-négativité pourrait possiblement gêner l'algorithme.

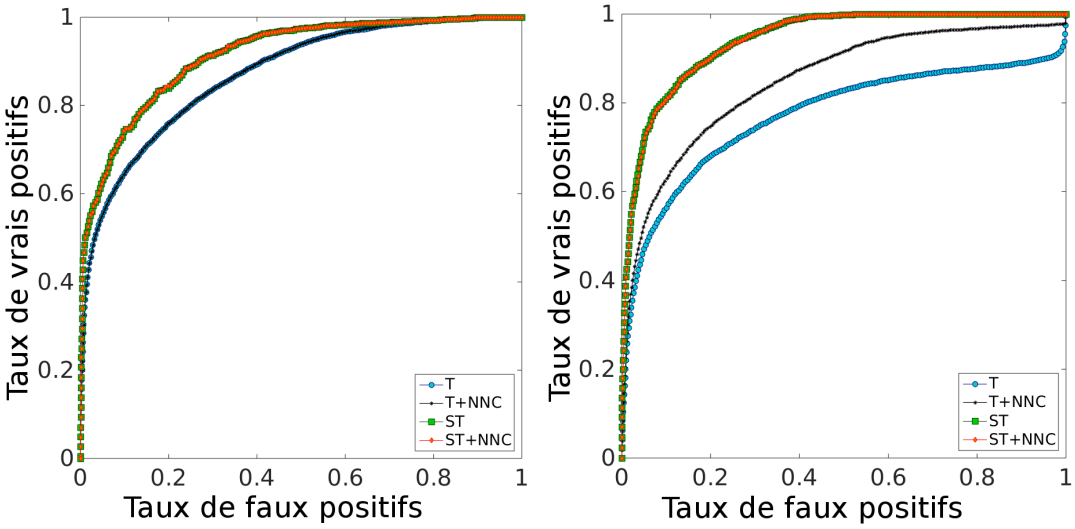
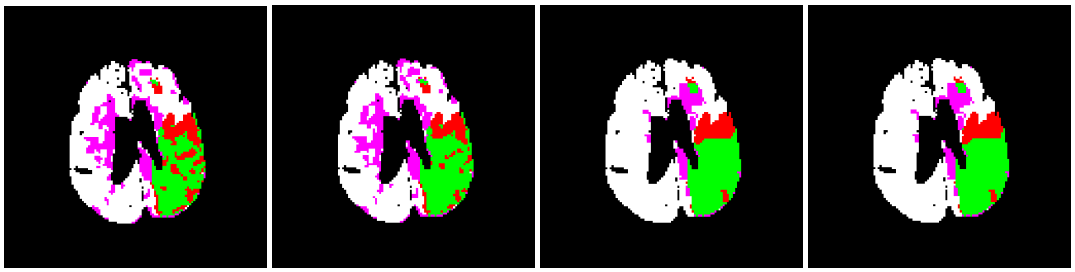


FIGURE II.4.1 – Courbes ROC obtenues pour le patient 1 sur les cartes du CBF (à gauche) et du MTT (à droite) avec les différents cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution (T), (T+NNC), (ST) et (ST+NNC).



(T) (T+NNC) (ST) (ST+NNC)

FIGURE II.4.2 – Illustration de la qualité de la prédiction de la lésion finale par seuillage simple de la carte hémodynamique du MTT pour le patient 1 en fonction du cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution. En vert, les vrais positifs, en rouge les faux négatifs, en magenta les faux positifs et en blanc les vrais négatifs.

TABLE II.4.1 – Aires sous la courbe ROC obtenues sur le CBF et MTT pour les différents cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution.

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
CBF	T	0.87	0.68	0.87	0.66
	T+NNC	0.87	0.68	0.87	0.66
	ST	0.91	0.76	0.91	0.68
	ST+NNC	0.91	0.76	0.85	0.68
MTT	T	0.77	0.71	0.96	0.65
	T+NNC	0.85	0.76	0.96	0.72
	ST	0.94	0.86	0.97	0.77
	ST+NNC	0.94	0.86	0.93	0.77

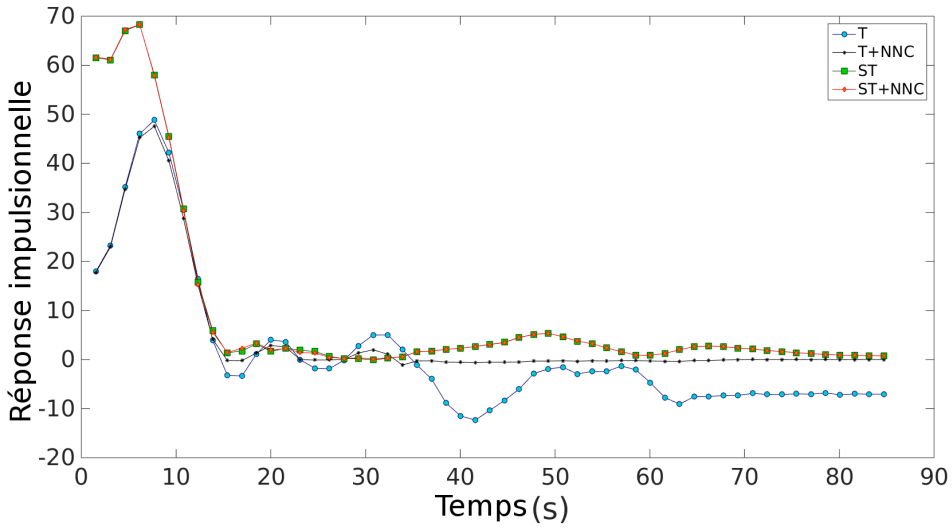


FIGURE II.4.3 – Illustration des courbes de réponses impulsionnelles obtenues avec les différents cas d'utilisation de l'algorithme de déconvolution (T), (T+NNC), (ST) et (ST+NNC).

II.4.3 Conclusion

Nous avons proposé un nouvel algorithme de déconvolution globalement convergent, incluant explicitement une contrainte de non-négativité, qui correspond à une extension directe d'algorithmes de déconvolution existants [23, 38]. Les expériences menées sur données réelles de patients atteints d'un AVC ont permis de montrer l'intérêt d'ajouter une contrainte de non-négativité dans le contexte de régularisation temporelle. Dans le contexte de régularisation spatio-temporelle, la régularisation spatiale se montre suffisante pour assurer un lissage des valeurs négatives imputables au bruit d'acquisition. Ce chapitre conclut nos travaux sur l'étape de déconvolution dans la chaîne de traitement d'une IRM de perfusion. Nous allons maintenant nous intéresser à une autre étape clef de l'amélioration de la chaîne de traitement en IRM de perfusion, à savoir la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques.

CHAPITRE 5

IMPACT DES STRATÉGIES DE NORMALISATION EN IRM DE PERFUSION POUR L'AVC

Dans les études sur cohortes pour l'accident vasculaire cérébral, il est fréquent de travailler avec des valeurs relatives des paramètres hémodynamiques dans l'objectif de lisser les éventuels biais d'estimation qui peuvent être présents entre données de différents patients, même après un post-traitement rigoureux des données d'IRM de perfusion (voir figure II.5.1).

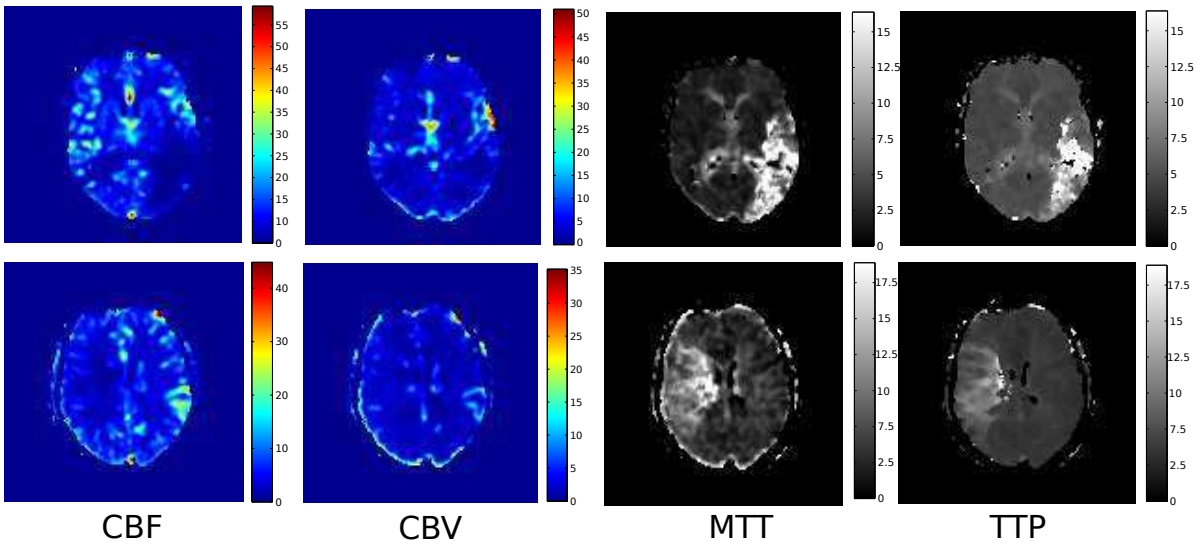


FIGURE II.5.1 – Cartes de paramètres hémodynamiques pour deux patients ayant subi un accident vasculaire cérébral (un patient par ligne). CBF et CBV sont exprimés en unités arbitraires et MTT et TTP en secondes. On peut observer que les gammes de valeurs ne sont pas les mêmes entre les deux patients.

Les valeurs relatives des paramètres hémodynamiques sont calculées par la normalisation des valeurs absolues des paramètres hémodynamiques avec une valeur de référence mesurée dans l'hémisphère contra-latéral (hémisphère non-atteint). La normalisation se fait soit par division des valeurs absolues par la valeur de référence pour les paramètres hémodynamiques de type volumique, tels que le CBF et le CBV, soit par soustraction de la valeur de référence pour les paramètres hémodynamiques de type temporel, tels que le MTT, le TTP et le Tmax. En pratique, il existe de nombreuses stratégies de normalisation différentes pouvant être trouvées dans la littérature. Par exemple, pour le calcul de la valeur de référence utilisée pour la normalisation, [127] et [132] proposent d'utiliser une région miroir de la région hémodynamiquement perturbée de l'hémisphère ipsi-latéral (hémisphère atteint) ; [151] et [71] proposent d'utiliser pour chaque voxel son homologue dans l'hémisphère contra-latéral ; [116] propose d'utiliser les tissus blancs d'une coupe spécifique dans l'hémisphère contra-latéral ou encore [22] propose d'utiliser les tissus gris de l'hémisphère contra-latéral complet. De manière générale, aucun consensus ou standard de normalisation n'a été établi et, à notre connaissance, aucune comparaison à grande échelle de différentes stratégies de normalisation n'a été entreprise jusqu'à présent. Dans ce chapitre, nous proposons donc de comparer différentes stratégies de normalisation, en regardant l'impact de ces stratégies sur la variabilité des performances prédictives des cartes de paramètres hémodynamiques relatives pouvant être obtenue au niveau d'une cohorte de patients.

II.5.1 Matériels & Méthodes

II.5.1.1 Définition des stratégies de normalisation

Les différentes stratégies de normalisation pouvant être trouvées dans la littérature se distinguent en particulier par la région d'intérêt utilisée pour le calcul de la valeur de référence, que ce soit par la localisation de cette région ou par le type de tissus qui la compose (tout tissu, tissus blancs uniquement, tissus gris uniquement ...). Une fois cette région d'intérêt définie, la valeur de référence est généralement calculée dans la région d'intérêt choisie, soit comme la valeur moyenne, soit comme la valeur médiane du paramètre hémodynamique à normaliser. Dans cette étude, nous allons nous concentrer sur la comparaison de différents choix de régions d'intérêt pour le calcul de la valeur de référence et utiliserons, pour toutes les stratégies de normalisation testées, une valeur de référence correspondant à la moyenne des valeurs du paramètre hémodynamique à normaliser dans la région d'intérêt choisie. Nous proposons de comparer neuf stratégies de normalisation qui diffèrent par la région d'intérêt utilisée pour le calcul de la valeur de référence. La région d'intérêt sera choisie soit i) dans le volume contra-latéral entier (normalisation sur hémisphère complet V), soit ii) dans la région contra-latérale d'une coupe de référence anatomique située juste au dessus de la zone sous-corticale pour la normalisation de toutes les coupes de l'image (normalisation sur coupe de référence RS), soit encore iii) dans la région contra-latérale de la coupe à normaliser (normalisation coupe à coupe SS). Ces trois types de régions d'intérêt (V, RS et SS) sont illustrés à la figure II.5.2.

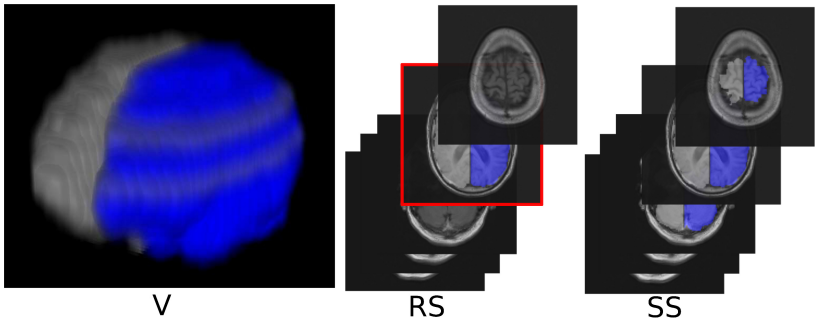


FIGURE II.5.2 – Trois propositions de type de région d'intérêt pour la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques (V, RS et SS).

En complément des trois types de régions proposés (V, RS et SS), nous établissons trois sous-types possibles : la région d'intérêt sera composée soit i) de toutes les classes de tissus possibles (WH), soit ii) des tissus blancs uniquement (WM), soit encore iii) des tissus correspondant aux tissus miroir de la lésion en diffusion (DIFF). Ces trois sous-types pour la région d'intérêt (WH, WM et DIFF) sont illustrés à la figure II.5.3. Bien entendu, le fait de considérer les tissus miroir de la lésion en diffusion pour les stratégies avec un sous-type DIFF implique que les voxels considérés pour le calcul de la valeur de référence seront tous situés dans les coupes cérébrales incluant une lésion en diffusion. Cette stratégie de normalisation se justifie car, en pratique, dans les études de prédiction pour l'accident vasculaire cérébral, il est courant de se limiter à travailler avec les voxels appartenant aux coupes atteintes. Cependant, il est à noter que ce sous-type va pouvoir poser problème pour les stratégies de types (SS) et (RS). La stratégie de normalisation (SS+DIFF) ne permettra de normaliser que les coupes où une lésion en diffusion est présente tandis que la stratégie de normalisation (RS+DIFF) ne sera pas définie pour les patients ne possédant pas de lésion en diffusion au niveau de la coupe anatomique de référence.

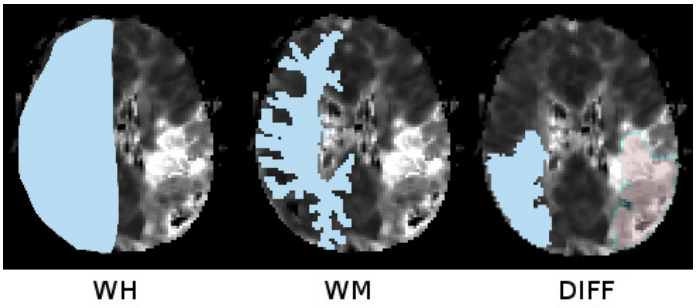


FIGURE II.5.3 – Trois sous-propositions pour les types de voxels composant la région d'intérêt utilisée pour la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques (WH, WM et DIFF).

La combinaison des trois types et des trois sous-types de région d'intérêt proposés ci-dessus correspond aux neuf stratégies de normalisation que nous allons chercher à évaluer dans cette étude.

II.5.1.2 Critères d'évaluation des stratégies de normalisation

Afin d'évaluer les neufs stratégies de normalisation présentées ici, nous proposons dans une première approche de comparer la variabilité, via des analyses sur courbes ROC, des performances de prédiction des cartes de paramètres hémodynamiques relatives, obtenues avec les différentes stratégies de normalisation, lorsque l'on tente de prédire la lésion ischémique finale par seuillage simple des paramètres hémodynamiques à la phase aiguë, avec un seuil identique pour tous les patients de la cohorte étudiée. Au chapitre précédent, nous avons vu que des mesures peuvent être calculées à partir d'une courbe ROC afin d'évaluer l'efficacité d'une variable continue seuillée pour prédire une sortie binaire. Cependant, là ne s'arrête pas l'utilité des courbes ROC. En effet, l'analyse comparative des courbes ROC obtenues pour chaque patient d'une cohorte permet également d'évaluer la sensibilité des performances de prédiction obtenue en fonction du seuil utilisé. Afin de décrire la variabilité inter-individuelle des performances prédictives des cartes de paramètres hémodynamiques obtenues après normalisation avec les différentes stratégies de normalisation, nous utiliserons donc ici trois mesures découlant de l'analyse comparative des courbes ROC obtenues sur une cohorte de patients.

• La première mesure, dénommée δ_{min}, évalue la variabilité des performances prédictives, entre les différents patients de la cohorte considérée, autour du seuil T_{opt} défini comme la valeur du seuil associé au point qui est le plus proche du point de coordonnée (0,1) (coin supérieur gauche du graphe) de la courbe ROC moyenne obtenue pour les différents patients de la cohorte. Ce seuil correspond au niveau de seuillage optimum, présentant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. δ_{min} correspond à la moyenne des distances euclidiennes entre le point associé au seuil T_{opt} sur la courbe ROC moyenne obtenue pour les patients de la cohorte considérée et les points associés au seuil T_{opt} sur les courbes ROC individuelles des différents patients.

• La deuxième mesure, dénommée δ_{ROC}, est une extension de la mesure δ_{min} qui regarde cette fois toutes les valeurs de seuil possibles. Elle correspond à la moyenne, pour toutes les valeurs de seuil possibles, des distances euclidiennes entre le point associé à un seuil donné sur la courbe ROC moyenne obtenue pour les patients de la cohorte considérée et les points associés à ce même seuil sur les courbes ROC individuelles des différents patients.

• Enfin, la troisième mesure, dénommée δ_{thr}, évalue la robustesse de la valeur de seuil optimum en analysant, pour les différents patients, la variabilité des seuils autour du point de la courbe ROC le plus proche du coin supérieur gauche (point associé au seuil optimum). Pour cela, nous mesurons l'écart-type des valeurs de seuil associées à deux points particuliers de la courbe ROC. Ces deux points correspondent aux deux points qui se situent de part et d'autre du point associé au seuil optimum et dont la distance au point (0,1) est la plus proche de $\sqrt{2}$ fois la distance minimale entre la courbe ROC et le point (0,1). Si la normalisation est efficace, les seuils associés à ces deux points ne devraient pas varier de façon significative.

Une faible valeur pour les mesures proposées ici signifie qu'il y a moins de disparité entre

patients et qu'un comportement commun émerge de la cohorte lorsque l'on cherche à prédire la lésion finale par seuillage d'une carte de paramètre hémodynamique donnée. Une bonne stratégie de normalisation permettra de faire converger les valeurs du seuil optimum pour chaque patient vers une valeur commune reproductible, rendant ainsi possible l'utilisation d'un seuil unique fixe pour les analyses sur cohorte. Ainsi, plus les valeurs obtenues pour les mesures de δ_{min}, δ_{ROC} et δ_{thr} sont faibles et plus les stratégies de normalisation peuvent être considérées comme attractives, faisant preuve de robustesse face à la variabilité inter-patient lorsque l'on s'intéresse à la prédiction de la lésion finale.

II.5.1.3 Jeu de données utilisé pour l'évaluation des stratégies de normalisation

Pour cette étude, nous analysons des données IRM de patients de la cohorte I-KNOW. Les patients ayant reperfusé ou ceux avec une lésion finale en T2-FLAIR trop petite ont été exclus de l'étude. Au final, 13 patients dont l'admission s'est faite moins de 3 heures après le déclenchement des symptômes ont été inclus. Les cartes de paramètres hémodynamiques ont été générées après post-traitement avec l'algorithme de déconvolution par décomposition en valeurs singulières tronquées (TSVD). Les masques de la substance grise et de la substance blanche ont été générés à partir d'une IRM T1 en utilisant le logiciel FSL (FMRIB Software Library) et ses outils BET (Brain Extraction Tool) pour l'extraction du tissu cérébral et FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) pour la segmentation blanc/gris des tissus cérébraux (voir figure II.5.4). Le masque de la région miroir du volume lésionnel en diffusion (DIFF) et le masque de l'hémisphère contra-latéral ont été calculés après positionnement manuel de l'axe de symétrie du cerveau.

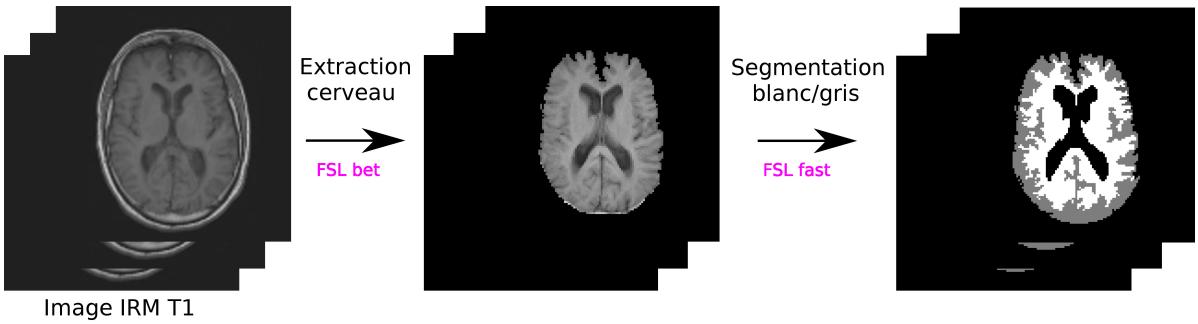


FIGURE II.5.4 – Processus de segmentation de la substance blanche et grise du cerveau.

II.5.2 Résultats

Le tableau II.5.1 résume les résultats obtenus pour les paramètres hémodynamiques TTP, MTT, CBF et CBV. Dans ce tableau, les meilleures stratégies de normalisation par rapport à chaque mesure (δ_{min}, δ_{thr} et δ_{ROC}) sont mises en évidence en vert tandis que les moins bonnes stratégies sont

surlignées en rouge. Comme on peut le voir, toutes les valeurs sont du même ordre de grandeur pour les différentes mesures proposées, mais la stratégie de normalisation choisie peut toutefois affecter la variabilité jusqu'à un facteur de plus de 3. Par exemple, pour la mesure δ_{min} et le paramètre hémodynamique CBF, nous passons d'une valeur de 0.02 pour la stratégie de normalisation (SS+WH) à une valeur de 0.07 pour la stratégie de normalisation (V+WH). Parmi ces résultats, nous observons également des invariants : les mesures ne semblent pas sensibles aux sous-types considérés (WH, WM ou DIFF) pour les régions d'intérêt de type hémisphère contra-latéral complet (V) ou de type coupe de référence (RS). Ces résultats montrent également que le choix de la stratégie de normalisation ne dépend pas de façon importante de la carte de paramètre hémodynamique à analyser.

TABLE II.5.1 – Écarts-types des aires sous les courbes ROC (σ_{area}) ainsi que mesures de robustesse (δ_{min},δ_{thr} et δ_{ROC}) obtenus pour les différentes stratégies de normalisation en fonction du paramètre hémodynamique analysé (TTP, MTT, CBF ou CBV).

TTP		δ_{min}	δ_{thr}	δ_{ROC}	σ_{area}
V	WH	0.07	0.17	0.05	0.02
	WM	0.07	0.17	0.05	0.02
	DIFF	0.07	0.17	0.05	0.02
RS	WH	0.07	0.17	0.05	0.02
	WM	0.07	0.17	0.05	0.02
	DIFF	0.07	0.17	0.05	0.07
SS	WH	0.06	0.15	0.05	0.02
	WM	0.06	0.15	0.04	0.02
	DIFF	0.07	0.16	0.06	0.03

MTT		δ_{min}	δ_{thr}	δ_{ROC}	σ_{area}
V	WH	0.06	0.17	0.10	0.02
	WM	0.06	0.17	0.10	0.02
	DIFF	0.06	0.17	0.10	0.02
RS	WH	0.06	0.17	0.10	0.02
	WM	0.06	0.17	0.10	0.02
	DIFF	0.06	0.17	0.10	0.07
SS	WH	0.06	0.15	0.09	0.02
	WM	0.06	0.16	0.09	0.02
	DIFF	0.04	0.25	0.11	0.04

CBF		δ_{min}	δ_{thr}	δ_{ROC}	σ_{area}
V	WH	0.07	0.23	0.04	0.04
	WM	0.07	0.23	0.04	0.04
	DIFF	0.07	0.23	0.04	0.04
RS	WH	0.07	0.23	0.04	0.04
	WM	0.07	0.23	0.04	0.04
	DIFF	0.07	0.23	0.04	0.04
SS	WH	0.02	0.15	0.02	0.04
	WM	0.07	0.16	0.03	0.04
	DIFF	0.04	0.21	0.07	0.01

CBV		δ_{min}	δ_{thr}	δ_{ROC}	σ_{area}
V	WH	0.07	0.23	0.04	0.04
	WM	0.07	0.23	0.04	0.04
	DIFF	0.07	0.23	0.04	0.04
RS	WH	0.07	0.23	0.04	0.04
	WM	0.07	0.23	0.04	0.04
	DIFF	0.07	0.23	0.04	0.04
SS	WH	0.02	0.15	0.02	0.04
	WM	0.07	0.16	0.03	0.04
	DIFF	0.04	0.21	0.07	0.01

Lorsque l'on compare les trois types de normalisation principaux (c.à.d V, RS et SS), la plus petite variabilité est observée pour la normalisation coupe à coupe (SS) pour les différentes mesures proposées. Ces mesures évaluent la possibilité de prédire la lésion finale de façon robuste, par seuillage simple des cartes hémodynamiques, avec un seuil fixe pour l'ensemble des patients d'une cohorte. Ainsi, ces résultats indiquent une meilleure robustesse pour la stratégie de normalisation de type coupe à coupe (SS). Les six stratégies de normalisation de types (V) et (RS) appliquent une normalisation par une même valeur de référence pour tous les voxels d'un patient donné. Ainsi, elles

peuvent être vues comme des stratégies de normalisation linéaires. De part cette linéarité, ces six stratégies de normalisation ne causent pas un changement du pouvoir prédictif patient à patient des cartes de paramètres hémodynamiques relatives, par rapport à celui des cartes absolues, lorsque l'on tente de prédire la lésion ischémique finale par seuillage simple des paramètres hémodynamiques. Ces stratégies de normalisation affectent simplement la valeur du seuil optimum pour chaque patient. Les trois stratégies de normalisation découlant des régions de type (SS) appliquent quant à elles une normalisation par une valeur de référence différente en fonction de la coupe considérée et pourront donc également changer, de part cette non-linéarité, le pouvoir prédictif des cartes de paramètres hémodynamiques relatives. Ainsi, un impact plus prononcé de la stratégie de normalisation de type coupe à coupe n'est pas surprenant.

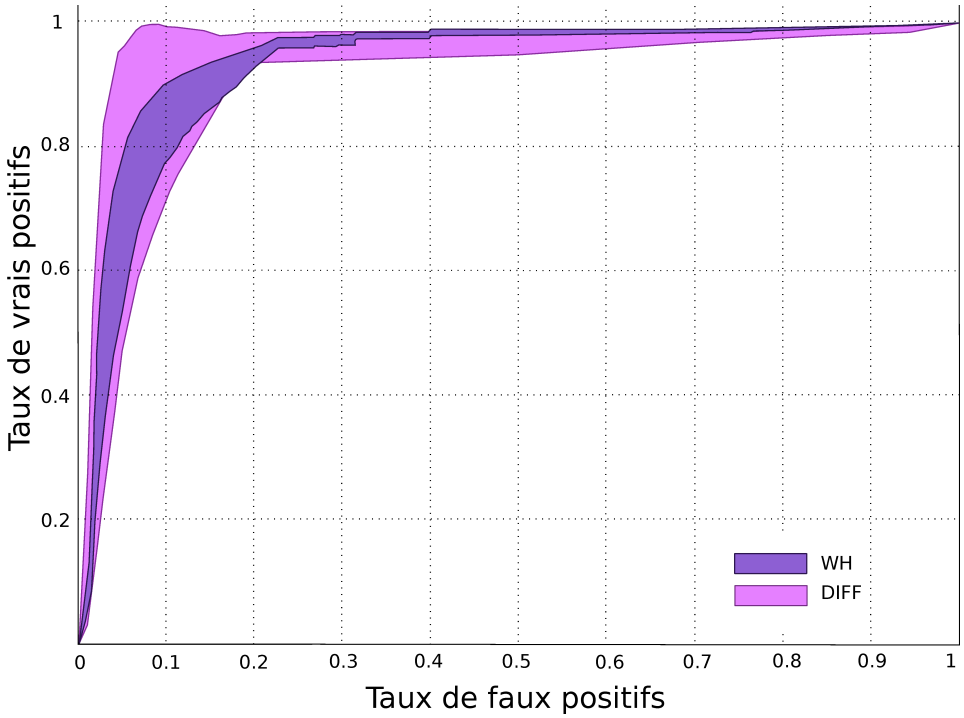


FIGURE II.5.5 – Variabilité des courbes ROC pour la normalisation de type SS avec un sous-type DIFF (région miroir de la lésion en diffusion) ou WM (substance blanche). Les zones ombrées représentent la gamme des courbes ROC obtenues pour 13 patients.

Lorsque l'on s'intéresse aux tissus utilisés pour la normalisation, une plus petite variabilité est observée de façon quasi-systématique si l'intégralité des tissus est utilisée (sous-type WH). À l'inverse, les tissus utilisés pour la normalisation donnant les résultats les moins consistants semblent être les tissus miroir de la lésion en diffusion (DIFF). La figure II.5.5 affiche pour illustration les courbes ROC obtenues sur une carte paramétrique pour les stratégies de normalisation de type (SS+DIFF) et (SS+WM). On peut voir qu'entre les deux stratégies de normalisation, la stratégie (SS+DIFF) résulte en des performances clairement plus mitigées sur l'ensemble des patients étudiés que la stratégie

(SS+WM). Le changement des aires sous la courbe ROC est important et pour mieux le quantifier nous proposons donc de regarder l'écart-type σ_{area} des aires sous la courbe ROC pour tous les patients en fonction de la stratégie de normalisation (voir tableau II.5.1). Ces résultats mettent en avant un point très important : l'écart-type obtenu avec la stratégie de normalisation (RS+DIFF) est plus grand que celui obtenu pour les autres stratégies de type (RS), contrairement à ce qui est attendu étant donné que cette stratégie de normalisation est linéaire. Utiliser les tissus miroir de la lésion en diffusion pour la normalisation pose un problème de définition pour les patients n'ayant pas de lésion dans la coupe de référence. Ainsi, pour la stratégie de normalisation (RS+DIFF), certains patients sont nécessairement exclus pour les calculs des courbes ROC. De même, pour la stratégie de normalisation de type (SS+DIFF), tous les voxels n'appartenant pas à une coupe avec une lésion en diffusion sont exclus pour les calculs. Or, les courbes ROC sont sensibles à l'ensemble des voxels utilisés pour leurs calculs, causant ainsi un problème pour la comparaison des stratégies (SS+DIFF) et (RS+DIFF) avec les autres stratégies. De manière générale, ces résultats permettent de mettre en évidence le fait qu'il faut être vigilant lors des comparaisons sur courbes ROC pour la comparaison de méthodes n'ayant pas le même ensemble de définition. Une possibilité ici serait d'exclure du jeu de données les patients ne possédant pas de lésion en diffusion au niveau de la coupe de référence (ce qui dans notre cas réduirait davantage notre jeu de données déjà limité), et de restreindre les voxels utilisés pour le calcul des courbes ROC aux voxels appartenant aux coupes possédant une lésion en diffusion.

II.5.3 Discussion & Conclusion

Dans ces travaux, nous avons proposé une première approche pour quantifier l'influence des stratégies de normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques utilisées pour la prédiction de la lésion finale. D'après les résultats obtenus, il semble que le choix optimum de stratégie de normalisation ne soit pas sensible au type de carte paramétrique analysée. Également, une normalisation coupe à coupe semble réduire de façon optimale la variabilité du pouvoir prédictif obtenu avec les cartes paramétriques normalisées. Enfin, la normalisation coupe à coupe utilisant tous les tissus, blancs comme gris, semble être la meilleure stratégie. La cohorte utilisée ici est relativement petite, et il serait intéressant d'étendre cette étude sur une plus grande cohorte afin de confirmer la validité de ces conclusions. Pour de futures études comparatives, il serait intéressant de chercher à définir rigoureusement l'ensemble optimum de voxels à utiliser pour la construction des courbes ROC, afin de rendre plus robuste ce type d'étude. Pour cela, il semblerait important de mener une étude sur l'impact de l'ensemble des voxels utilisés (variabilité due à l'échantillonnage) sur la forme de la courbe ROC obtenue.

L'approche de normalisation coupe à coupe permet probablement de compenser d'éventuelles hétérogénéités de champ qui peuvent causer des différences de niveaux de gris entre coupes. Ceci explique probablement le fait que cette stratégie de normalisation donne les meilleures performances en terme de robustesse. Un autre résultat à première vue surprenant est que la stratégie de

ne considérer pour la normalisation que les tissus dans la région miroir de la lésion en diffusion, stratégie pourtant très spécifique pour l'AVC, ne donne pas des performances robustes. Ceci pourrait s'expliquer de deux façons. Premièrement, le cerveau humain n'est pas parfaitement symétrique. Deuxièmement, bien que dans la cohorte étudiée les lésions ischémiques sont restreintes dans un seul hémisphère, le patient atteint d'un accident vasculaire cérébral n'a pas nécessairement un hémisphère contra-latéral sain. L'accident vasculaire cérébral est en effet une maladie complexe dont l'étiologie est multifactorielle et différents biomarqueurs tels que des micro-saignements [52], des hyper-intensités dans la matière blanche [107], des lésions lacunaires [73] ou encore des atrophies cérébrales [137] sont souvent présents dans le cerveau des patients. Ces biomarqueurs sont souvent associés à des valeurs de perfusion hypo- ou hyper- intense, autrement dit artefactuelle si l'on souhaite utiliser l'hémisphère contra-latéral comme valeur saine de référence. De tels artefacts d'intensité pourraient être associés à la variabilité accrue de prédictibilité lorsqu'une normalisation utilisant la zone miroir de la lésion en diffusion est utilisée (région beaucoup plus restreinte). Un moyen de minimiser l'effet de ces artefacts serait de les segmenter et de les retirer de la région utilisée pour la normalisation. Ceci pourrait être une perspective intéressante, cependant, les zones artefactuelles correspondent généralement à une portion mineure du cerveau et considérer simplement la plus large zone possible pour la normalisation peut permettre d'atténuer les éventuels effets de ces artefacts.

L'imagerie par résonance magnétique de perfusion est utilisée pour calculer des cartes de paramètres hémodynamiques pour des études sur d'autres maladies cérébrales telles que le gliome [77, 133, 13, 100, 65] et la sclérose en plaque [103, 76] où la question de la normalisation a été abordée [34, 106] mais pas encore dans un cadre informationnel, comme proposé ici, où la variabilité individuelle de la qualité de la détection/prédiction est utilisée comme mesure de performance. Des cartes de paramètres hémodynamiques peuvent aussi être produites avec d'autres séquences IRM telle que la méthode de perfusion IRM de type ASL [36] et la méthodologie proposée ici pourrait être utilisée pour considérer la question de la normalisation spatiale pour ce type d'imagerie.

PARTIE III

PRÉDICTIBILITÉ DE L'IRM POUR L'AVC

Une grande variabilité dans l'évolution de la lésion ischémique (extension, réduction, stabilisation) peut être observée parmi les patients atteints d'un accident vasculaire cérébral. Cette variabilité dans l'évolution de la lésion est encore mal comprise aujourd'hui et de nombreuses études cherchent à l'expliquer [136, 108, 143]. Le status hémodynamique, la taille de la lésion ischémique ainsi que la présence ou l'absence d'une circulation collatérale et d'une reperfusion précoce sont actuellement les principaux facteurs considérés dans les études prédictives de l'état final des tissus. Dans cette partie, nous allons nous intéresser au pouvoir prédictif de l'imagerie par résonance magnétique pour l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral. Pour cela, nous allons regarder les images IRM à plusieurs niveaux. Premièrement, à l'échelle du voxel, où nous utiliserons des outils de la théorie de l'information pour préciser un critère d'apprenabilité et répondre à des questions d'ordre général rencontrées dans les études de prédiction pour l'accident vasculaire cérébral. Dans un deuxième temps, nous allons regarder les images IRM 3D dans leur globalité et proposerons des descripteurs de formes de la lésion ischémique puis étudierons le potentiel de ces descripteurs comme biomarqueurs de l'évolution de la lésion via des modèles de régression linéaire simple. Enfin, nous passerons de l'étude des images spatiales à l'étude des images spatio-temporelles brutes d'IRM de perfusion et proposerons une nouvelle approche pour l'utilisation de cette modalité dans les tâches de classification des tissus pour la prédiction de la lésion ischémique via des méthodes d'apprentissage automatique.

CHAPITRE 1

OUTILS DE LA THÉORIE DE L'INFORMATION POUR L'IMAGERIE MULTI-COMPOSANTE ET LONGITUDINALE

Dans ce chapitre, nous proposons de modéliser le problème de la classification des tissus en fonction de leur chance de survie à partir de données images par un canal de communication. Dans un premier temps, nous formalisons les approches prédictives sur images multi-composantes et longitudinales dans le cadre de la théorie de l'information et revisitons la notion d'information prédictive introduite par Bialek [16]. Ensuite, nous utilisons ce formalisme pour les études de prédiction, à partir d'images en résonance magnétique multi-composantes, de la lésion ischémique finale dans l'accident vasculaire cérébral. Nous montrons l'utilité d'une telle approche de modélisation pour aborder des questions pratiques d'intérêt général. Premièrement, nous quantifions le gain de prédictibilité obtenu suite à l'ajout de variables explicatives pour la prédiction. Deuxièmement, nous sélectionnons une échelle optimale d'observation permettant de maximiser la prédictibilité. Enfin, nous quantifions l'impact du bruit de segmentation sur la prédictibilité.

III.1.1 Méthodes

III.1.1.1 Modélisation des études biomédicales longitudinales multi-composantes via un canal de communication

Nous proposons de modéliser les études biomédicales longitudinales multi-composantes via un canal de communication. Le paradigme de Shannon que nous proposons est donné à la figure III.1.1. L'entrée X (source) et la sortie Y (destinataire) sont composées de vecteurs d'images multi-composantes tri-dimensionnelles acquises respectivement à un stade précoce et à un stade

plus avancé de l'évolution d'une maladie. L'hypothèse posée est que le processus biologique menant du stade X au stade Y (canal) est déterministe et que, par conséquent, lorsque l'entrée X est choisie de façon appropriée, seul le bruit de mesure de X et Y affecte la prédictibilité de Y sachant X. Sous ces hypothèses, nous proposons de définir le pouvoir prédictif de X sur Y comme

$$PP_{X,Y} = \frac{H(Y) - H(Y|X)}{H(Y)} * 100\ (\%) \tag{III.1.1}$$

$$\text{avec } H(Y) = -\sum_{y \in \mathscr{D}_Y} Pr(Y = y) \log\big(Pr(Y = y)\big) \tag{III.1.2}$$

$$\text{et } H(Y|X) = \sum_{x \in \mathscr{D}_X} \sum_{y \in \mathscr{D}_Y} Pr(X = x, Y = y) \log\left(\frac{Pr(X = x)}{Pr(X = x, Y = y)}\right) \tag{III.1.3}$$

où $H(Y)$, l'entropie de Y, quantifie la quantité d'information contenue dans la variable aléatoire Y et $H(Y|X)$, l'entropie conditionnelle de Y sur X, quantifie la quantité d'information nécessaire à décrire Y sachant que X est connue. La valeur du pouvoir prédictif varie entre 0%, lorsque X ne contient absolument aucune information sur Y, et 100% lorsque X est un prédicteur parfait de Y, soit lorsque $X \equiv Y$.

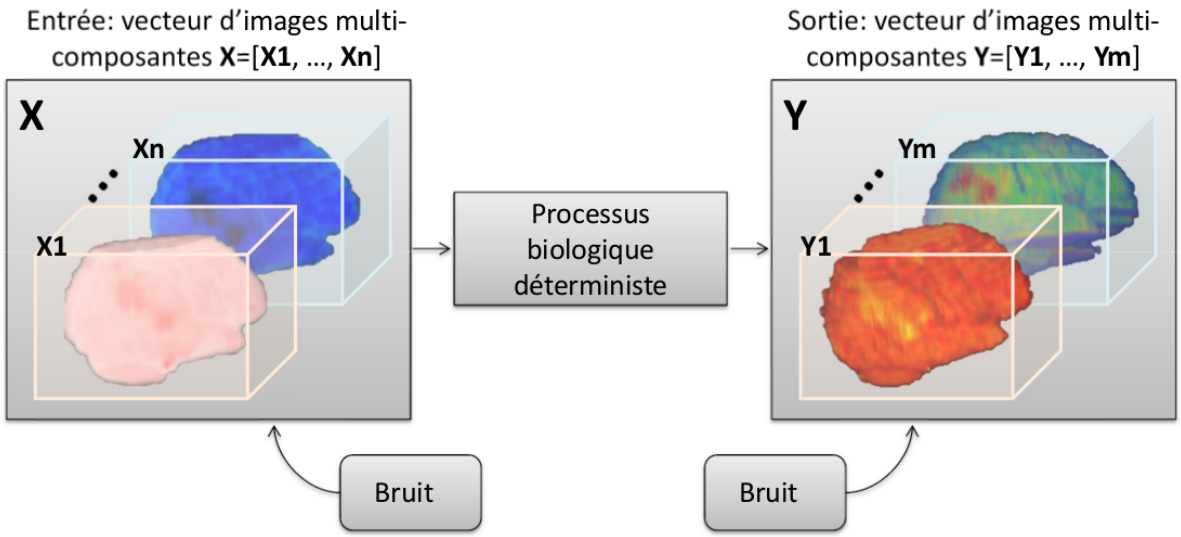


FIGURE III.1.1 – Paradigme de Shannon pour les études biomédicales longitudinales en imagerie multi-composante. Le processus d'imagerie n'est pas déterministe, l'entrée et la sortie sont perturbées par du bruit.

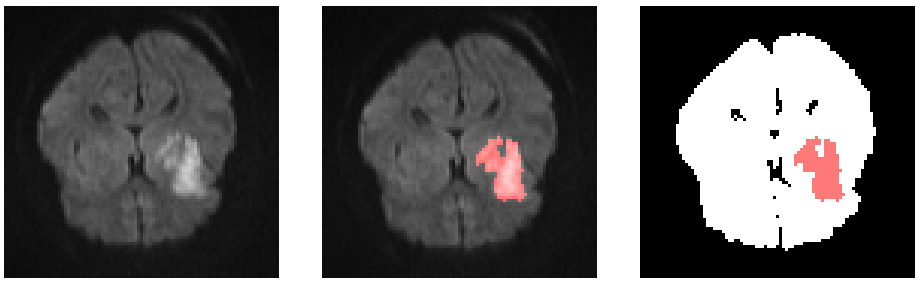
Dans la littérature, il y a eu de nombreuses propositions d'utilisation de la théorie de l'information comme mesure d'évolution temporelle [113], certaines mesures étant symétriques, telle que l'information prédictive [16], d'autres permettant – sous réserve d'un nombre de points temporels important – de déterminer des relations causales entre variables, telles que l'entropie de transfert [123] ou encore la causalité de Granger [2]. Nous avons choisi d'utiliser une mesure symétrique car, dans la plupart des études longitudinales, le nombre de points est généralement limité et la direction

du transfert de l'information est connue. Le pouvoir prédictif proposé ici est une version normalisée, exprimée en pourcentage plutôt qu'en Shannon, de l'information prédictive introduite par Bialek [16].

Dans la section suivante III.1.1.2, nous allons décrire explicitement l'entrée X et la sortie Y rencontrées dans les études longitudinales en imagerie multi-composante pour l'accident vasculaire cérébral.

III.1.1.2 Études longitudinales en imagerie multi-composante pour l'accident vasculaire cérébral

Les modalités d'imagerie IRM pondérées en diffusion et en perfusion sont souvent utilisées dans des études rétrospectives dans le but de gagner une meilleure compréhension des mécanismes en jeu lors d'un accident vasculaire cérébral et ainsi d'améliorer la prise en charge des patients. Ces études rétrospectives se concentrent généralement sur le potentiel prédictif de ces modalités d'imagerie quant au devenir des tissus post AVC. Pour ce faire, elles travaillent souvent avec les masques binaires segmentés, à partir des images d'IRM en diffusion et en perfusion, des zones ischémiques en phase aiguë (voir figure. III.1.2), ainsi qu'avec les masques binaires de la zone infarcie finale segmentée à partir des images d'IRM FLAIR de suivi. Alors que l'imagerie en diffusion produit une composante tri-dimensionnelle sur laquelle il est possible d'identifier les zones souffrant d'un œdème cytotoxique, l'imagerie en perfusion quant à elle produit une image tétra-dimensionnelle (3D+temps) à partir de laquelle sont extraites les cartes de paramètres hémodynamiques. En pratique, cinq composantes d'imagerie sont communément utilisées : les cartes tri-dimensionnelles du flux cérébral sanguin, du volume cérébral sanguin, du temps de transit moyen, du temps au maximum et du temps au pic. Sur chacune de ces cartes, il est possible d'identifier les zones souffrant d'une anomalie de leurs propriétés hémodynamiques.



(a) (b) (c)

FIGURE III.1.2 – Illustration d'un masque binaire d'un œdème cytotoxique (c) segmenté à partir d'une image en diffusion d'un patient en phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral (a). (b) montre la superposition de la zone affectée sur l'image en diffusion utilisée pour la segmentation.

Les études longitudinales multi-composantes en AVC s'adaptent donc bien à une modélisation

par un canal de communication telle que proposée à la figure III.1.1. L'entrée X du canal de communication peut être considérée comme un vecteur de six composantes binaires tri-dimensionnelles segmentées à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral $X = [X_1; X_2; X_3; X_4; X_5; X_6]$, où X_1 est segmentée à partir d'une image en diffusion, et X_2, X_3, X_4, X_5 et X_6 sont segmentées respectivement à partir des cartes du flux cérébral sanguin, du volume cérébral sanguin, du temps de transit moyen, du temps au maximum et du temps au pic. La sortie Y du canal de communication, quant à elle, peut être considérée comme l'image binaire tri-dimensionnelle de la zone infarcie finale (un vecteur à une composante). L'acquisition des images étant faite en condition d'urgence, la résolution spatiale des images est faible afin de réduire le temps d'acquisition. Également, les patients, en état de choc après déclenchement d'un AVC, ont souvent tendance à bouger durant l'acquisition IRM causant de nombreux artefacts dans les images en résonance magnétique. Les artefacts et la faible résolution spatiale en imagerie de l'AVC rendent la segmentation des zones atteintes difficile. De plus, certaines zones atteintes sont naturellement moins contrastées et plus fragmentées que d'autres, ajoutant ainsi une difficulté supplémentaire à la tâche de segmentation [111, 90]. En conséquence, pour les études sur l'AVC, le niveau de bruit sur l'entrée X et la sortie Y est élevé et un problème toujours d'actualité est de déterminer si la valeur prédictive de X sur Y apparaît limitée parce qu'il y a un niveau de bruit important sur les images ou parce que X ne contient pas tous les paramètres pertinents nécessaires à décrire le processus biologique conduisant à la nécrose des tissus. Également, bien que l'IRM de perfusion soit largement répandue en clinique et recherche clinique pour l'AVC, le bénéfice quantitatif à l'utilisation de cette modalité en complément de l'IRM de diffusion reste sujet à discussion [140, 48]. Une prise en charge rapide étant essentielle pour les patients atteints d'un AVC, une autre question d'intérêt est donc de quantifier le gain de prédictibilité apporté par l'intégration de composantes de perfusion aux modèles de prédiction. Enfin, plusieurs études prédictives sur l'accident vasculaire cérébral ont montré l'intérêt de prendre en compte de l'information sur l'environnement spatial proche de chaque voxel plutôt que de considérer chaque voxel comme une entité indépendante, complètement détachée de son entourage [118, 119, 62, 91]. Au vu de ces résultats, il semble important – particulièrement lorsque l'on considère le fait que les masques binaires sont des résumés sommaires de l'information contenue dans les images en niveau de gris, fortement susceptibles de contenir des erreurs de segmentation – de quantifier le gain de prédictibilité apporté en encodant de l'information sur l'environnement local de chaque voxel.

Le paradigme de Shannon proposé ici nous offre un cadre de travail rigoureux pour l'étude de ces questions cliniques. Dans les sections III.1.1.2.1, III.1.1.2.2 et III.1.1.2.3 suivantes, nous détaillons la méthodologie utilisée pour 1) quantifier le gain de prédictibilité à intégrer de multiples composantes dans les études de prédiction, 2) quantifier le bénéfice à prendre en compte une information sur l'environnement local de chaque voxel et identifier l'échelle d'observation optimale, et 3) évaluer l'impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction.

III.1.1.2.1 Gain de prédictibilité à intégrer de multiples composantes

Afin de quantifier le gain de prédictibilité à intégrer des composantes de perfusion aux modèles de prédiction pour l'AVC, nous proposons d'utiliser la mesure du pouvoir prédictif (voir équation III.1.1) pour sélectionner la meilleure combinaison – en terme de prédiction de l'état final des tissus – de n composantes, et ensuite, pour évaluer le gain en prédictibilité relatif d'une combinaison à n-composantes par rapport à une combinaison à $(n+1)$-composantes. Pour la sélection de la meilleure combinaison de composantes, nous proposons d'utiliser une méthode de sélection progressive par approche antérograde. En commençant par un ensemble vide, nous construisons l'ensemble de n composantes au meilleur potentiel prédictif en ajoutant itérativement à notre ensemble la composante permettant d'obtenir le plus haut pouvoir prédictif. Nous obtenons ainsi six combinaisons, contenant respectivement une, deux, trois, quatre, cinq et six composantes, et permettant chacune un potentiel prédictif optimum pour un nombre de composantes donné. En pratique, le support des données images est fini et en conséquence le "pouvoir prédictif du bruit", autrement dit le niveau de fluctuation moyen dû au bruit du pouvoir prédictif, est non-nul. Afin d'évaluer l'ordre de grandeur du pouvoir prédictif du bruit, limite en dessous de laquelle un écart de pouvoir prédictif ne peut pas être considéré comme significatif, nous simulons une composante de bruit, pour chaque composante réelle X_i dans l'entrée X, composée de voxels avec la même distribution que ceux de X_i mais avec une répartition spatiale aléatoire (voir figure III.1.4). La valeur moyenne du pouvoir prédictif pour la vraie sortie Y est évaluée sur 100 réalisations différentes des composantes de bruit pour chaque combinaison.

III.1.1.2.2 Échelle d'observation optimale pour la prédiction tissulaire

Nous proposons une modification simple des composantes d'entrée afin d'inclure de l'information sur l'état des tissus environnants de chaque voxel, tout en préservant un nombre de labels restreint (i.e. un petit alphabet). Nous proposons d'encoder une valeur pour chaque voxel qui dépend non seulement de la valeur binaire (0 ou 1) du voxel lui-même mais aussi des valeurs des voxels de son voisinage NxN (les voxels à l'extérieur du cerveau n'étant pas pris en compte), avec N l'échelle d'observation. Au lieu d'un encodage à deux labels (avec un label égal à 0 si le voxel n'est pas dans la zone affectée et 1 si le voxel appartient à la zone affectée), nous proposons un encodage à six labels :

Label	Voxel dans la zone affectée	% des voxels voisins dans la zone affectée
0	non	$[0,25]$
1	non	$]25,75[$
2	non	$[75,100]$
3	oui	$[0,25]$
4	oui	$]25,75[$
5	oui	$[75,100]$

L'évolution des labels des voxels en fonction de l'échelle d'observation N est illustrée à la figure III.1.3. Nous souhaitons étudier l'évolution du pouvoir prédictif lorsque l'échelle d'observation N est augmentée. Une illustration de la procédure d'analyse est donnée à la figure III.1.4.

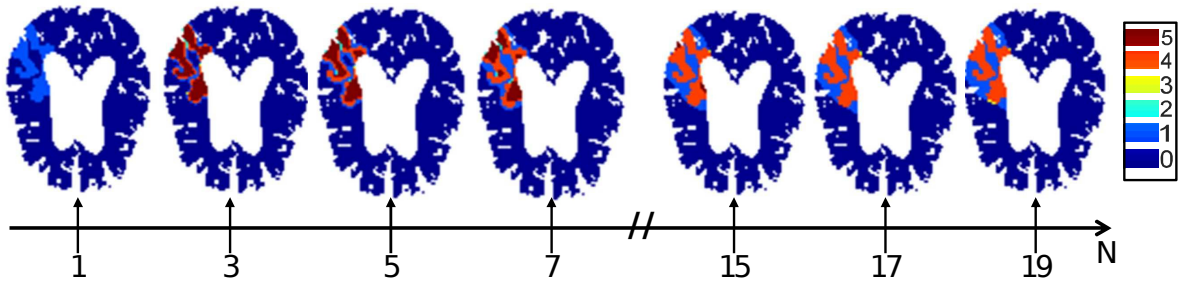


FIGURE III.1.3 – Évolution des labels des voxels d'une composante d'image en fonction de l'échelle d'observation N du voisinage pour l'encodage.

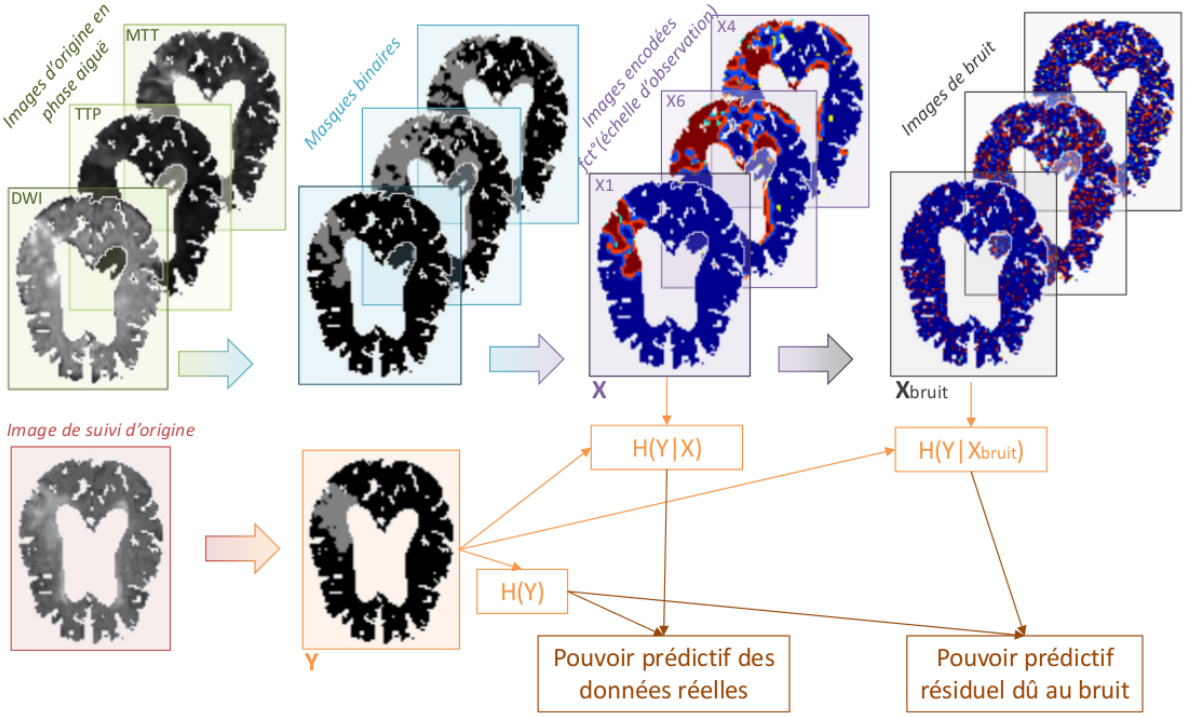
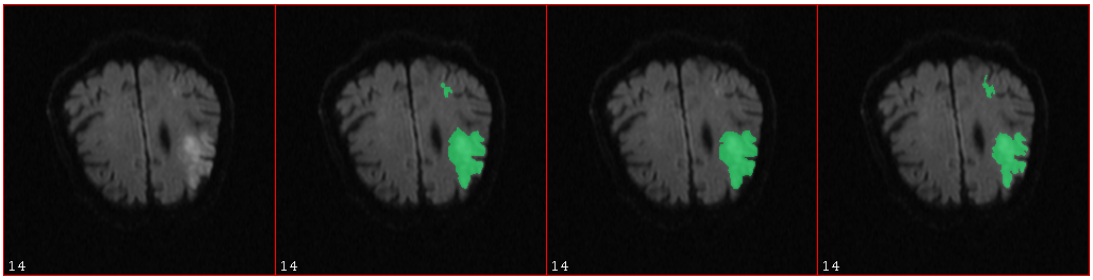


FIGURE III.1.4 – Procédure d'analyse pour l'évaluation du gain à prendre en compte une information sur l'environnement local de chaque voxel lors des études de prédiction pour l'AVC. L'étude du gain de prédictibilité à intégrer une nouvelle composante (présentée à la section III.1.1.2.1) correspond au cas particulier où l'échelle d'observation N est égale à 1 et où les composantes encodées sont donc les mêmes que les composantes binaires initiales.

III.1.1.2.3 Impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction

Nous souhaitons apprécier dans quelle mesure le bruit impacte la valeur estimée du pouvoir prédictif d'une entrée X sur une sortie Y. Cependant, la difficulté est qu'en pratique nous n'avons pas accès aux vraies entrées et sorties exemptes de bruit, X_r et Y_r, mais que nous observons uniquement une version bruitée des composantes X_r et Y_r, $X = X_r + \boldsymbol{\varepsilon_X}$ et $Y = Y_r + \boldsymbol{\varepsilon_Y}$, avec $\boldsymbol{\varepsilon_X}$ et $\boldsymbol{\varepsilon_Y}$ les termes d'erreur sur X et Y. Afin de quantifier l'impact du bruit, nous avons besoin d'isoler la perte de prédictibilité imputable au bruit uniquement. Pour ce faire, nous proposons de nous placer dans le cas simple et idéal où l'entrée X est composée d'une seule composante et où, sans bruit, X serait un prédicteur parfait de la sortie Y, c'est à dire $PP_{X_r,Y_r} = 100\%$. Nous simulons des entrées X et sorties Y bruitées, en initialisant nos simulations avec $X = X_r = Y_r = Y = M$ puis en introduisant progressivement et indépendamment un bruit réaliste $\boldsymbol{\varepsilon_X}$ et $\boldsymbol{\varepsilon_Y}$ sur X comme Y afin d'évaluer l'évolution du pouvoir prédictif de X sur Y au fur et à mesure que la quantité de bruit introduite est augmentée.

Si nous demandons à différents experts de segmenter une région affectée sur une image donnée, les masques de segmentation générés ne seront pas identiques. Pour illustration, les masques générés par trois experts différents sur une image en diffusion sont montrés à la figure III.1.5. Comme on peut le voir, la petite zone en hyper-intensité située dans la partie haute de l'image en diffusion a été incluse dans le masque de segmentation par les experts (b) et (d) mais pas par l'expert (c). Également, on peut observer de multiples différences entre les masques (b), (c) and (d) au niveau des bords du masque de segmentation. En pratique, le status des voxels situés en bordure du masque de segmentation est généralement bien plus incertain que le status des voxels situés au cœur du masque. Au final, les différences entre les masques de segmentation se résument classiquement en deux catégories : i) Des différences locales situées à la périphérie du masque de segmentation ou ii) Des différences globales par la présence/l'absence de composantes entières.



(a) (b) (c) (d)

FIGURE III.1.5 – Segmentation d'une image d'IRM en diffusion (a) par trois experts différents (b+c+d).

À notre connaissance, aucun simulateur de bruit de segmentation réaliste n'a été introduit dans la littérature et nous proposons donc notre propre simulateur. Introduire, de façon réaliste, des erreurs

de segmentation globales par ajout ou délétion de composantes entières, tout en maîtrisant le niveau de bruit introduit est difficile. Dans une première approche nous proposons donc ici d'introduire uniquement des erreurs de segmentation locales. Le pseudo-algorithme pour la simulation d'erreurs de segmentation locales à partir d'un masque de référence initial M est détaillé à la figure III.1.6.

begin
  $X \longleftarrow M$
  $\mathscr{D}_m \longleftarrow$ voisinage δxδ de la surface de la région segmentée $(X = 1)$
  $\mathscr{D}_m \longleftarrow \mathscr{D}_m \cup \mathscr{C}$
  $\mathscr{W}_d(v_i) \longleftarrow \{1$ si $v_i \in \mathscr{D}_m$; 0 sinon$\}, \forall$ voxel v_i
  $\mathscr{W}_a(v_i) \longleftarrow \{1$ si $v_i \in \mathscr{D}_m$; 0 sinon$\}, \forall$ voxel v_i
  for $n = 1 \ldots \frac{N_m}{2}$ **do**
    begin Étape de délétion
      $\mathscr{D}_d \longleftarrow$ {contour intérieur* de la région segmentée $X = 1\} \cup \mathscr{D}_m$
      Sélectionner voxel v_j dans $\mathscr{D}_d$ avec la probabilité $\mathscr{W}_d(v_j) / \sum_{\forall v_i \in \mathscr{D}_d} \mathscr{W}_d(v_i)$
      $\mathscr{W}_d(v_i) \longleftarrow \mathscr{W}_d(v_i) * \alpha, \forall v_i \in$ {voisinage 3x3 de $v_j\}$
      $\mathscr{W}_a(v_i) \longleftarrow \mathscr{W}_a(v_i) / \alpha, \forall v_i \in$ {voisinage 3x3 de $v_j\}$
      $\mathscr{W}_d(v_j) \longleftarrow 0$ et $\mathscr{W}_a(v_j) \longleftarrow 0$
      $X(v_j) \longleftarrow 0$
    end
    begin Étape d'addition
      $\mathscr{D}_a \longleftarrow$ {contour extérieur* de la région segmentée $X = 1\} \cup \mathscr{D}_m$
      Sélectionner voxel v_j dans $\mathscr{D}_a$ avec la probabilité $\mathscr{W}_a(v_j) / \sum_{\forall v_i \in \mathscr{D}_a} \mathscr{W}_a(v_i)$
      $\mathscr{W}_d(v_i) \longleftarrow \mathscr{W}_d(v_i) / \alpha, \forall v_i \in$ {voisinage 3x3 de $v_j\}$
      $\mathscr{W}_a(v_i) \longleftarrow \mathscr{W}_a(v_i) * \alpha, \forall v_i \in$ {voisinage 3x3 de $v_j\}$
      $\mathscr{W}_d(v_j) \longleftarrow 0$ et $\mathscr{W}_a(v_j) \longleftarrow 0$
      $X(v_j) \longleftarrow 1$
    end
  end
end

* *Le contour intérieur est composé de tous les voxels qui appartiennent à la région segmentée et qui sont en contact avec la surface de la région segmentée. Le contour extérieur est composé de tous les voxels qui n'appartiennent pas à la région segmentée mais qui sont en contact avec la surface de la région segmentée.*

FIGURE III.1.6 – Pseudo-algorithme pour l'introduction d'un bruit de segmentation sur le masque de segmentation de référence M dans un support spatial délimité par le masque $\mathscr{C}$. Le masque de segmentation bruité est donné par le masque X. L'algorithme dépend de deux paramètres δ et α qui contrôlent la répartition spatiale des erreurs de segmentation.

Dans notre algorithme de simulation d'erreurs de segmentation locales, nous proposons de générer des masques de segmentation bruités en introduisant des modifications (délétions et additions) aléatoirement positionnées de N_m voxels sur un masque de référence M considéré comme le

masque non-bruité. Le nombre de voxels modifiés N_m est proportionnel au niveau de bruit introduit. Nous proposons deux mesures pour décrire le niveau de bruit : la proportion d'erreur PE et le taux d'erreur ER, définis par $PE = N_m/N_s$ et $ER = N_m/N_l$, avec N_s le nombre de voxels dans le contour intérieur du masque de référence M et N_l le nombre total de voxels dans le masque de référence (voir figure III.1.7 pour illustration). Notre simulateur produit en sortie un masque bruité de même volume total que le masque de référence initial en introduisant autant de délétions que d'additions. Les positions des délétions et additions sont restreintes au niveau des voxels appartenant au masque des tissus cérébraux $\mathscr{C}$ et se situant dans le voisinage δxδ de la surface de la zone segmentée du masque de référence M. Les additions et délétions permettent de simuler des sur- et sous- estimations locales de la zone affectée et la limitation du domaine pour les modifications permet à moindre coût d'augmenter le réalisme des erreurs de segmentation [1]. Le paramètre δ, avec δ impair et ≥ 3, contrôle l'étendue du domaine, en périphérie de la surface du masque de référence M, qui est sujet à modifications (voir figure III.1.7 pour illustration). En application à l'accident vasculaire cérébral et au vu de la résolution des images de la base I-KNOW à partir desquelles nous allons travailler, une valeur de $\delta = 5$ a été sélectionnée après inspection visuelle comparative de plusieurs masques segmentés par différents experts.

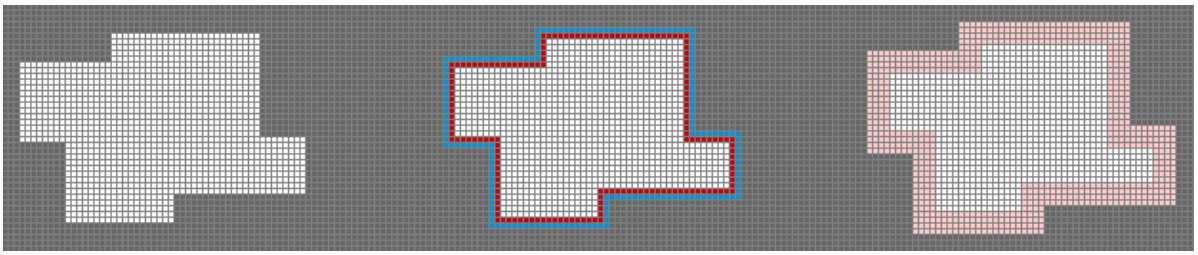
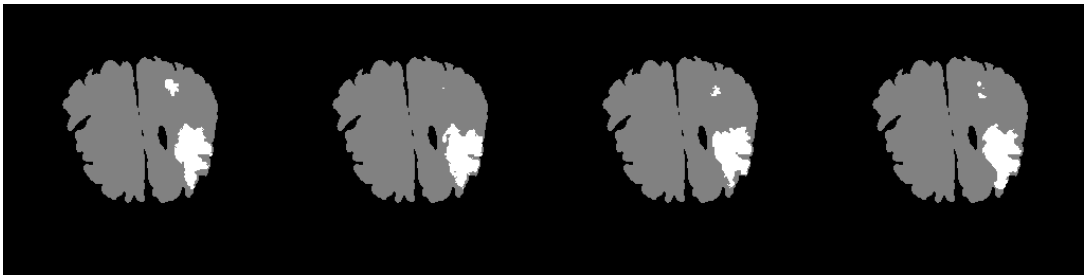


FIGURE III.1.7 – Illustration à partir du masque montré à l'image de gauche, des notions de contour intérieur (en rouge sur l'image du milieu), contour extérieur (en bleu sur l'image du milieu) et du domaine sujet à modifications (en rose sur l'image de droite) pour $\delta = 5$.

De plus, afin que l'erreur de segmentation introduite semble réaliste, nous proposons de favoriser une configuration où les délétions et additions sont concentrées spatialement dans un nombre limité de régions. Pour cela, à chaque itération, lorsqu'un voxel est ajouté (ou retiré) du masque, la probabilité que ses voxels voisins soient également ajoutés (ou retirés) du masque à l'itération suivante est multipliée par un facteur $\alpha > 1$ et la probabilité qu'ils soient retirés (ou ajoutés) est divisée par ce même facteur. Pour une valeur de α égale à 1, il n'y aurait aucune évolution des probabilités de modifications au cours des itérations et ainsi aucune contrainte spatiale sur la répartition finale

1. Par exemple, grâce à la limitation du domaine pour les modifications via le masque des tissus cérébraux $\mathscr{C}$, notre algorithme n'ira pas étendre une lésion située le long d'un ventricule dans la région ventriculaire, région que les experts n'auraient aucune raison de segmenter comme appartenant à la lésion. Un moyen plus sophistiqué d'augmenter le réalisme des simulations serait de prendre en compte l'intensité des images en niveau de gris ayant été utilisées pour la segmentation des masques binaires. La probabilité d'un voxel à être modifié pourrait alors être dépendante de l'intensité du voxel correspondant sur l'image en niveau de gris. À noter qu'à l'inverse, si aucune limitation de domaine n'est souhaitée par l'utilisateur, un masque $\mathscr{C}$ couvrant l'intégralité du support image peut être utilisé.

des modifications vis à vis du masque initial M. Les modifications seraient simplement uniformément réparties par rapport aux bords initiaux du masque M. Plus la valeur de α sélectionnée est importante et plus les modifications seront contraintes à un nombre limité de localisations dont la position dépendra de la position aléatoire des premières modifications générées. Une valeur de $\alpha = 10$ a été sélectionnée après inspection visuelle pour obtenir, comme montré à la figure. III.1.8, une correspondance satisfaisante entre vraies erreurs de segmentation et erreurs de segmentation simulées.



(a) (b) (c) (d)

FIGURE III.1.8 – Illustration des simulations pouvant être obtenues avec l'algorithme proposé à la figure III.1.6. Ici nous montrons quatre masques de segmentation bruités générés à partir du masque de référence initial montré au (b) de la figure III.1.5.

III.1.2 Matériels

III.1.2.1 Données cliniques pour la prédiction de l'état des tissus

Pour l'évaluation du gain de prédictibilité à intégrer de multiples composantes dans les études de prédiction, ainsi que pour l'évaluation du bénéfice à prendre en compte une information sur l'environnement local de chaque voxel et l'identification d'une échelle optimale d'observation, nous travaillons sur des données cliniques réelles extraites de la base de données européenne I-KNOW. Pour cette étude, nous avons sélectionné un nombre limité de neuf patients qui ont été admis à l'hôpital sous les trois heures après le déclenchement des symptômes de l'AVC. Un traitement de correction des mouvements a été réalisé sur les images en perfusion. Les images en perfusion ont ensuite été déconvoluées avec l'algorithme de déconvolution oSVD [147] pour obtenir les cartes de paramètres hémodynamiques. Les cartes de paramètres hémodynamiques ont ensuite été normalisées patient à patient vis à vis d'une région de référence contra-latérale sélectionnée par un expert. Enfin, les images d'IRM en diffusion, en perfusion et en FLAIR ont été co-recalées par recalage rigide pour chaque patient. Les masques binaires de la lésion finale (Y) et de l'œdème cytotoxique (composante X_1) ont été segmentés manuellement par des experts sur les images en FLAIR et en diffusion respectivement. Afin de produire les masques binaires des régions anormales en perfusion

à partir des cartes de paramètres hémodynamiques (composantes X_2, X_3, X_4, X_5 et X_6), chaque carte de paramètre hémodynamique normalisée a été seuillée avec une valeur de seuil choisie de sorte à obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la prédiction de la lésion finale au niveau de la population de patients. Pour chaque carte, le seuil a été choisi comme la valeur associée au point le plus proche du coin supérieur gauche (de coordonnées (0,1)) de la courbe représentative de la sensibilité en fonction de (1-spécificité), communément appelée courbe ROC. La courbe ROC a été calculée dans une région d'intérêt uniquement, avec un ratio de voxels infarcis/non-infarcis en accord avec les recommandations de Jonsdottir et al. dans leur papier sur les stratégies optimales d'échantillonnage pour les jeux de données d'apprentissage [69] (50% infarcis vs 50% non-infarcis avec, parmi les non-infarcis, 60% dans la région ipsi-latérale et 40% dans la région contra-latérale). Au final, nous travaillons ici avec une base de données de plus de 350 000 voxels extraits à partir des images des neuf patients.

III.1.2.2 Impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction

Afin d'évaluer l'impact du bruit de segmentation sur la précision des modèles de prédiction, nous proposons d'étudier l'évolution du pouvoir prédictif d'un prédicteur parfait X sur une sortie Y au fur et à mesure que le niveau de bruit de mesure sur X et Y augmente. De façon intuitive, nous nous attendons à ce qu'une modification de N_m voxels sur une région fragmentée et de petit volume ait un impact considérablement plus important sur la précision d'une prédiction qu'une modification d'un même nombre N_m de voxels sur une région compacte et de grand volume. Par conséquent, il est intéressant de prendre en compte la variabilité de forme et taille qui peut être rencontrée dans les cohortes de patients AVC afin d'obtenir une estimation de l'impact du bruit représentative. Afin de jauger dans quelle mesure un masque de segmentation de forme et taille données a pu être affecté par des erreurs de segmentation, nous définissons une nouvelle mesure, le facteur de susceptibilité $SF = N_s/N_l * 100$ (%), où N_s est le nombre de voxels dans le contour intérieur de la région affectée et N_l est le nombre total de voxels dans la région affectée. Les masques de la lésion finale segmentés sur une cohorte de 42 patients de la base de données I-KNOW présentent des valeurs de facteur de susceptibilité très variables (voir figure III.1.9).

Nous souhaitons évaluer la gamme de perte de prédictibilité qui peut être attendue sur une cohorte de patients, tout en maintenant un coût computationnel raisonnable. Pour ce faire, nous proposons d'étudier l'évolution du pouvoir prédictif en fonction du niveau de bruit introduit sur trois masques de référence initiaux choisis avec soin parmi les masques de la cohorte : ceux avec un facteur de susceptibilité le plus proche des premier, deuxième, et troisième quartiles respectivement (M_{Q1}, M_{Q2} et M_{Q3}). Nous étudions, pour chaque masque de référence M_{Q1}, M_{Q2} et M_{Q3}, l'évolution du pouvoir prédictif alors que l'on fait varier la proportion d'erreur introduite de 0% à 100% par pas de 5%. Pour chaque valeur de proportion d'erreur, 30 réalisations de bruit ont été simulées afin d'estimer le comportement moyen du pouvoir prédictif.

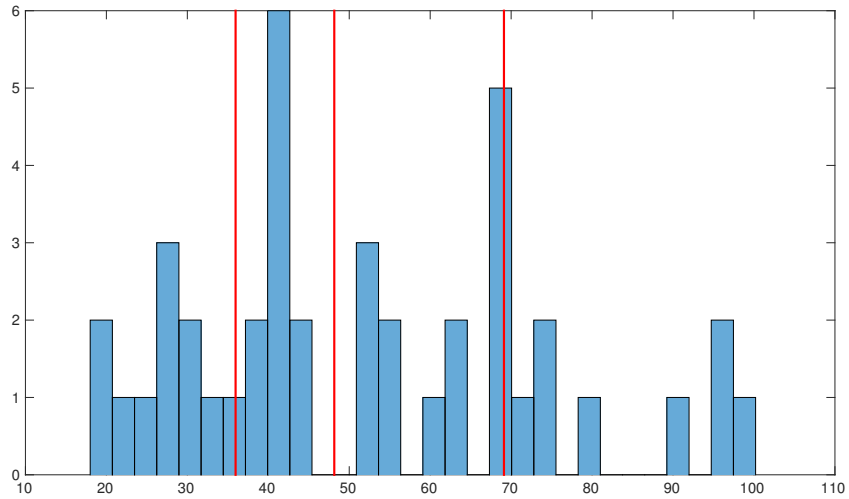


FIGURE III.1.9 – Histogramme des facteurs de susceptibilité des masques des lésions finales sur une cohorte de 42 patients ; avec, en rouge, les lignes correspondant (de gauche à droite) à la position des premier, deuxième et troisième quartiles.

III.1.3 Résultats

III.1.3.1 Gain de prédictibilité à intégrer de multiples composantes

Les combinaisons de composantes sélectionnées à partir de la méthode progressive de construction par approche antérograde sont les suivantes : $C_1 = \{X_1\}$, $C_2 = \{X_1; X_6\}$, $C_3 = \{X_1; X_6; X_4\}$, $C_4 = \{X_1; X_6; X_4; X_2\}$, $C_5 = \{X_1; X_6; X_4; X_2; X_5\}$ et $C_6 = \{X_1; X_6; X_4; X_2; X_5; X_3\}$, où X_1 est le masque extrait de l'image d'IRM en diffusion, X_2 celui de la carte du flux cérébral sanguin, X_3 celui de la carte du volume cérébral sanguin, X_4 celui du temps de transit moyen, X_5 celui du temps au maximum et enfin X_6 celui du temps au pic. Le pouvoir prédictif de $X = C_n$ augmente au fur et à mesure que le nombre n de composantes incluses augmente (voir figure III.1.10). Cependant, le pouvoir prédictif semble saturer et atteindre un plateau autour des 46% après intégration de 5 composantes.

En clinique, il est connu que les tissus appartenant à l'œdème cytotoxique (visibles grâce à l'IRM de diffusion) ont une forte probabilité de mourir, même si un traitement efficace est administré au patient. À l'inverse, les régions souffrant d'anomalie en perfusion (visibles grâce à l'IRM de perfusion), sont en danger de s'infarcir mais ont une forte probabilité de récupérer si une reperfusion efficace et rapide des tissus se produit. Les résultats obtenus ici sont en accord avec ces connaissances, en ce sens que, la méthode progressive de construction par approche antérograde classe le masque de segmentation extrait de l'image d'IRM en diffusion comme le masque à plus fort pouvoir prédictif. Également, le signal temporel associé à chaque voxel dans l'IRM de perfusion est souvent modélisé dans la littérature par une fonction gamma décrite par quatre paramètres [44]. Ici encore, les résultats obtenus sont en accord avec les données de la littérature dans le sens où le gain de prédictibilité apporté par l'addition de composantes provenant de l'IRM de perfusion se stabilise

après 4 composantes (C_5), ce qui correspond à la dimension intrinsèque de la modalité d'IRM de perfusion.

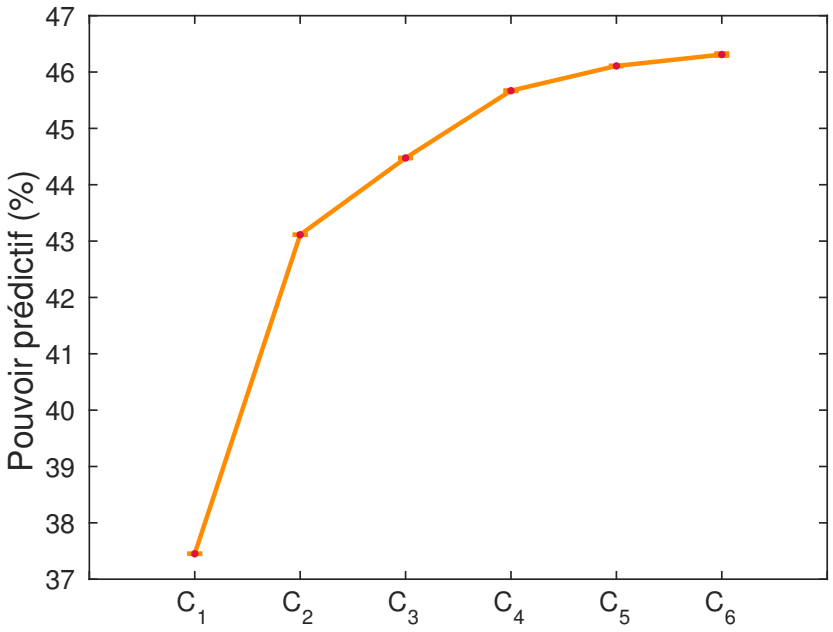


FIGURE III.1.10 – Évolution du pouvoir prédictif lorsque le nombre de composantes en entrée du canal de communication est augmenté.

III.1.3.2 Échelle d'observation optimale pour la prédiction tissulaire

Le tableau III.1.1 montre l'évolution du pouvoir prédictif des combinaisons de composantes C_1 à C_6 en fonction de l'échelle d'observation N utilisée pour l'encodage de l'environnement autour de chaque voxel. Indépendamment du nombre de composantes considérées dans l'entrée X, le pouvoir prédictif augmente avec N puis commence à saturer autour de N=13. Pour une combinaison à une composante (C_1), on passe d'un pouvoir prédictif de 37.5% lorsque l'on ne considère pas les voxels environnants ($N = 1$) à un pouvoir prédictif de 42% simplement en prenant en considération le voisinage 3x3 de chaque voxel ($N = 3$). La valeur du pouvoir prédictif à saturation dépend du nombre de composantes considérées, et plus le nombre de composantes considérées est élevé, plus grand est le pouvoir prédictif à saturation. Les neuf patients inclus dans cette étude possédaient des lésions finales à volume important et de forme compacte. Leurs lésions finales mesuraient autour de 529 voxels^2 en moyenne par coupe 2D affectée, autrement dit, si les lésions étaient de forme carrée, elles formeraient en moyenne un carré de taille 23x23. L'échelle d'observation N à partir de laquelle une saturation se produit est donc approximativement deux fois plus petite que la taille moyenne des lésions, ce qui semble raisonnable. De plus, cette échelle d'observation est en accord

avec les résultats rapportés dans [119] où les auteurs montrent qu'un modèle de prédiction basé sur des patchs plutôt que des voxels donne de meilleures performances et observent que la taille optimale pour les patchs est de 15x15 pour les cartes de temps au maximum et de 13x13 pour les cartes du coefficient apparent de diffusion, une carte dérivée de l'IRM de diffusion. Un autre résultat intéressant pouvant être noté est que la valeur moyenne du pouvoir prédictif du bruit augmente de façon importante lorsque l'on change la taille de l'alphabet pour l'encodage (de 2 lorsque N=1 à 6 lorsque $N > 1$) et augmente également avec le nombre de composantes considérées pour l'entrée X. Cette augmentation est non négligeable et témoigne de l'attention particulière qui devrait être prise lors des études prédictives lorsqu'un nombre limité de données est disponible.

TABLE III.1.1 – Pouvoir prédictif obtenu sur données réelles ± moyenne du pouvoir prédictif du bruit évaluée sur 100 répétitions de bruits. C_n = combinaison optimale à n composantes. N=échelle d'observation pour l'encodage du voisinage de chaque voxel.

N	C1	C2	C3	C4	C5	C6
1	37.4508±0.0004	43.1119±0.0009	44.475±0.002	45.669±0.005	46.108±0.001	46.31±0.02
3	42.294±0.002	48.46±0.01	49.90±0.06	51.5±0.2	52.7±0.8	54±2
5	44.903±0.002	51.40±0.01	52.93±0.06	54.6±0.3	56±1	58±3
7	46.846±0.002	53.48±0.01	55.10±0.06	56.9±0.3	58±1	60±3
9	48.206±0.002	54.95±0.01	56.60±0.07	58.5±0.3	60±1	62±4
11	49.103±0.002	55.94±0.01	57.59±0.07	59.6±0.3	61±1	63±4
13	49.668±0.002	56.57±0.01	58.33±0.07	60.4±0.3	62±1	64±4
15	50.101±0.002	56.92±0.01	58.78±0.07	60.9±0.3	63±1	65±4
17	50.437±0.002	57.29±0.01	59.23±0.07	61.4±0.3	63±1	65±4
19	50.558±0.002	57.55±0.01	59.50±0.07	61.8±0.3	64±1	65±4

III.1.3.3 Impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction

L'évolution du pouvoir prédictif en fonction du niveau de bruit de segmentation introduit est montrée à la figure III.1.11. Nous pouvons voir que le pouvoir prédictif décroît de façon non-linéaire avec l'augmentation du bruit. Lorsque l'on considère la proportion d'erreur comme mesure de quantification du niveau de bruit, le taux de décroissance du pouvoir prédictif apparaît plus important pour les lésions avec un facteur de susceptibilité élevé (M_{Q3}) que les lésions avec un facteur de susceptibilité faible (M_{Q1}). De plus, la variabilité du pouvoir prédictif augmente avec le niveau de bruit et ceci de façon plus importante pour les lésions avec un large facteur de susceptibilité. Ceci suggère qu'il pourrait être plus approprié d'utiliser des modèles de prédiction avec des modèles d'erreur proportionnels plutôt qu'additifs. Dans le tableau III.1.1, nous avons trouvé un pouvoir prédictif de 37.5% pour $X = \{X_1\}$. La valeur du pouvoir prédictif dans nos simulations ne descend jamais en dessous de 40%, sauf pour les simulations à partir du masque de référence M_{Q3} et ce seulement pour de grandes valeurs de bruit introduit ($PE \approx 80\%, ER \approx 110\%$). Les lésions finales ayant donné lieu aux masques de segmentation M_{Q1}, M_{Q2} et M_{Q3} ont été resegmentées manuellement par deux nouveaux opérateurs donnant lieu à deux nouveaux masques de segmentation par lésion. En considérant alternativement l'une des trois versions du masque de segmentation comme vérité

terrain, nous mesurons la proportion d'erreur moyenne et le taux d'erreur moyen obtenus pour nos trois lésions finales. Nous trouvons des proportions d'erreur moyennes de 100.9%, 121.1% et 106.2% pour les lésions finales de type M_{Q1}, M_{Q2} et M_{Q3} respectivement, ce qui se traduit par des taux d'erreur moyens de 26.9%, 47.4% et 57.3% respectivement. En conséquence, pour un niveau de bruit réaliste, nous obtenons une valeur du pouvoir prédictif bien plus élevée avec un prédicteur parfait bruité qu'avec des données provenant d'images réelles en diffusion. Ceci laisse suggérer qu'il existe d'autres mécanismes biologiques impliqués dans le processus nécrotique qui ne sont pas capturés par l'imagerie IRM en diffusion. Ici encore, ces résultats sont en accord avec les connaissances cliniques. De nombreuses études récentes montrent notamment l'importance clef de la circulation collatérale lors du processus nécrotique dans l'accident vasculaire cérébral [8], un phénomène que l'imagerie IRM en diffusion ne permet pas de capturer.

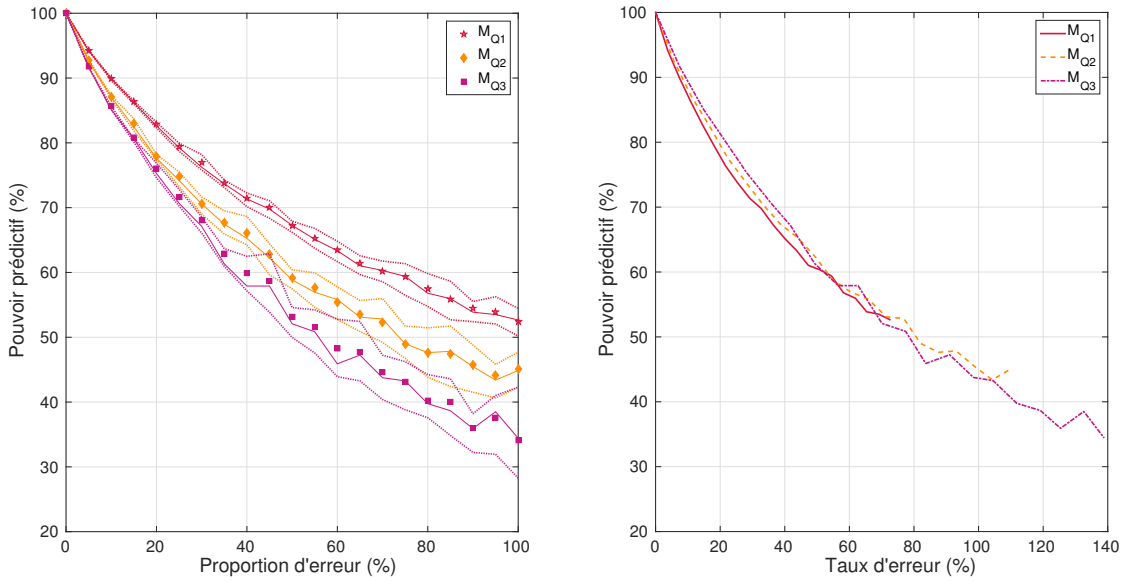


FIGURE III.1.11 – Évolution du pouvoir prédictif obtenu en fonction de la proportion d'erreur introduite (à gauche) ou du taux d'erreur correspondant (à droite) pour les masques avec un facteur de susceptibilité représentatif du premier quartile en rouge (M_{Q1}), du second quartile en orange (M_{Q2}) et du troisième quartile en violet (M_{Q3}). Les points correspondent aux valeurs moyennes, les lignes aux valeurs médianes et les pointillés aux valeurs des premier et troisième quartiles obtenues sur 30 réalisations de bruit indépendantes pour chaque valeur de proportion d'erreur testée.

III.1.4 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons montré l'intérêt possible à utiliser les outils statistiques de la théorie de l'information pour la modélisation des problèmes de prédiction sur images multi-composantes avec suivis longitudinaux. Nous avons proposé une modélisation des études longitudinales et multi-

composantes via un canal de communication et spécifié un modèle de perturbations pour le canal de communication. Après cette étape de formalisation, nous avons tiré parti de l'approche de modélisation par outils de la théorie de l'information pour répondre à différentes questions d'intérêt clinique pour l'accident vasculaire cérébral. Nous nous sommes intéressés à la quantification du gain de prédictibilité à intégrer de multiples composantes, à la détermination d'une échelle d'observation optimale pour la prédiction tissulaire et enfin à l'impact du bruit de segmentation sur la précision des études de prédiction. Tous les résultats obtenus ici avec des outils de la théorie de l'information sont en accord avec les résultats de la littérature obtenus via des outils d'analyse d'images autres que des outils de la théorie de l'information. La mesure de prédictibilité proposée dans ces travaux est basée sur des mesures d'entropie et quantifie le potentiel d'une entrée donnée à prédire une sortie donnée. En quelque sorte, l'interprétation de cette mesure pour les tâches de prédiction est similaire à celle que l'on peut avoir du rapport signal sur bruit, soit une mesure de détectabilité, pour les tâches de détection en analyse d'image. Une perspective de ce travail serait de comparer le pouvoir prédictif obtenu pour un jeu de données fixé avec les performances de divers outils de prédiction (forêts aléatoires, réseaux de neurones artificiels, machine à vecteurs de support, ...) obtenues pour ce même jeu de données. Pour les études prédictives dans l'accident vasculaire cérébral, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur le meilleur outil de prédiction. Cependant, des challenges pour la comparaison de différentes approches, tel que le Ischemic Stroke Lesion Segmentation (ISLES) Challenge [83], pourraient être utilisés pour la validation de l'approche proposée ici.

Notre mesure de prédictibilité est similaire à l'information prédictive introduite par Bialek [16] pour l'estimation de la dimension intrinsèque d'une série temporelle. Jusqu'alors, les applications pratiques de l'information prédictive étaient principalement concentrées sur des données mono-dimensionnelles de séries temporelles. Dans nos travaux, nous avons élargi le domaine applicatif de l'approche informationnelle aux images multi-composantes avec suivis longitudinaux. Un problème qui émerge lorsque l'on étend des outils de la théorie de l'information d'un problème mono-dimensionnel à un problème multi-dimensionnel est l'encodage des données. En effet, le passage à une plus grande dimensionnalité tend à produire des alphabets de très grande taille, conduisant ainsi au besoin d'un large nombre de données d'apprentissage et à des coûts computationnels qui peuvent vite devenir trop importants. Dans ces travaux, nous avons contourné ce problème en travaillant, comme il est très courant de le faire dans les études sur l'accident vasculaire cérébral, sur des données images binarisées pour l'entrée et la sortie de notre canal de communication plutôt que sur des données images en niveau de gris. Également, nous avons fait attention à définir un encodage de l'information sur l'environnement de chaque voxel qui soit adapté à la problématique de la prédiction de l'état final des tissus tout en restant suffisamment simple, permettant de garder une taille d'alphabet constante tout en balayant les différentes gammes d'échelle d'observation possibles.

Ces travaux ouvrent la voie à de nombreuses investigations futures dans des domaines variés. À ce jour, nous avons testé un encodage de l'environnement voxellaire très rustique et il serait intéressant d'étudier le gain de prédictibilité apporté par un encodage plus sophistiqué de l'environnement

voxellaire. Par exemple, l'utilisation de motifs binaires locaux [93, 104] pourrait être envisagée afin de permettre l'encodage de l'information sur images en niveau de gris tout en maintenant un alphabet de taille limitée. Également, la question de la prédictibilité, comme mis en avant par Bialek [16], est liée à des questions fondamentales en apprentissage automatique. L'évolution de la prédictibilité en fonction du nombre de composantes images ou de points dans une série temporelle nous éclaire sur la dimension ou complexité intrinsèque du problème considéré. À l'heure actuelle, les méthodes d'apprentissage automatique sont très populaires pour les études d'images biomédicales et ont récemment été testées avec succès pour l'accident vasculaire cérébral [62, 7]. Une question fondamentale est la taille du jeu d'apprentissage nécessaire pour permettre un apprentissage correct du devenir des tissus sans sur-ajustement (bonne généralisation à de nouvelles données). Dans ce contexte, le modèle de canal de communication proposé ici constitue un outil potentiel pour l'estimation de la dimension ou complexité intrinsèque d'un problème et pourrait être utilisé pour de nombreuses applications biomédicales.

CHAPITRE 2

LA FORME DES LÉSIONS EN PHASE AIGUË, UN BIOMARQUEUR PRÉDICTIF DU VOLUME LÉSIONNEL FINAL

La morphologie des lésions en diffusion et en perfusion est très variable au sein des cohortes de patients et les lésions se différencient distinctement non seulement par leurs volumes mais aussi par leurs niveaux de morcellement (voir figure III.2.1). Plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la forme des lésions en phase aiguë sur l'évolution de la lésion ischémique [70, 9, 111, 95, 92] et ont permis, via des descripteurs qualitatifs des formes des lésions, de mettre en évidence le potentiel informationnel de la forme pour les études de prédiction dans l'accident vasculaire cérébral. Dans ce chapitre, nous introduisons pour la première fois des descripteurs quantitatifs pour les formes tri-dimensionnelles des lésions et montrons l'intérêt à utiliser de tels descripteurs dans des modèles de régression linéaire pour la prédiction du volume lésionnel final.

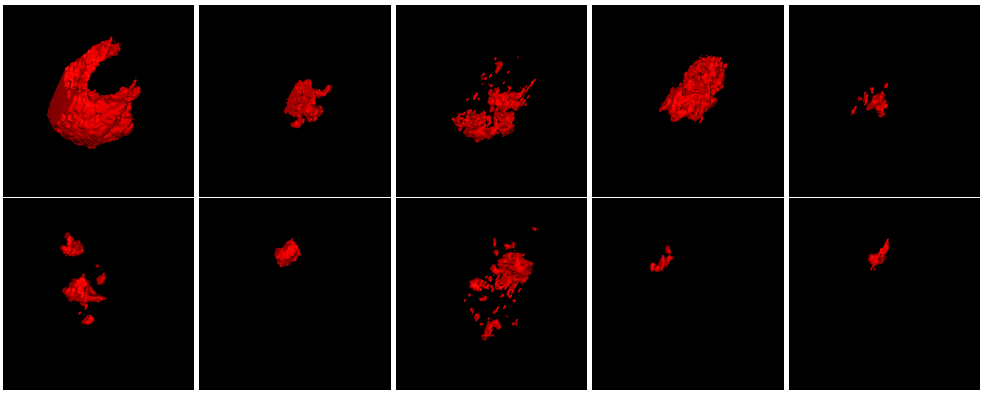


FIGURE III.2.1 – Représentation tri-dimensionnelle illustrant différents types de forme de lésion ischémique en diffusion pouvant être observés à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral.

III.2.1 Descripteurs de forme quantitatifs

Afin d'apprécier de façon quantitative la variabilité de forme des lésions (taille et niveau de morcellement), nous proposons cinq nouveaux descripteurs simples (SV, BE, CC, Ss et FD), calculables de façon automatisée à partir de l'image segmentée de la lésion ischémique.

Le descripteur de forme SV correspond au ratio entre le volume surfacique de la lésion et son volume total. Ce descripteur mesure le degré d'interaction entre tissus lésés et tissus sains puisqu'il calcule la taille de la surface d'échange entre la lésion et le reste du tissu cérébral relativement au volume total de la lésion. Pour deux lésions de même volume, la lésion la plus découpée, possédant donc la plus grande surface d'exposition entre tissus sains et tissus lésés, aura le plus grand SV. Ceci s'observe pour les trois lésions montrées à la figure III.2.2, où la plus petite et découpée des lésions obtient le plus grand SV et où les valeurs du SV décroissent à mesure que l'exposition des tissus lésés aux tissus sains diminue.

Le descripteur de forme BE correspond au ratio entre le volume de la boîte englobante de la lésion (boîte rectangulaire de dimension minimale qui arrive à contenir l'intégralité de la lésion) et le volume total de la lésion. Ce descripteur, qui est nécessairement supérieur ou égal à 1 étant donné que la lésion est incluse dans sa boîte englobante, donne une idée de la lacunarité de la lésion. Ceci s'observe pour les trois lésions montrées à la figure III.2.2, où BE diminue lorsque la lacunarité de la lésion diminue.

Le descripteur de forme CC correspond au nombre de composantes connexes différentes constituant la lésion, c'est à dire au nombre de groupes de voxels appartenant à la lésion et connectés entre eux (connexion par un bord ou connexion diagonale). Ce descripteur donne une idée de l'aspect morcelé de la lésion. Ceci s'observe pour les trois lésions montrées à la figure III.2.2, où plus la lésion est morcelée et plus son CC est éloigné de 1.

Le descripteur de forme Ss correspond au ratio entre le volume de la plus grande composante connexe de la lésion et celui de la plus petite. Ce descripteur donne une idée du degré de fragmentation de la lésion, soit de l'inhomogénéité de taille entre les différentes composantes connexes de la lésion. Ceci s'observe pour les trois lésions montrées à la figure III.2.2, où plus le degré de fragmentation de la lésion est élevé et plus Ss est élevé. Dans le cas où la lésion ne possède qu'une seule composante connexe ce descripteur vaut 1.

Le descripteur de forme FD correspond à une approximation de la dimension fractale de la lésion. Ce descripteur est construit à partir de la définition de la dimension fractale par la méthode de box-counting (dimension de Minkowski-Bouligand). Cette méthode consiste à compter combien de cubes de taille fixe x sont nécessaires pour englober le volume complet d'un objet. Ce nombre

$N(x)$ est calculé pour toute valeur de la taille caractéristique x possible et la courbe représentative de $N(x)$ est tracée en échelle logarithmique. Si la pente de la courbe représentative est constante, l'objet peut être caractérisé par sa dimension fractale définie par

$$\lim_{x \to 0} \frac{\log(N(x))}{\log\left(\frac{1}{x}\right)}.$$

Ici nous travaillons sur des images, données discrètes, et donc, par analogie avec cette définition, nous considérons la pente de $N(x)$ pour des petites valeurs de x. Le descripteur FD donne une information sur la configuration tri-dimensionnelle de la lésion à petits niveaux de détails. Les formes géométriques usuelles ont une dimension fractale entière, égale à 1 pour un segment, 2 pour une surface simple bornée et 3 pour un volume simple borné. À la figure III.2.2 on peut voir par exemple que la lésion A possède un FD inférieur à celui de la lésion B, en accord avec le fait que les composantes de la lésion A sont plus alignées, avec une organisation spatiale plus proche de celle d'un segment.

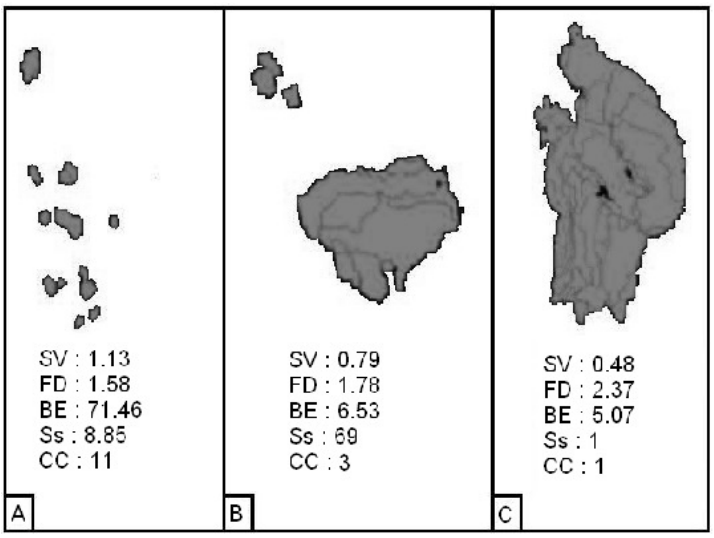


FIGURE III.2.2 – Descripteurs de forme quantitatifs (SV, BE, CC, Ss et FD) obtenus pour trois lésions différentes.

III.2.2 Modèles prédictifs

Maintenant que nous avons défini des descripteurs de forme quantitatifs, nous allons étudier l'intérêt de ces descripteurs pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique à partir des images d'IRM de diffusion. En premier lieu, nous allons déterminer si un modèle de régression linéaire qui combine les informations volumiques et les informations de forme de la lésion ischémique en diffusion à la phase aiguë permet d'obtenir des prédictions plus fiables du volume final de la

zone infarcie qu'un modèle de régression linéaire utilisant uniquement une information volumique. Deuxièmement, nous regardons si l'influence de la forme de la lésion en phase aiguë est différente pour les patients ayant suivi un traitement de reperfusion que pour ceux n'en ayant pas suivi. Enfin, une structure lésionnelle lacunaire pourrait être indicatrice de la présence d'une circulation collatérale, un facteur qui favorise la reperfusion précoce des tissus. Afin d'explorer cette hypothèse, nous regardons donc s'il y a une corrélation entre la forme de la lésion en diffusion en phase aiguë et la présence (ou l'absence) d'une reperfusion précoce.

III.2.2.1 Données cliniques

Dans cette étude, nous travaillons à partir des données réelles sélectionnées dans la base de données I-KNOW avec les critères d'inclusion suivants :

1. Un score NIHSS [1] à l'admission supérieur à 4.
2. Des données d'IRM de diffusion et de perfusion conformes avec un accident vasculaire cérébral ischémique de la circulation antérieure.
3. Acquisitions des IRM complétées sous les 6 heures après déclenchement des symptômes pour les patients traités par injection intra-veineuse d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ou sous les 12 heures pour les patients n'ayant pas suivi de traitement de reperfusion.

Les patients avec un infarctus lacunaire, un accident de la circulation postérieure, un temps de déclenchement des symptômes inconnu ou une hémorragie intra-cérébrale visible sur IRM ont été exclus. Au total, 110 patients ont été analysés, dont 43 patients n'ayant pas suivi de traitement de reperfusion (Groupe 1) et 67 patients ayant suivi un traitement thrombolytique (Groupe 2).

Le volume V_i de la lésion ischémique précoce (à la phase aiguë), ses descripteurs de forme (SV, BE, CC, Ss et FD) ainsi que le volume V_f de la lésion finale ont été calculés à partir de la segmentation des lésions sur les IRM de diffusion à admission et sur les IRM FLAIR 1 mois après l'accident vasculaire cérébral. Afin de minimiser la variabilité pouvant être introduite durant le processus de segmentation, quatre experts ont segmenté les lésions visibles de façon indépendante en utilisant le même outil de segmentation semi-manuel qui permet à l'expert de délimiter grossièrement la zone contenant la lésion à segmenter puis de finaliser la segmentation en choisissant manuellement un seuil pour le seuillage de l'intensité des voxels au sein de la zone sélectionnée. Le masque de segmentation utilisé est ensuite obtenu en combinant les résultats de segmentation des quatre experts, via une procédure de vote à la majorité (un voxel sera considéré comme appartenant à la lésion s'il a été inclus dans la lésion par au moins deux experts sur quatre).

Également, l'absence ou la présence de reperfusion précoce a pu être déterminée par mesure comparative entre IRM de perfusion à admission et IRM de perfusion 3 heures après admission pour une sous-partie de la cohorte (20 patients dans le groupe 1 et 38 patients dans le groupe 2). Les

1. Le score NIHSS est un score diagnostique de gravité clinique des AVC qui permet d'évaluer l'intensité des déficits neurologiques dont est victime le patient. Plus le score est élevé et plus les déficits sont graves (score entre 1 et 4 : AVC mineur ; score entre 5 et 15 : AVC modéré ; score entre 15 et 20 : AVC sévère ; score > 20 : AVC grave).

deux IRM de perfusion ont été recalées et la présence d'une reperfusion précoce est détectée s'il y a une réduction entre les deux IRM de plus de 50% du volume lésionnel en perfusion, où la lésion en perfusion est définie comme la région avec un TMAX supérieur à 6 s [59].

III.2.2.2 Analyses statistiques

Nous cherchons à mener une analyse par régression linéaire avec comme variable expliquée le volume lésionnel final et comme variables explicatives le volume et les cinq descripteurs de forme de la lésion précoce en diffusion. Nous observons un comportement non linéaire du volume lésionnel final en fonction des différentes variables explicatives. Avant construction d'un quelconque modèle linéaire multi-varié, nous procédons donc à la transformation de certaines des variables afin d'obtenir un comportement plus linéaire entre variables explicatives et variable expliquée. Après transformation logarithmique des variables V_f, V_i et SV, la variable expliquée $\log(V_f)$ présente une distribution plus symétrique (coefficient de dissymétrie de 0.19 contre 2.07 avant transformation) et les corrélations linéaires entre $\log(V_f)$ et les différentes variables explicatives sont augmentées. Pour la construction de nos modèles, nous considérons donc les transformées logarithmiques de la variable expliquée V_f et des variables explicatives V_i et SV.

Nous menons maintenant une analyse par régression linéaire pour les groupes 1 et 2 en utilisant comme variable expliquée le logarithme décimal du volume final de la lésion ischémique $\log(V_f)$ et comme variables explicatives le logarithme décimal du volume de la lésion précoce en diffusion $\log(V_i)$ et les cinq descripteurs de forme de la lésion en diffusion $\log(SV)$, BE, CC, SS et FD. Nous utilisons une méthode de construction progressive pour notre modèle de régression linéaire. Les variables explicatives les plus significatives sont sélectionnées pas à pas par approche antérograde (forward stepwise regression) ou rétrograde (backward stepwise regression). Pour l'approche antérograde, en commençant par un modèle vide (sans variable explicative), nous ajoutons progressivement au modèle la variable explicative qui permet d'améliorer au mieux le modèle selon le critère bayésien d'information (BIC) [2]. Lorsqu'il ne reste aucune variable à ajouter qui puisse augmenter de façon significative la prédictibilité du modèle, la construction du modèle se termine. Pour l'approche rétrograde, en commençant par le modèle complet (avec toutes les variables explicatives), nous retirons progressivement du modèle la variable explicative la moins significative qui ne diminue pas la prédictibilité du modèle selon le critère bayésien d'information (BIC). Lorsqu'il ne reste aucune variable à retirer sans altérer de façon significative la prédictibilité du modèle, la construction du modèle se termine. Si les deux modèles obtenus par les approches rétrograde et antérograde sont

2. Le BIC est un critère d'information qui permet de mesurer les performances d'un modèle paramétrique pour la prédiction de données. Lorsque l'on ajuste un modèle à des données, il est toujours possible d'augmenter la vraisemblance des données par rapport au modèle en augmentant le nombre de paramètres dans le modèle. Cependant, ceci peut résulter en du sur-apprentissage et n'est pas souhaité. Le BIC a été proposé pour palier à ce problème en ajoutant à la vraisemblance un terme de pénalité qui augmente avec le nombre de paramètres dans le modèle.

différents mais emboîtés, ils sont alors comparés en utilisant un test de Fisher [3] avec un risque de première espèce de $\alpha = 5\%$ [4]. Si les deux modèles ne sont pas trouvés statistiquement différents, le modèle le plus simple est conservé.

La relation entre la forme des lésions précoces en diffusion et les chances de reperfusion est évaluée en séparant le jeu de données en deux populations en fonction de la présence ou de l'absence d'une reperfusion précoce chez le patient et en utilisant un test de Welch [5] avec un risque de première espèce de $\alpha = 5\%$ pour comparer ces deux populations.

III.2.3 Résultats

Il n'y a pas de biais notable entre les deux groupes de patients. Les deux groupes sont composés tout deux majoritairement d'hommes (Groupe 1 : 59% ; Groupe 2 : 65%). Leur âge médian est de 68 et 71 ans pour les groupes 1 et 2 respectivement, avec des valeurs inter-quartiles de 58–76 ans pour le groupe 1 et de 64–78 ans pour le groupe 2. Le score NIHSS médian à admission était de 8 et 11 pour les groupes 1 et 2 respectivement, avec des valeurs inter-quartiles de 5–11 pour le groupe 1 et de 7–15 pour le groupe 2. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes quant aux volumes des lésions précoces en diffusion (Groupe 1 : médiane de 8.94 cm^3 avec des valeurs inter-quartiles de 2.7–31.28 cm^3 ; Groupe 2 : médiane de 10.86 cm^3 avec des valeurs inter-quartiles de 3.4–25.73 cm^3) et aux volumes des lésions finales (Groupe 1 : médiane de 12.34 cm^3 avec des valeurs inter-quartiles de 2.8–49.32 cm^3 ; Groupe 2 : médiane de 12.97 cm^3 avec des valeurs inter-quartiles de 4.3–42.93 cm^3). De même, aucune différence significative de forme de lésion entre les deux groupes n'a pu être montrée. La seule différence significative entre les deux groupes concerne le temps de délai entre les acquisitions des IRM à admission et le déclenchement des symptômes, mais ceci était attendu. Le groupe 2, où les patients ont reçu un traitement thrombolytique, avait des temps de délai médians de 128 minutes et des valeurs inter-quartiles de 94–168 minutes, délais significativement plus courts (avec une p-valeur de 5.039e-08 pour un test de Welsh) que pour le groupe 1 avec un délai médian de 280 minutes et des valeurs inter-quartiles de 186–400 minutes. Les modèles sélectionnés à partir de la méthode progressive de construction du modèle de régression linéaire sont donnés

3. En pratique, un test de Fisher correspond à tout test d'hypothèse statistique pour lequel la statistique du test suit une loi de Fisher sous l'hypothèse nulle. Lorsque deux modèles sont emboîtés, le modèle avec le plus de paramètres sera toujours au moins aussi bien ajusté aux données que le modèle avec le moins de paramètres. Un test de Fisher peut être utilisé pour déterminer si le modèle avec le plus grand nombre de paramètres donne un ajustement des données significativement meilleur que le modèle avec moins de paramètres. L'hypothèse nulle de ce test est que les deux modèles ne sont pas significativement différents.

4. Fixer le risque de première espèce permet de contrôler la probabilité de se tromper lors d'un test d'hypothèse statistique en rejetant l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie. L'hypothèse nulle sera rejetée si la p-valeur, probabilité d'obtenir la même valeur (ou une valeur encore plus extrême) de la statistique du test sous l'hypothèse nulle, est plus petite que le risque de première espèce fixé.

5. Un test de Welch peut être utilisé pour comparer la moyenne de deux populations sur données non-appariées qui n'ont pas nécessairement les mêmes variances et les mêmes tailles d'échantillon. L'hypothèse nulle de ce test est que les moyennes des deux populations sont égales.

dans le tableau III.2.1 pour les deux groupes de patients.

TABLE III.2.1 – Analyse par régression linéaire pour l'estimation de $\log(V_f)$ chez les deux groupes de patients. R^2 est le coefficient de détermination. Il correspond au rapport entre la variance expliquée et la variance totale. Il fournit donc une mesure de la qualité de la prédiction.

		$\log(V_f) \sim \log(V_i)$		$\log(V_f) \sim \log(V_i) + BE$	
Variables explicatives		Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type
Groupe 1	$\log(V_i)$	0.99	0.021	0.99	0.012
	BE			-0.002	0.004
	R^2	0.983		0.989	
Groupe 2	$\log(V_i)$	1.01	0.0131	1.15	0.012
	BE			-0.17	0.001
	R^2	0.8615		0.9764	

L'inclusion du descripteur de forme BE comme variable explicative améliore la prédiction du volume lésionnel final chez les patients traités par thrombolyse. Le volume de la lésion en diffusion V_i a été sélectionné comme variable significative avec l'approche de sélection rétrograde comme avec l'approche antérograde pour les deux groupes de patients. Le descripteur de forme BE a été sélectionné par approche antérograde et rétrograde pour le groupe 2 mais uniquement par l'approche rétrograde pour le groupe 1. Pour le groupe 1, aucune différence significative n'a pu être trouvée entre le modèle $\log(V_f) \sim \log(V_i)$ utilisant uniquement l'information volumique et le modèle $\log(V_f) \sim \log(V_i) + BE$ combinant information volumique et information de forme (p-valeur = 0.3724 pour le test de Fisher). L'effet de l'inclusion du descripteur de forme BE dans le modèle de régression linéaire pour les patients du groupe 2 (traités par agent thrombolytique) est illustré à la figure III.2.3. Les droites de régression des valeurs observées de $\log(V_f)$ en fonction des valeurs prédites de $\log(V_f)$ obtenues avec les deux modèles sont voisines mais le modèle combinant information volumique et information de forme est plus proche de la droite identité d'équation y=x, avec un coefficient de détermination significativement plus proche de 1 que le modèle utilisant uniquement l'information volumique (p-valeur = 0.01133 pour le test de Fisher).

Pour un même volume initial de la lésion précoce, le volume de la lésion finale sera plus faible pour les lésions plus lacunaires chez les patients traités par thrombolyse. Comme il peut être vu dans le tableau III.2.1, le descripteur de forme BE, correspondant au ratio entre le volume de la boîte englobante de la lésion et le volume total de la lésion, a été sélectionné dans le modèle pour les patients du groupe 2. Le signe du coefficient associé à BE est négatif, indiquant que – à valeur du volume de la lésion en diffusion fixe – plus BE est grand, c'est à dire plus la lésion en diffusion est lacunaire, moins le volume final de la lésion sera grand. En d'autres termes, il semblerait que des lésions en diffusion lacunaire répondent de façon plus favorable aux traitements thrombolytiques que les lésions compactes.

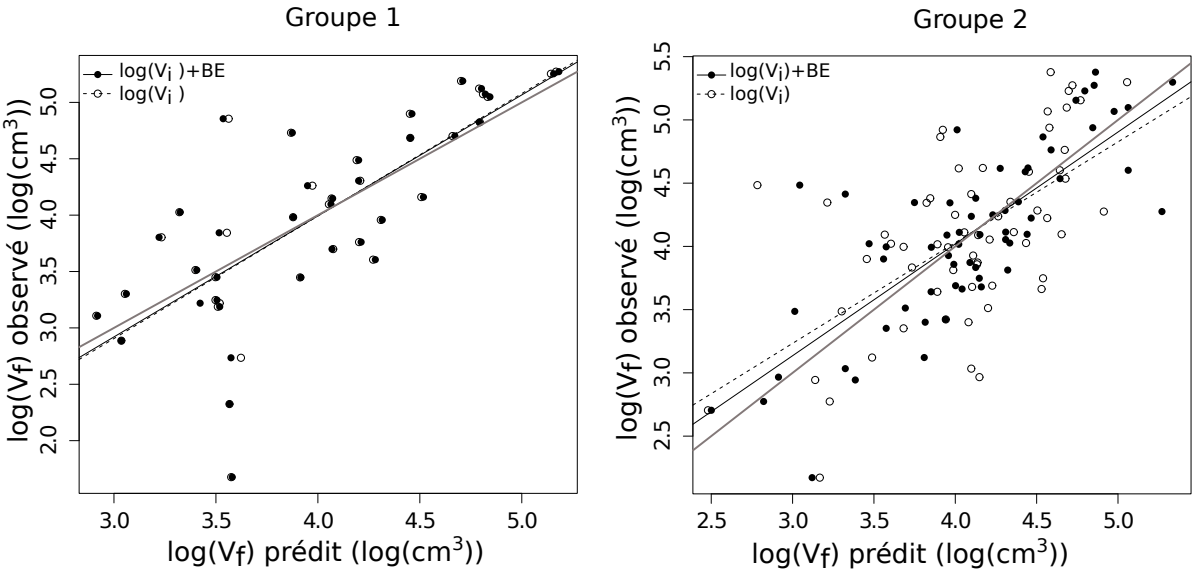


FIGURE III.2.3 – Valeurs observées en fonction des valeurs prédites du logarithme décimal du volume lésionnel final $\log(V_f)$ pour les deux groupes de patients avec le modèle prenant uniquement l'information volumique de la lésion en diffusion en compte (○) ou avec le modèle combinant information volumique et information de forme (•). Les lignes noires continues et en pointillés correspondent aux droites de régression pour les modèles $\log(V_f) \sim \log(V_i) + BE$ et $\log(V_f) \sim \log(V_i)$ respectivement. La ligne continue grise correspond à la droite d'équation y=x.

La lacunarité des lésions en diffusion est corrélée avec la présence de reperfusion précoce. La figure III.2.4 montre les boîtes à moustache du descripteur de forme BE pour les patients avec ou sans reperfusion précoce, pour les groupes 1 et 2 respectivement. Pour les deux groupes, les patients présentant une reperfusion précoce ont en moyenne un plus grand BE (c.à.d des lésions plus lacunaires) que les patients ne présentant pas de reperfusion précoce. Cependant, cette tendance n'est significative que pour le groupe 2 (p-valeur = 0.3723 pour le groupe 1 contre p-valeur = 0.003 pour le groupe 2 au test de Welch).

III.2.4 Discussion

Nous avons proposé une analyse tri-dimensionnelle des formes de lésions ischémiques précoces en diffusion et avons étudié l'impact de son utilisation pour la prédiction du volume lésionnel final. Nos résultats montrent pour la première fois de façon quantitative que la prise en compte d'information sur la forme de la lésion ischémique précoce en diffusion améliore la prédiction du volume final de la zone infarcie pour les patients traités avec agents thrombolytiques. Cette plus-value n'a pas été observée pour les patients non-traités, ce qui pourrait indiquer un lien entre structure de la lésion et réponse au traitement thrombolytique. En effet, nous avons observé qu'un niveau de

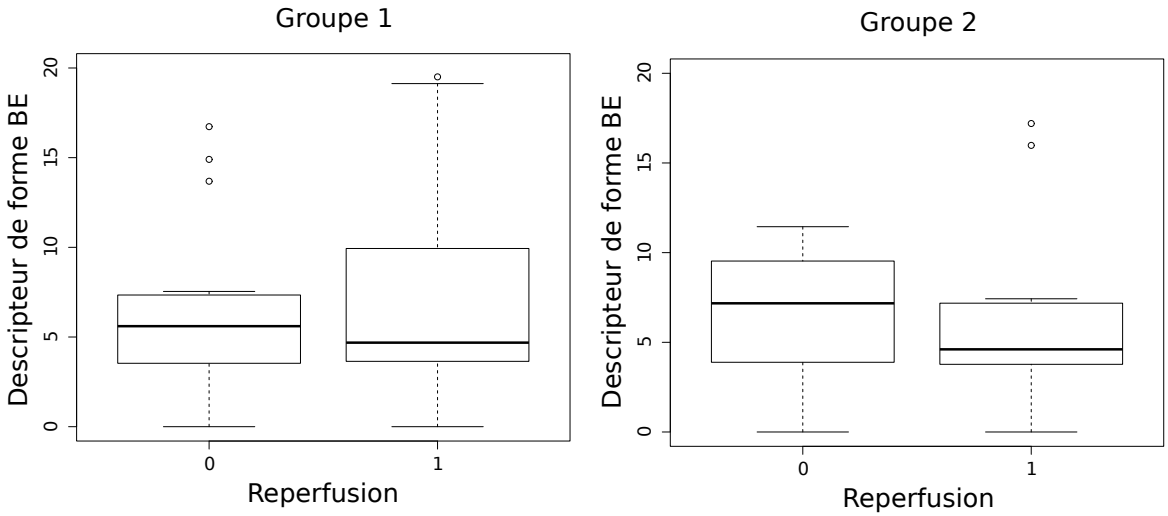


FIGURE III.2.4 – Relation entre forme de lésion et reperfusion précoce : boîte à moustache du descripteur de forme BE en fonction du niveau de reperfusion (1 pour présence de reperfusion précoce, 0 sinon) dans les groupes 1 et 2 respectivement. Les groupes 1 et 2 comprennent respectivement $n = 5$ et $n = 14$ patients présentant une reperfusion précoce.

lacunarité important de la lésion précoce était associé avec une présence de reperfusion précoce et un volume lésionnel final réduit. Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par Olivot et al. [95] où la présence d'une reperfusion précoce était plus souvent observée chez des patients avec des lésions multi-composantes. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette relation entre reperfusion et forme. Les lésions avec une structure lacunaire pourraient être un biomarqueur efficace de la circulation collatérale. Une lésion avec une structure lacunaire pourrait en effet être le produit d'un réseau de microcirculation collatérale assurant un maintien de la perfusion dans certains segments du tissu ischémié. La présence d'une circulation collatérale augmente la probabilité de reperfusion, limite la croissance de la zone infarcie et est associée à une issue clinique favorable [74, 10, 26, 79]. La lacunarité d'une lésion pourrait aussi être le produit d'une fragmentation spontanée du caillot et de sa migration distale vers de plus petites artères, ce qui pourrait expliquer une réponse plus efficace du traitement par thrombolyse. Afin de valider ou invalider cette hypothèse, il serait intéressant de mettre en place une étude clinique longitudinale incluant des diagnostics d'angiographie cérébrale avec évaluation du flux collatéral.

Ces résultats démontrent l'importance de considérer l'information de forme de la lésion en diffusion pour la prédiction du volume lésionnel final après thrombolyse, où généralement les performances des modèles de régression considérant uniquement l'information de volume de la lésion en diffusion sont réduites pour les patients traités par tPA par rapport aux patients non traités par agents thrombolytiques. Cette chute dans les performances pourrait être liée à une altération du processus naturel de progression de la cascade ischémique causée par l'agent thrombolytique

[145]. Dans cette étude, nous avons montré qu'incorporer de l'information sur la forme de la lésion en diffusion par rapport au modèle classique prenant uniquement en compte une information volumique permettait d'augmenter la valeur du coefficient de détermination chez les patients traités, permettant d'obtenir un coefficient de détermination similaire à celui obtenu avec un modèle classique pour les patients non traités par agents thrombolytiques. Ceci suggère que la forme de la lésion reflète des facteurs environnementaux importants dans le processus nécrotique.

Une limitation à notre étude est l'incertitude découlant de l'étape de segmentation des lésions sur les analyses volumiques et les analyses de forme. L'impact de la variabilité de segmentation inter-examinateurs sur la mesure du volume des lésions a été quantifié sur les données utilisées dans cette étude et s'élève à une variabilité inter-examinateurs de 13.9% pour le volume lésionnel et de 9.5% pour le descripteur de forme BE. La variabilité inter-examinateurs obtenue pour le volume lésionnel est en accord avec l'étude de Ay et al. [6] qui trouve une variabilité du volume lésionnel d'environ 10%. Notons que les valeurs de variabilité inter-examinateurs données ici correspondent à une borne supérieure étant donné que, dans le cadre de notre étude, l'étape de segmentation a été suivie d'un système de vote voxel à voxel pour harmoniser le choix fait par les différents examinateurs et obtenir une segmentation consensus. Afin de rendre plus robuste au bruit de segmentation les descripteurs de formes proposés ici, une possibilité simple, basée sur des techniques de morphologie mathématique, serait de moyenner la valeur des descripteurs de formes obtenus respectivement pour le masque de segmentation donné par les experts, pour une version dilatée du masque de segmentation et pour une version érodée de celui-ci.

L'étude pilote menée dans ce chapitre ouvre de nombreuses perspectives intéressantes. Par exemple, il serait intéressant d'entreprendre de nouvelles études prospectives pour déterminer plus précisément le potentiel prédictif des formes des lésions et vérifier la validité des nouveaux biomarqueurs proposés ici. Ces nouveaux biomarqueurs pourraient participer à l'amélioration de la prise de décision en accident vasculaire cérébral. Avec cet objectif en tête, il serait intéressant d'évaluer, de façon similaire au travail proposé dans [101], si les modèles de régression proposés ici peuvent être utilisés comme nouveaux critères pour jauger de la probabilité de succès d'un traitement thrombolytique. Également, il serait intéressant de conduire de multiples acquisitions après déclenchement des symptômes afin de pouvoir estimer les évolutions temporelles locales des lésions et mieux comprendre le processus nécrotique. Dans ce contexte, la décomposition en harmoniques sphériques utilisée pour la détection de changements locaux pour la sclérose en plaques [50] pourrait être transposée à l'étude de l'accident vasculaire cérébral ischémique.

CHAPITRE 3

NOUVEAUX DESCRIPTEURS SUR DONNÉES DE PERFUSION BRUTES POUR LA PRÉDICTION DE LA LÉSION FINALE

Dans ce chapitre, nous explorons le potentiel de nouveaux descripteurs directement extraits des images spatio-temporelles brutes d'IRM de perfusion pour la classification de l'état final des tissus. Nous proposons une nouvelle approche simple pour décrire la signature spatio-temporelle locale des voxels de l'image IRM qui consiste à encoder en une imagette l'information spatio-temporelle de l'environnement local de chaque voxel. Nous évaluons ensuite le potentiel de cette imagette pour une prédiction voxel-à-voxel de l'état final des tissus. Pour cela, chaque imagette est ensuite décrite par des motifs binaires locaux et une machine à vecteurs de support est utilisée pour classifier le voxel associé à l'imagette.

III.3.1 Matériels

Pour cette étude pilote, nous travaillons sur quatre patients de la base de données I-KNOW n'ayant pas reperfusé. Leurs IRM de perfusion brutes acquises à l'admission du patient à l'hôpital ont été récupérées et une correction des mouvements a été entreprise en recalant coupe à coupe, par recalage rigide, tous les points temporels sur le premier temps. Ce recalage a été fait de façon itérative en recalant les points temporels au temps (n+1) sur les points temporels au temps (n) et en appliquant les matrices de transformation obtenues en cascade de sorte à aligner in fine tous les points temporels sur le premier temps. L'image d'IRM FLAIR acquise un mois après l'accident vasculaire cérébral a été recalée sur l'image de la valeur de référence de l'IRM de perfusion en phase aiguë, image calculée en moyennant les points temporels mesurés avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste. La matrice de transformation obtenue a ensuite été appliquée au masque de segmentation de la lésion finale et un seuil de 50% a été choisi pour re-binariser le masque de

la lésion en compensation des effets de volume partiel. L'étude proposée ici est une étude voxel à voxel, et ainsi un sous-groupe de voxels pour chaque patient a été sélectionné afin d'obtenir une bonne répartition dans notre jeu de données d'apprentissage et de test entre voxels non-infarcis et voxel infarcis. Comme au chapitre III.1, les voxels étudiés ont été sélectionnés de sorte à avoir une proportion de 50% de voxels infarcis contre 50% de voxels non-infarcis avec, parmi les voxels non-infarcis, 60% de voxels situés dans la région ipsi-latérale et 40% de voxels situés dans la région contra-latérale, en accord avec les recommandations de [69]. Au final, nous travaillons ici avec un jeu de données de 28550 voxels extraits des images des 4 patients.

III.3.2 Méthodes

III.3.2.1 Encodage de la signature spatio-temporelle locale d'un voxel

Notre nouvelle proposition de descripteurs vient du constat que la signature spatio-temporelle des voxels est particulièrement différente dans les régions anormales en perfusion (voir figure III.3.1).

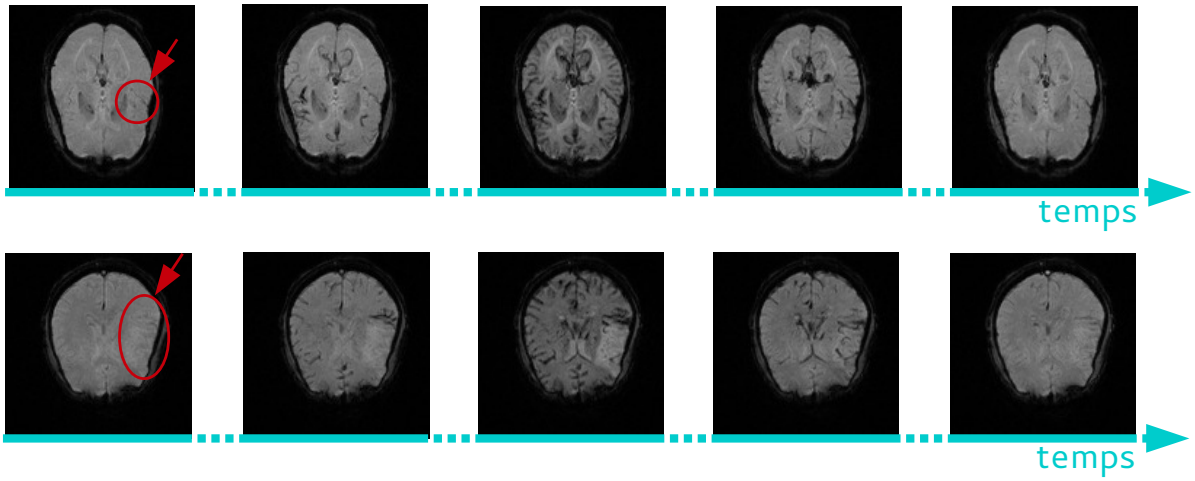


FIGURE III.3.1 – Illustration de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion. La région avec un comportement anormal en perfusion est mise en évidence par le cercle rouge.

L'idée qui nous motive ici est d'essayer de traduire cette signature spatio-temporelle facilement identifiable par l'œil humain en une texture qui puisse être catégorisée par un ordinateur de façon automatique. Pour cela, nous proposons d'encoder l'information contenue dans le voisinage de chaque voxel en déroulant les signaux temporels le long d'une dimension spatiale et en empilant les signaux des 9 voxels du voisinage (3x3) du voxel d'intérêt les uns à la suite des autres, créant ainsi pour un voxel cible une imagette de taille 9 par N_t, avec N_t le nombre de points d'acquisition temporelle. Dans notre cas $N_t = 60$. Cet encodage est illustré à la figure III.3.2. Afin de prendre en compte l'information provenant d'un voisinage plus étendu que le voisinage immédiat de taille

3x3, nous proposons également de procéder à une étape préliminaire de lissage temps à temps de l'image IRM en appliquant un filtre moyen de taille NxN. Nous dénommerons $I_N(v_i)$ l'imagette associée au voxel v_i produite après lissage de l'image IRM avec un filtre moyen de taille NxN. Ici nous considérons les imagettes de type I_1 (pas de lissage préliminaire), I_3 et I_5. Au final, nous encoderons donc un voxel par trois imagettes de taille 9 par 60.

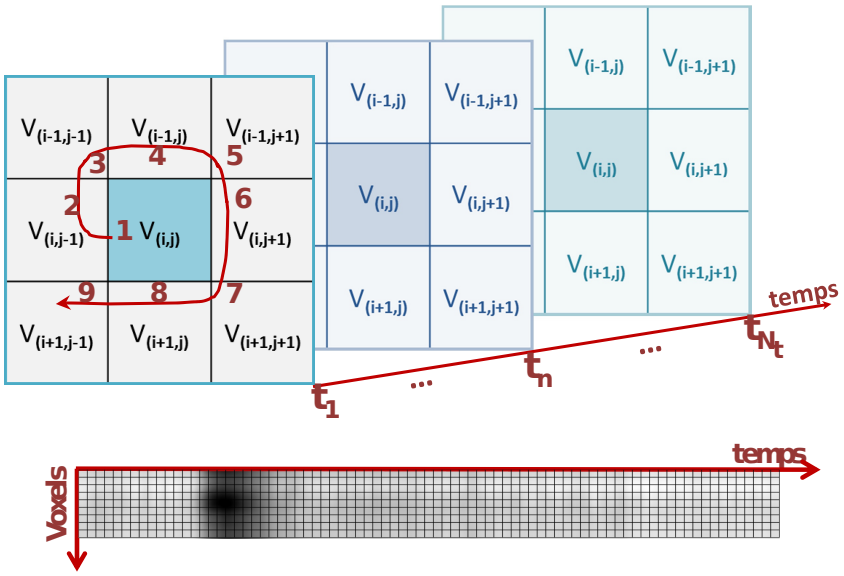


FIGURE III.3.2 – Méthode d'encodage sous forme d'imagette de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion.

Intuitivement, nous nous attendons à obtenir des profils différents pour les voxels dans les régions où les tissus finissent par s'infarcir et ceux dans les régions saines. En regardant l'aspect des imagettes obtenues dans les deux groupes de voxels (tissus sains n'appartenant pas à la lésion finale et tissus pathologiques appartenant à la lésion finale), nous remarquons effectivement une telle tendance (voir figure III.3.3). Le profil type obtenu pour les tissus sains présente une tâche en hypo-intensité bien définie, de largeur relativement étroite et similaire pour toutes les lignes de l'imagette, indiquant un comportement cohérent de tous les voxels d'un même voisinage avec un passage rapide du bolus d'agent de contraste. Le profil type obtenu pour les tissus pathologiques présente une région en hypo-intensité très étalée, moins bien contrastée et avec une largeur variable en fonction de la ligne de l'imagette, indiquant un comportement plus erratique pour les voxels d'un même voisinage avec un passage difficile du bolus d'agent de contraste. Cependant, les profils observés sur ces imagettes sont-ils suffisamment discriminants pour pouvoir permettre la classification des voxels en fonction de leur devenir ? La question est donc de savoir s'il est possible de classifier ces tissus en fonction du motif visible sur l'imagette. Pour cela, nous proposons premièrement de décrire les motifs contenus dans l'imagette en utilisant les descripteurs de motifs binaires locaux (ou LBP du terme anglais de Local Binary Pattern).

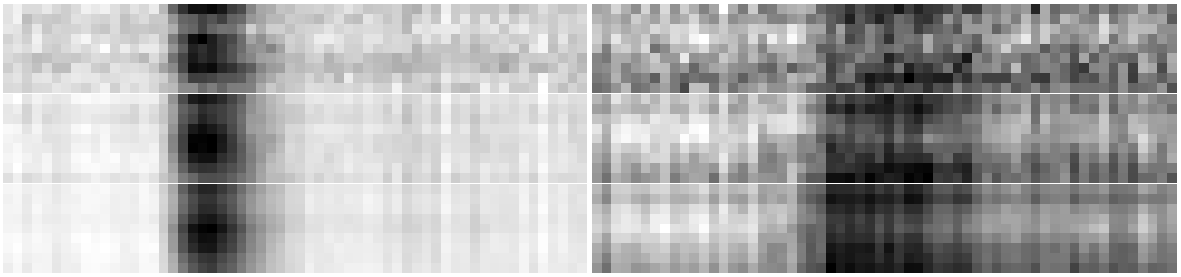


FIGURE III.3.3 – Illustration des profils types des imagettes de type I_1, I_3 et I_5 (de haut en bas) pour les tissus sains (à gauche) et pour les tissus situés dans la lésion finale (à droite).

III.3.2.2 Motifs Binaires Locaux

De par leur simplicité de calcul et leur fort potentiel discriminatoire, les motifs binaires locaux sont une méthode très populaire pour de nombreuses approches en analyse de texture. Les LBP correspondent à un descripteur de texture qui décrit l'environnement local de chaque voxel par un label calculé par seuillage simple des valeurs en niveau de gris de ses voxels environnants. Une des propriétés importantes des LBP est notamment leur robustesse face aux changements d'intensité moyenne des images qui peuvent être causés par exemple par des variations d'illumination. Un autre attrait est leur simplicité computationnelle qui rend possible leur utilisation dans des contextes d'analyses d'images complexes en temps réel. Dans notre cas applicatif, les propriétés des LBP vont présenter un grand intérêt. D'une part car les signaux bruts des IRM de perfusion ne sont pas quantitatifs et l'invariance en brillance sera donc nécessaire. D'autre part, si l'utilisation des LBP est utilisée à terme lors de la prise en charge de patients en clinique, le coût computationnel bas sera lui aussi avantageux. L'idée de base des LBP est qu'une texture bi-dimensionnelle peut être décrite par deux mesures complémentaires : le motif et le contraste local. L'opérateur LBP original [93] consiste à former un label pour chaque voxel de l'image en niveau de gris par seuillage des 8 voxels de son voisinage (3x3) produisant un nombre binaire pour chaque voisin en sortie. Chaque label binaire des 8 voisins sert ensuite de code binaire pour produire le label du voxel central. Il y a donc $2^8 = 256$ labels possibles pour chaque voxel. L'histogramme de l'image labellisée et/ou les histogrammes de l'image découpée en sous-parties peuvent ensuite être utilisés comme descripteurs de texture.

De nombreuses approches reliées aux LBP originaux proposés par Ojala et Pietikäinen ont été développées pour la segmentation de textures. L'opérateur des LBP a été étendu à l'utilisation de voisinages de différentes tailles [94]. L'utilisation d'un voisinage circulaire, avec interpolation bilinéaire des valeurs pour les points de coordonnées ne tombant pas sur un voxel, permet de considérer toutes les combinaisons de rayons d'action et de nombres de voxels "voisins" possibles. Une autre extension de l'opérateur LBP d'origine est la définition de ce que l'on appelle un motif uniforme, qui peut être utilisé pour réduire la longueur du vecteur des caractéristiques et développer un descripteur simple et invariant en rotation. Cette extension a été inspirée par le fait que certains motifs binaires se retrouvent de façon plus régulière dans les images texturées que d'autres. Un motif binaire local

est appelé uniforme si le motif binaire contient au plus 2 transitions au niveau du bit de 0 vers 1 (ou inversement) quand le motif est parcouru de façon circulaire. Par exemple, les motifs 00000000 (0 transition), 01110000 (2 transitions) et 11001111 (2 transitions) sont uniformes alors que les motifs 11001001 (4 transitions) et 01010010 (6 transitions) ne le sont pas. Lors du calcul des labels du LBP, les motifs uniformes sont utilisés et les motifs non-uniformes sont tous fusionnés comme un même label. Par exemple, si l'on considère un voisinage (8,R) [1], il y a un total de 256 motifs possibles, dont 58 uniformes, ce qui nous donne une réduction du nombre des labels de 256 à 59. Ojala et al. [94] ont mis en évidence à travers leurs expériences sur images de textures que les motifs uniformes représentent un peu moins de 90% des différents motifs observés en utilisant un voisinage (8,1).

Ici, nous proposons d'utiliser des LBP avec un voisinage (8,1) et un codage avec motifs uniformes (donnant un total de 59 labels possibles) pour les imagettes de types I_1, I_3 et I_5. Nous utilisons ensuite comme vecteurs caractéristiques pour chaque voxel, la concaténation des histogrammes calculés sur les imagettes labellisées dans leurs intégralités, et des histogrammes calculés sur des sous-imagettes partageant les imagettes labellisées en 2, 4, 6 et 12 portions égales et contiguës. Au total, chaque histogramme contient 59 valeurs et nous calculons (1+2+4+6+12=) 25 histogrammes pour chacun des 3 types d'imagettes associées à chaque voxel. Ceci nous donne donc un vecteur caractéristique de taille (59x25x3=) 4425 pour chaque voxel. Nous souhaitons maintenant utiliser ce vecteur caractéristique pour classifier chaque voxel selon son statut final (classe 1 pour les voxels appartenant à la lésion finale ou classe 0 pour les voxels n'appartenant pas à la lésion finale). Pour cela, nous proposons d'utiliser une méthode d'apprentissage automatique appelée machine à vecteurs de support.

III.3.2.3 Machine à vecteurs de support

La méthode d'apprentissage automatique par machine à vecteurs de support (ou SVM du terme anglais Support Vector Machine), consiste à trouver l'hyperplan séparateur permettant de séparer au mieux, dans l'espace des variables d'entrée, les points du jeu d'apprentissage en fonction de leur statut final (classe 0 ou 1). Un point est alors classifié comme de classe 0 ou 1 en fonction de sa position par rapport à l'hyperplan séparateur obtenu (tous les points d'un même côté de l'hyperplan étant classifiés comme appartenant à la même classe). Plus la distance entre le point à classifier et l'hyperplan séparateur est grande et plus la confiance pouvant être apportée à la prédiction de la classe du point est élevée. La distance entre l'hyperplan et les points d'apprentissage les plus proches de celui-ci, points appelés vecteurs de support, est définie comme la marge. L'hyperplan séparateur sélectionné par la méthode des SVM correspond à l'hyperplan permettant d'obtenir la plus grande marge possible. Les vecteurs de support sont donc les seuls points utilisés pour l'optimisation de la marge et la définition de l'hyperplan séparateur optimum, d'où le nom de cette méthode d'ap-

1. La notation (P,R) est utilisée pour référer aux P voxels "voisins" d'un voxel central échantillonnés le long d'un cercle de rayon R centré autour du voxel central d'intérêt.

prentissage. Cette méthode fonctionne pour des cas où les points des deux classes différentes sont linéairement séparables. Dans de nombreuses situations, les deux classes ne sont pas linéairement séparables et il est alors possible de transformer les variables d'entrée dans un nouvel espace, appelé espace de redescription, de dimension supérieure à l'espace d'origine et dans lequel les points sont rendus linéairement séparables. Ce passage par un espace de redescription se fait en pratique grâce à une fonction noyau. Cette astuce est donc souvent appelée 'Kernel Trick' (ou astuce des noyaux).

Ici nous proposons d'utiliser un classifieur SVM avec un noyau polynomial de degré 3 prenant comme variables d'entrée les éléments du vecteur caractéristique de chaque voxel. La taille du vecteur caractéristique obtenu en combinant l'information extraite des différentes imagettes est vraiment très grande, ainsi afin de réduire la taille de ce vecteur, nous procédons préalablement à une analyse en composantes principales et conservons uniquement les premiers vecteurs principaux qui permettent de décrire 90% de la variance contenue dans les données d'apprentissage.

III.3.3 Résultats

Afin d'estimer la fiabilité du classifieur SVM pour la prédiction de l'état final des tissus, nous procédons à une validation croisée de type k-fold. Nous découpons notre jeu de données en cent ensembles de voxels et, pour chaque combinaison possible, nous utilisons quatre-vingt-dix-neuf des cent ensembles pour l'apprentissage du classifieur SVM (99% des données) et un des cent ensembles pour tester la qualité du classifieur SVM obtenu (1% des données). En moyenne, après réduction de la dimension du vecteur caractéristique des données d'apprentissage, via la décomposition en composantes principales de celui-ci, le vecteur utilisé comme variable d'entrée pour chaque voxel dans le classifieur SVM était de taille 745, soit une réduction de plus de 80% de la taille du vecteur caractéristique. Les résultats obtenus sur les données extraites des quatre patients sont donnés aux tableaux III.3.1 et III.3.2. On peut voir que le taux d'erreur est similaire pour les voxels positifs et négatifs, avec une sensibilité de 90.5% contre une spécificité de 89.5% en moyenne. Sur le petit jeu de données pilote utilisé ici, nous obtenons une précision qui ne descend pas en dessous des 84%. Les figures III.3.4 et III.3.5 donnent à visualiser les imagettes de type I_1 associées à des voxels incorrectement classifiés. Pour certaines imagettes, nous pouvons noter la présence d'une bande horizontale qui pourrait s'expliquer par des différences de niveau d'intensité de référence avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste. Afin de s'affranchir de cela, une possibilité simple et rapide serait de normaliser, pour chaque voxel, les signaux bruts d'IRM de perfusion par la valeur de référence avant l'arrivée du bolus. Également, certaines lignes des imagettes incorrectement classifiées ne semblent pas voir arriver le bolus d'agent de contraste (aucune chute de l'intensité du signal n'est observable). Ceci pourrait s'expliquer par deux scénarios différents. En effet, l'absence d'une chute de signal sur la ligne associée à un voxel pourrait s'expliquer par le fait que le voxel se situe dans des tissus pathologiques anormalement perfusés ou alors par le fait qu'il se situe à l'extérieur des tissus cérébraux, comme dans les ventricules ou la zone périphérique du cerveau.

On peut donc s'attendre à ce que l'approche proposée ici ait des difficultés à classifier les voxels en contact avec les ventricules ou la surface du cerveau.

TABLE III.3.1 – Matrice de confusion moyenne obtenue sur les 100 jeux de test avec le classifieur SVM.

		Valeurs observées	
		Infarci (classe 1)	Sain (classe 0)
Valeurs prédites	Infarci (classe 1)	129	15
	Sain (classe 0)	14	128

TABLE III.3.2 – Indicateurs de fiabilité des classifieurs SVM obtenus pour les 100 jeux de test. La précision correspond au nombre de voxels qui sont classifiés correctement sur le nombre total de voxels dans le jeu test. La sensibilité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 1 (infarcis), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 1 dans le jeu test. La spécificité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 0 (sains), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 0 dans le jeu test.

	Précision	Sensibilité	Spécificité
Minimum	0.8456	0.8377	0.8227
Moyenne	0.8995	0.9041	0.8951
Maximum	0.9406	0.9554	0.9568

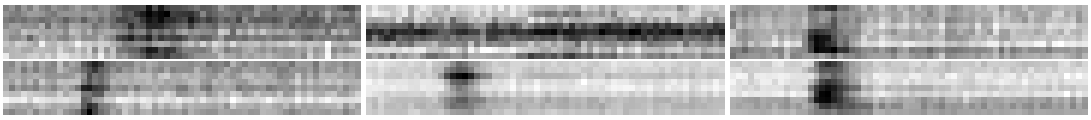


FIGURE III.3.4 – Illustration d'imagettes I_1 de tissus infarcis qui ont été incorrectement classifiés comme tissus sains (faux négatifs).

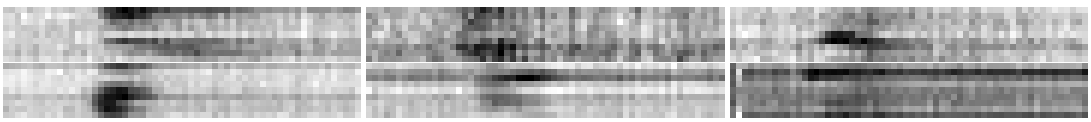


FIGURE III.3.5 – Illustration d'imagettes I_1 de tissus sains qui ont été incorrectement classifiés comme tissus infarcis (faux positifs).

III.3.4 Conclusion

Dans cette petite étude pilote, nous avons proposé une nouvelle approche pour encoder l'information spatio-temporelle des voxels contenus dans les données brutes en IRM de perfusion. Nous avons ensuite proposé une méthode, basée sur des motifs binaires locaux et une méthode d'apprentissage par machine à vecteurs de support, pour classifier l'état final des voxels à partir uniquement de l'information en IRM de perfusion. Une vue globale de l'approche proposée ici est donnée à la figure III.3.6. D'après les résultats obtenus sur le jeu de données pilote utilisé, il semblerait que la méthode proposée soit prometteuse. Malgré l'absence totale de pré-traitement des données de perfusion, la précision de classification obtenue atteint pratiquement les 90% en moyenne. Bien entendu, une étude sur un plus grand ensemble de voxels, avec plus de patients, doit maintenant être réalisée pour confirmer l'intérêt de l'approche proposée.

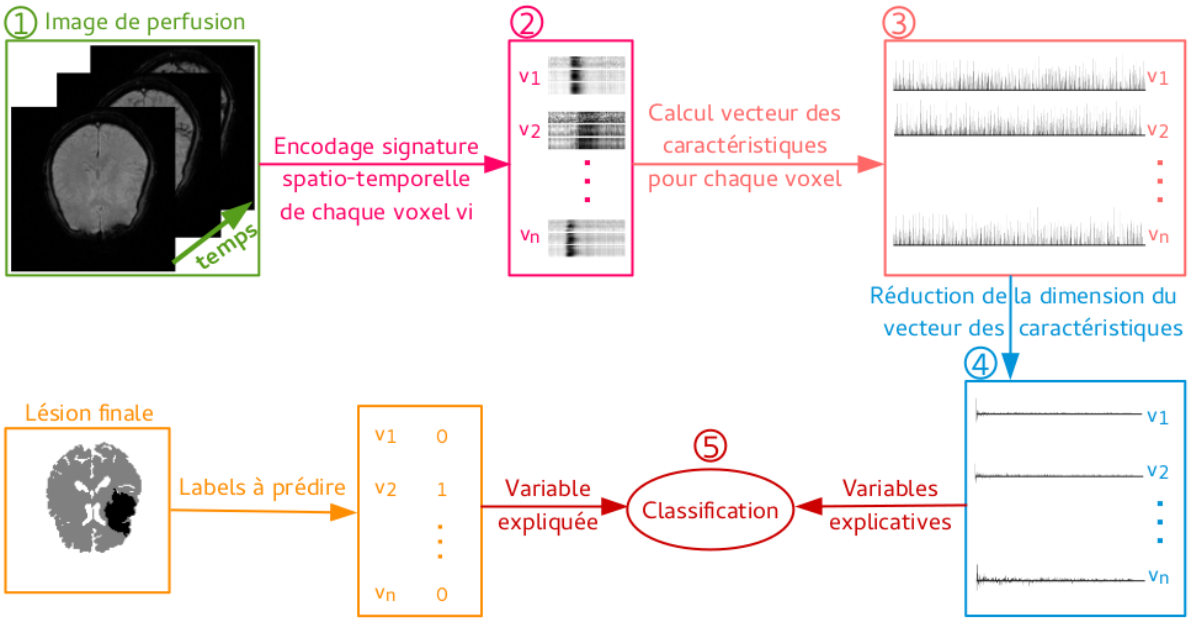


FIGURE III.3.6 – Vue globale de l'approche de classification proposée.

Après cette première preuve de faisabilité, de très nombreuses perspectives s'ouvrent maintenant à nous. Notamment, de nombreux choix tout au long du processus de classification ont été faits de façon arbitraire pour cette étude de première intention et constituent donc des futurs points de recherche d'intérêt.

À l'étape 2 représentée sur la figure III.3.6, nous avons décidé de considérer trois imagettes – les imagettes de type I_1, I_3 et I_5 – pour décrire la signature spatio-temporelle de chaque voxel. Or, comme montré au chapitre III.1, une optimisation de l'échelle d'observation peut permettre d'améliorer les performances de la classification. Dans notre cas, il serait donc intéressant d'évaluer la plus-value à ajouter des imagettes I_N avec des valeurs de N de plus en plus grandes et de déterminer les valeurs

de N qu'il serait optimal de considérer.

Dans le même esprit, à l'étape 3 représentée sur la figure III.3.6, nous avons décidé de calculer nos histogrammes sur des sous-imagettes partageant les imagettes labellisées en 1, 2, 4, 6 et 12 portions égales et il serait intéressant de chercher à optimiser la taille des sous-imagettes considérées.

Également, à l'étape 4 représentée sur la figure III.3.6, nous avons décidé d'utiliser une décomposition en composantes principales pour réduire la dimension du vecteur des caractéristiques, méthode très souvent utilisée en pratique. Cette approche permet de conserver les directions de plus grande variance mais ne nous assure en rien de conserver les directions maximisant la séparabilité inter-classe. Il existe d'autres méthodes qui peuvent être utilisées pour réduire la dimension d'une variable, particulièrement l'analyse factorielle discriminante qui permet de trouver les directions maximisant la séparabilité inter-classe, et il serait donc intéressant de comparer l'efficacité de ces méthodes pour la réduction de la dimension du vecteur des caractéristiques.

Enfin, à l'étape 5 représentée sur la figure III.3.6, nous avons proposé d'utiliser un classifieur SVM avec noyau polynomial de degré 3. Ici, il serait non seulement intéressant de chercher à optimiser le noyau du classifieur SVM mais également de comparer les performances de classification du classifieur SVM avec d'autres méthodes d'apprentissage automatique, tels que les réseaux de neurones artificiels ou les forêts d'arbres décisionnels. En fonction du type de classifieur utilisé, se pose également la question de l'influence de la taille du jeu d'apprentissage sur les performances du classifieur.

Pour finir, à l'étape 1 représentée sur la figure III.3.6, nous prenons comme donnée d'entrée l'image d'IRM de perfusion brute et il serait intéressant de regarder l'ampleur de l'augmentation en précision qui pourrait être obtenue si l'image de perfusion était pré-traitée. Notamment, la valeur de référence des voxels avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste n'est pas nécessairement la même pour tous les voxels et il serait intéressant de regarder l'impact que pourrait avoir une normalisation de chaque signal temporel par sa valeur de référence. Également, la déconvolution des données a en partie pour but de faciliter la comparaison inter-patient en tentant de s'affranchir de la part de variabilité introduite par la fonction d'entrée artérielle. Il serait donc intéressant de comparer les performances de classification pouvant être obtenues sur données déconvoluées par rapport à celles pouvant être obtenues sur données brutes. De plus, l'approche de classification proposée ici était très "épurée", nous cherchions à déterminer l'état final du voxel en utilisant uniquement des informations provenant de l'imagerie de perfusion. Cependant, il serait très enrichissant d'incorporer également l'information sur l'œdème cytotoxique provenant de l'IRM de diffusion ainsi qu'éventuellement l'information sur le type de tissus (substance blanche vs substance grise) provenant de l'IRM T1.

PARTIE IV

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

BILAN ET PERSPECTIVES DES CONTRIBUTIONS

De nombreux groupes de recherche à travers le monde se concentrent, comme nous, sur le sujet complexe de la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral, une problématique de santé publique d'enjeu majeur. La prédiction de l'évolution de la lésion ischémique reste toutefois une question active de recherche [108] en raison de la complexité des mécanismes biologiques en jeu lors du processus nécrotique, mais aussi en raison de la qualité relativement faible des images en clinique et de la difficulté à optimiser les nombreuses étapes dans les chaînes de traitement de l'information. Dans ce contexte, les apports principaux de cette thèse se présentent comme un ensemble d'améliorations de certaines étapes du traitement de l'information et des modèles prédictifs. Une attention particulière est prise, notamment via la simulation, pour apprécier la part de la variabilité des résultats qui est liée aux différentes sources de bruit dans la chaîne de traitement de l'information. Au final, nos travaux se positionnent sur une problématique de l'ingénierie pour le vivant et ont donné lieu au développement de méthodes et d'outils pour la simulation, le traitement et l'analyse de signaux et images par résonance magnétique pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral.

Cette section synthétise les résultats clés obtenus durant nos travaux et les perspectives directes principales qui leur sont associées, en soulignant, le cas échéant, le caractère générique de nos approches. Puis, dans un second temps, nous détaillons les contours d'un projet scientifique plus large qu'il nous semblerait judicieux de mener à bien dans de futures recherches sur le domaine de l'AVC.

Bilan des contributions et perspectives directes

Dans un premier temps, nous avons cherché à apporter des contributions méthodologiques pour l'amélioration de la chaîne de traitement de l'imagerie par résonance magnétique de perfusion, une modalité utile pour l'évaluation de l'état de perfusion des tissus qui présente encore de nombreux verrous [140]. Parmi ces verrous, nous nous sommes principalement focalisés sur l'étape de résolution du problème inverse de déconvolution.

Chapitre II.1 – Jusqu'à récemment, le processus de déconvolution était réalisé de façon indépendante voxel par voxel, avec une régularisation exclusivement temporelle de la solution, mais de nouveaux algorithmes de déconvolution ont récemment été introduits [58, 121, 38] afin de tirer parti de la corrélation spatiale entre voxels voisins. Nous avons proposé dans nos travaux de reprendre

les méthodes de simulation trouvées dans la littérature tout en introduisant des modèles de forme et de bruit réalistes pour produire un nouveau simulateur adapté à la validation de ces nouveaux types d'algorithmes de déconvolution avec régularisation spatio-temporelle [44, 42]. Ce simulateur a montré son utilité pour l'étude de robustesse d'algorithmes de déconvolution et il serait donc intéressant de le développer plus profondément dans l'avenir, particulièrement en améliorant le réalisme de la fonction d'entrée artérielle. Ce simulateur a été déployé sur la Virtual Imaging Platform (VIP [2])[49] et est maintenant en libre accès pour tous. Bien qu'initialement produit spécifiquement pour la validation d'algorithmes de déconvolution d'IRM de perfusion dans l'accident vasculaire cérébral, ce simulateur a été développé pour permettre une grande flexibilité à l'utilisateur, tout en gardant une utilisation simple. Son spectre d'applicabilité est donc très large et ne se limite pas nécessairement à la validation d'algorithmes de déconvolution ou à une application en neurologie pour l'accident vasculaire cérébral. Ce simulateur pourrait très facilement être utilisé pour des applications en cardiologie par exemple.

Chapitre II.2 – Nous avons montré la faisabilité d'une automatisation de la sélection des paramètres de régularisation d'un nouvel algorithme de déconvolution globalement convergent, incorporant un terme de régularisation temporelle et un terme de régularisation spatiale avec préservation des discontinuités [38]. Nous avons investigué la possibilité d'optimiser de façon non-supervisée et automatique les paramètres de régularisation lorsque nous ne disposons d'aucune vérité terrain sur les données à déconvoluer, ce qui est généralement le cas pour les images réelles. Nous avons montré que la méthode non-supervisée des L-hypersurfaces donne de bonnes performances dans notre cas d'application, et avons proposé une automatisation prometteuse de cette méthode [47]. Une alternative pour l'optimisation des paramètres de régularisation, que nous n'avons pas encore eu le temps d'évaluer, serait d'utiliser une approche itérative tirant parti du simulateur proposé au chapitre II.1. Cette approche itérative consisterait à alterner l'optimisation du jeu de paramètres de régularisation sur données générées avec notre simulateur, données dont nous connaissons la vérité terrain post-déconvolution, et la simulation d'une image de plus en plus proche de l'image réelle à déconvoluer en affinant les entrées du simulateur en fonction des sorties de l'algorithme de déconvolution.

Chapitre II.3 – Nous avons réalisé l'étude de robustesse de l'algorithme de déconvolution étudié au chapitre II.2 face à différentes sources de variabilité rencontrées sur données cliniques d'IRM de perfusion [44]. Nous avons évalué la sensibilité de la régularisation spatio-temporelle en relation avec la variabilité topographique des tissus, la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques, le bruit dans le système d'acquisition IRM et les erreurs d'estimation de la fonction d'entrée artérielle utilisée pour la déconvolution. L'algorithme de déconvolution s'est montré robuste à toutes les sources de variabilité testées, exhibant des performances supérieures à l'algorithme de déconvolution de Tikhonov dans la grande majorité des conditions considérées. Le facteur limitant de robustesse de

2. La Virtual Imaging Platform est un portail internet pour la simulation et l'analyse d'images médicales. Ce portail utilise les ressources de la European Grid Infrastructure pour offrir un service en libre accès aux chercheurs académiques à travers le monde.

l'algorithme s'est avéré être l'estimation de la fonction d'entrée artérielle. Une étude comparative plus poussée est donc à envisager pour mieux apprécier les types d'erreurs commises lors de l'estimation de la fonction d'entrée artérielle et évaluer leurs impacts sur les performances de la déconvolution. La méthodologie proposée ici pour l'étude de robustesse pourrait être utilisée pour l'étalonnage à grande échelle des différents algorithmes de déconvolution existants.

Chapitre II.4 – Nous avons proposé un nouvel algorithme de déconvolution globalement convergent qui inclut, en supplément d'un terme de régularisation temporelle et d'un terme de régularisation spatiale avec préservation des discontinuités, une contrainte de non-négativité [45]. Cet algorithme constitue une généralisation de plusieurs algorithmes de déconvolution existants, tels que l'algorithme de Tikhonov [23] et l'algorithme de Frindel et al. [38] étudié aux chapitres II.2 et II.3. Une étude sur données réelles a montré l'intérêt d'ajouter explicitement la contrainte de non-négativité exclusivement dans le contexte de régularisation temporelle. Bien que cet algorithme ait initialement été spécifiquement conçu pour des applications sur l'accident vasculaire cérébral, il reste d'applicabilité bien plus large et a d'ailleurs récemment été évalué pour une application en cardiologie [32]. En faveur d'une science reproductible, nous avons déployé cet algorithme sur VIP. Idéalement, nous pourrions envisager que chaque équipe de recherche sur le domaine de l'AVC fasse la démarche de déposer leurs propres algorithmes de déconvolution sur cette plateforme (ou une plateforme en libre accès équivalente). Ceci permettrait de pouvoir faciliter un étalonnage des méthodes actuelles à grande échelle, où chaque équipe de recherche serait en mesure de se comparer exactement dans les mêmes conditions d'utilisation et sur les mêmes données, que ce soit sur des données générées avec le simulateur que nous avons déjà déployé sur VIP ou sur un autre jeu de données.

Chapitre II.5 – Nous avons regardé l'influence, sur les études prédictives dans l'accident vasculaire cérébral, de la région d'intérêt de référence utilisée pour la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques [48]. Parmi les neuf stratégies de normalisation évaluées, nous observons que celle consistant à normaliser les cartes coupe à coupe en utilisant comme région d'intérêt l'hémisphère contra-latéral complet permet de réduire au mieux la variabilité de la valeur des seuils prédictifs des paramètres hémodynamiques au sein des patients d'une cohorte. Ces résultats sont importants pour l'évaluation quantitative par seuillage des lésions anormales en perfusion lors des études de prédiction pour l'accident vasculaire cérébral. Ici encore, la méthodologie proposée pour la comparaison des différentes stratégies peut être facilement transposée à d'autres problématiques d'imagerie médicale où la normalisation d'images est nécessaire.

Dans une seconde partie, nous nous sommes ensuite intéressés à étudier le potentiel prédictif de l'imagerie par résonance magnétique pour l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral.

Chapitre III.1 – Nous avons proposé une méthode pour l'étude de la valeur prédictive des images longitudinales et multi-composantes utilisées pour la prédiction dans l'accident vasculaire cérébral, méthode basée sur des outils de la théorie de l'information [43]. Pour cela, nous avons revisité

l'information prédictive introduite pour les séries temporelles mono-dimensionnelles et l'avons étendue pour des images multi-composantes. Cette approche est utilisée pour aborder des questions pratiques telles que l'impact du bruit sur la prédictibilité pouvant être mesurée, le choix optimal de l'échelle d'observation des images et le gain de prédictibilité à l'ajout de composantes dans les études de prédiction.

Chapitre III.2 – Nous avons examiné si la prise en compte de la forme de la lésion visible sur l'imagerie par résonance magnétique de diffusion à la phase aiguë de l'AVC peut permettre d'améliorer la prédiction du volume final de la lésion ischémique [39]. Pour cela, une analyse des formes tridimensionnelles des lésions en diffusion a été réalisée et cinq descripteurs de formes quantitatifs ont été développés. L'inclusion d'une information sur la forme de la lésion en diffusion à la phase aiguë, plus particulièrement le ratio entre le volume de la boîte englobante de la lésion et le volume total de celle-ci, permet d'améliorer la prédiction du volume final de la lésion ischémique pour les patients traités par agents thrombolytiques. Ces résultats suggèrent que la forme même de la lésion contient une information prédictive importante et reflète d'importants facteurs environnementaux impliqués dans le processus nécrotique.

Chapitre III.3 – Nous avons proposé une nouvelle approche pour l'exploitation du contenu informationnel des images d'IRM de perfusion. Cette approche propose de décrire le profil spatio-temporel de chaque voxel et de son voisinage en utilisant un nouvel encodage des données et des descripteurs locaux de texture, les motifs binaires locaux. Nous illustrons l'intérêt potentiel de cette approche pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique sur un petit jeu de données pilote. Les résultats obtenus dans cette dernière partie n'ont pas encore été publiés. Plusieurs pistes sont toujours en cours d'investigation et feront prochainement l'objet d'une soumission, vraisemblablement d'ici la soutenance de la thèse.

Vers un nouveau projet de recherche

Réussir à prédire efficacement et rapidement l'étendue finale de la lésion, en fonction du scénario de traitement du patient, pourrait permettre de grandement améliorer la prise en charge des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral. En effet, les thérapies existantes présentent de nombreux risques et être en mesure de produire des cartographies prédictives, dépendantes du scénario de traitement, permettrait d'aider les cliniciens à évaluer le rapport bénéfice sur risque d'un traitement thérapeutique pour le patient. Il existe cependant une grande variabilité dans le comportement évolutif des lésions ischémiques dans l'accident vasculaire cérébral que les modèles de prédiction actuels peinent à décrire. Ceci suggère que le processus nécrotique est le résultat d'une interaction complexe entre de multiples co-facteurs. En conséquence, dans les dernières années, il y a eu un intérêt accru à l'utilisation des réseaux de neurones artificiels pour les études prédictives dans l'AVC car cette méthode d'apprentissage automatique est une méthode flexible, orientée par les données et capable de capturer des relations non-linéaires entre de multiples variables explicatives.

Dans la littérature, nous pouvons trouver trois approches principales d'utilisation des réseaux de neurones artificiels pour les études sur la pathologie de l'accident vasculaire cérébral. La première approche utilise des informations provenant du dossier médical du patient et de l'examen médical à l'admission, pour confirmer le diagnostic de l'AVC et déterminer sa classification [11, 105]. La deuxième approche utilise une combinaison d'images pour prédire l'état final des tissus. Par exemple, Huang et al. ont proposé un réseau de neurones artificiels pour la prédiction voxel à voxel de l'état final des tissus chez le rat, à partir des cartes du flux cérébral sanguin et du coefficient de diffusion apparent [62]. Dans leur papier, ils ont aussi généré une carte d'incidence de la nécrose à partir d'une cohorte de rats et ont étudié l'intérêt d'injecter une information spatiale a priori sur la position des tissus ischémiés. Ils ont montré que prendre en compte une information a priori sur la position des tissus ischémiés permet d'améliorer la précision de la prédiction de l'état final des tissus chez le rat. Ichwan et al. ont récemment proposé une nouvelle méthode probabiliste pour la génération d'atlas de la topographie des accidents vasculaires cérébraux à la phase aiguë qui pourrait donc être utilisée pour améliorer la précision de la prédiction de l'état final des tissus chez l'Homme [64]. Également, Bagher-Ebadian et al. ont proposé un réseau de neurones artificiels avec deux couches cachées qu'ils ont entrainé sur des images issues de plusieurs modalités (IRM T1, IRM T2-FLAIR, IRM de diffusion et cartes de paramètres hémodynamiques) de patients non-traités par agents thrombolytiques [7]. Dans leurs travaux, ils tirent parti de la continuité des sorties des réseaux de neurones pour prédire voxel à voxel l'intensité en niveau de gris de l'image IRM en T2-FLAIR acquise à trois mois du déclenchement de l'accident vasculaire cérébral. Plus récemment encore, Hachaj et al. ont proposé une méthode pour la détection semi-automatique des régions cérébrales anormales en perfusion à partir des cartes du flux cérébral sanguin et du volume cérébral sanguin [55]. Ils ont utilisé un réseau de neurones artificiels à trois couches cachées afin de classifier le type d'AVC (ischémique ou hémorragique) et de localiser l'hémisphère ipsi-latéral (droit ou gauche). Pour les AVC ischémiques, ils produisent alors une carte pronostique basée sur les valeurs moyennes du flux cérébral sanguin et du volume cérébral sanguin dans la région ischémique identifiée par rapport à celles dans la région contra-latérale. Bien que la plupart des réseaux de neurones artificiels proposés dans la littérature considèrent la prédiction de chaque voxel de façon indépendante, certains papiers ont considéré l'intérêt d'inclure une information sur l'environnement spatial des voxels. Par exemple, Huang et al. [62] ont utilisé dans leur prédiction les valeurs des voxels voisins du voxel dont ils cherchaient à prédire l'état final. Stier et al. ont, quant à eux, proposé un réseau de neurones artificiels à convolution travaillant sur les cartes du temps au maximum pour la prédiction de l'état final des tissus [131]. Ce type de réseau neuronal insère, en amont d'un réseau neuronal classique, un autre réseau qui permet d'extraire des caractéristiques spatiales sur des images complètes en entrée. Ces deux études ont montré le bénéfice à prendre en compte de l'information sur l'environnement local des voxels pour la prédiction de leur état final. Enfin, la troisième approche utilise les réseaux de neurones pour chercher de nouveaux biomarqueurs de la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique. Ho et al. ont proposé un réseau de neurones artificiels à convolution profond pour l'apprentissage, à partir des images d'IRM de perfusion brutes, de nouveaux descripteurs qui présentent de bonnes valeurs prédictives de l'état

final des tissus [61].

Au vu des résultats encourageants obtenus avec les réseaux de neurones, il nous semblerait donc judicieux d'investiguer le potentiel des méthodes d'apprentissage par réseaux de neurones artificiels à produire des cartographies prognostiques, dépendantes du scénario de traitement. Comme nous l'avons vu dans ces travaux de thèse, de nombreuses sources de variabilité viennent généralement perturber les performances des modèles de prédiction. À l'heure actuelle, les études dans le domaine de l'AVC se focalisent généralement uniquement sur un des aspects de la chaîne de traitement ou d'analyse des données et selon une vision souvent très restreinte à une discipline donnée (vision méthodologique du traiteur d'images, vision statistique de l'analyste de données etc...). C'est d'ailleurs ce qui a été fait ici dans cette thèse. Pourtant, si nous souhaitons arriver à des avancées significatives dans le domaine de l'AVC, il est important de commencer à regarder les choses dans leur intégralité. En conséquence, nous proposons dans les lignes ci-dessous nos idées pour un projet ambitieux où l'intégralité des étapes menant à la prédiction, de l'acquisition des données à la construction du modèle, est rigoureusement maîtrisée et optimisée.

La première étape d'un tel projet serait donc la construction d'une base de données clinique, où toutes les images récoltées sur la cohorte de patients auraient suivi le même protocole d'acquisition. La campagne de récolte des données devrait permettre une bonne représentativité des différents scénarios d'évolution de la lésion ischémique, et ce, avec ou sans traitement par agents thrombolytiques. Pour cela, une liste rigoureuse des différents co-facteurs d'intérêt à étudier devra préalablement être établie afin de construire un plan d'expérience adapté [3]. Pour faciliter la construction d'une telle base de données, nous avons développé un outil de gestion de bases de données [4] pour l'accident vasculaire cérébral [42].

Ensuite, il nous semble important d'utiliser tous les post-traitements de l'état de l'art pour les données images, que ce soit pour la déconvolution, la sélection de l'entrée artérielle ou encore la normalisation des cartes de paramètres hémodynamiques. Dans ces travaux de thèse, nous avons entamé des démarches pour faciliter l'identification des post-traitements les plus performants, par exemple, en proposant non seulement des méthodes et outils pour l'évaluation des performances, mais aussi en mettant à disposition notre propre algorithme de déconvolution sur une plateforme en libre accès afin qu'il puisse être disponible pour benchmarking.

Une fois cette base de données élaborée, il nous semble qu'il serait judicieux de chercher à combiner les trois approches d'apprentissage par réseaux de neurones qui ont déjà été proposées dans la littérature. L'idée serait de construire un réseau de neurones utilisant l'information du dossier et de l'examen médical du patient en combinaison avec l'information des images multi-modalités acquises

3. La base de données I-KNOW avait été construite dans cet esprit, mais, par exemple, certaines images n'étaient pas de bonne qualité et au final, pour les questions d'intérêt que l'on propose d'étudier ici, le nombre de patients était faible. Ou encore, de nouvelles approches pour la sélection de la fonction d'entrée artérielle nécessitent l'accès à l'image de phase de l'IRM de perfusion, or ce type de données n'a pas été conservé lors de la récolte des données I-KNOW.

4. Une vidéo de démonstration de l'outil de gestion de bases de données qui a été développé est donnée à l'adresse suivante : http ://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/player/HtmlVideoPlayer.html ?idMedia=6981139&typeMedia=false

à l'admission. Ce réseau de neurones serait alors entraîné séparément sur deux jeux de données de patients différents, l'un constitué de patients ayant été traités par agents thrombolytiques, l'autre constitué de patients n'ayant pas été traités. La comparaison des cartographies prognostiques en sortie des deux réseaux de neurones obtenus permettrait alors l'aide à la prise de décision médicale. Les variables d'entrée du réseau de neurones seraient alors multi-échelles, comprenant des variables aussi bien à l'échelle macroscopique (ex. : âge du patient, score NIHSS à l'admission, statut de fumeur, antécédents d'AVC, etc...), qu'à l'échelle voxellaire (ex. : valeurs du flux cérébral sanguin, valeurs du coefficient de diffusion, présence de collatérales, etc...). Les variables à l'échelle macroscopique permettraient de renseigner sur l'état de santé général du patient et ainsi de moduler les prédictions pouvant être obtenues à partir des données images (échelle voxellaire). Également, pour moduler la prédiction à partir des données images de chaque patient, une information spatiale a priori sur la position des tissus à risque, via des atlas probabilistes de la zone de nécrose, pourrait être utilisée. À terme, il pourrait être intéressant de construire des réseaux neuronaux à convolution profonds. Cependant, les variables de sortie de ce type de réseau, au niveau des différentes couches du réseau, ne sont pas toujours faciles à interpréter. En premier lieu, nous pensons donc qu'il serait important de commencer par construire des réseaux de neurones avec un nombre de couches réduites, avec des variables d'entrée permettant de décrire, de façon pertinente d'un point de vue clinique, l'information locale spatiale et, le cas échéant, temporelle contenue dans les images. Par exemple, les variables descriptives utilisées pourraient correspondre à des descripteurs de forme des lésions à la phase aiguë, tels que proposés au chapitre III.2, ou à des descripteurs de la signature spatio-temporelle des signaux IRM de perfusion bruts, tels que proposés au chapitre III.3. Une attention toute particulière devra être portée pour rendre robustes les différentes variables descriptives utilisées afin de limiter la perte de prédictibilité due au bruit. Cette approche permettrait une meilleure interprétabilité des résultats de prédiction tout en réduisant la complexité du réseau neuronal construit, facilitant ainsi son entraînement.

Toutes ces perspectives de recherche pourraient permettre d'espérer des avancées prometteuses pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral ischémique.

PUBLICATIONS DE L'AUTEUR

Articles

C. FRINDEL, A. ROUANET, M. GIACALONE, T.H. CHO, L. OSTERGAARD, J. FIEHLER, S. PEDRAZA, J. BARON, M. WIART, Y. BERTHEZÈNE, N. NIGHOGHOSSIAN, AND D. ROUSSEAU, *Validity of shape as a predictive biomarker of final infarct volume in acute ischemic stroke*, Stroke, 46 (2015), pp. 976–981.

M. GIACALONE, C. FRINDEL, M. ROBINI, F. CERVENANSKY, E. GRENIER, AND D. ROUSSEAU, *Robustness of spatio-temporal regularization in perfusion MRI deconvolution : An application to acute ischemic stroke*, Magnetic Resonance in Medicine, (2016), 10 pages.

M. GIACALONE , C. FRINDEL , E. GRENIER , AND D. ROUSSEAU, *Multicomponent and longitudinal imaging seen as a communication channel – An application to stroke*, Entropy, 19 (2017), pp. 187–199.

Conférences internationales

M. GIACALONE, C. FRINDEL, M. ROBINI, AND D. ROUSSEAU, *Interest of non-negativity constraint in perfusion DSC-MRI deconvolution for acute stroke*, in the 23rd IEEE International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP), Bratislava, Slovakia, May 2016, pp. 1–4.

M. GIACALONE, C. FRINDEL, AND D. ROUSSEAU, *An unsupervised spatio-temporal regularization for perfusion MRI deconvolution in acute stroke*, in the 24th IEEE European Signal Processing Conference (EUSIPCO), Budapest, Hungary, September 2016, pp. 1708–1712.

Conférences nationales

M. GIACALONE, C. FRINDEL, M. C. ROBINI, E. GRENIER, AND D. ROUSSEAU, *Simulations numériques en IRM de perfusion cérébrale : bruit log-ricien ou bruit gaussien ?*, in XXVème GRETSI, Lyon, France, September 2015, pp. 1–4.

M. GIACALONE, M. C. ÁNGEL, C. FRINDEL, F. CERVENANSKY, M. ROBINI, T.H. CHO, Y. BERTHEZÈNE, N. NIGHOGHOSSIAN, AND D. ROUSSEAU, *Suite logicielle pour l'imagerie de perfusion dans l'étude de l'accident vasculaire cérébral*, in RITS 2017, Lyon, France, March 2017.

C. DAVILLER, M. GIACALONE, C. FRINDEL, T. BOUTELIER, P. CROISILLE, AND M. VIALLON, *Évaluation de méthodes de quantification de la perfusion cardiaque : Approches bayésiennes et spatio-temporelles*, in RITS 2017, Lyon, France, March 2017.

Chapitres de livre

M. GIACALONE, C. FRINDEL, R. ZAGALA, T.H. CHO, Y. BERTHEZÈNE, N. NIGHOGHOSSIAN, AND D. ROUSSEAU, *On the influence of normalization strategies for perfusion MRI in acute stroke*, in Current Developments in Stroke, Bentham eBooks, 2017, pp. 176–190.

Productions logicielles

Le simulateur décrit au chapitre II.1 ainsi que l'algorithme de déconvolution décrit au chapitre II.4 ont tous deux été déployés sur la Virtual Imaging Platform (voir annexe B).

BIBLIOGRAPHIE

[1] S. AJA-FERNÁNDEZ AND A. TRISTÁN-VEGA, *A review on statistical noise models for magnetic resonance imaging*, LPI, ETSI Telecomunicacion, Universidad de Valladolid, Spain, Tech. Rep, (2013).

[2] P.-O. AMBLARD AND O. J. MICHEL, *The relation between granger causality and directed information theory : A review*, Entropy, 15 (2012), pp. 113–143.

[3] I. K. ANDERSEN, A. SZYMKOWIAK, C. E. RASMUSSEN, L. HANSON, J. MARSTRAND, H. B. LARSSON, AND L. K. HANSEN, *Perfusion quantification using gaussian process deconvolution*, Magnetic Resonance in Medicine, 48 (2002), pp. 351–361.

[4] J. F. ARENILLAS, Á. ROVIRA, C. A. MOLINA, E. GRIVÉ, J. MONTANER, AND J. ÁLVAREZ-SABÍN, *Prediction of early neurological deterioration using diffusion-and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke*, Stroke, 33 (2002), pp. 2197–2205.

[5] N. ASDAGHI, L. A. PEARCE, M. NAKAJIMA, T. S. FIELD, C. BAZAN, F. CERMENO, L. A. MCCLURE, D. C. ANDERSON, R. G. HART, AND O. R. BENAVENTE, *Clinical correlates of infarct shape and volume in lacunar strokes*, Stroke, 45 (2014), pp. 2952–2958.

[6] H. AY, E. M. ARSAVA, M. VANGEL, B. ONER, M. ZHU, O. WU, A. SINGHAL, W. J. KOROSHETZ, AND A. G. SORENSEN, *Interexaminer difference in infarct volume measurements on MRI : a source of variance in stroke research*, Stroke, 39 (2008), pp. 1171–1176.

[7] H. BAGHER-EBADIAN, K. JAFARI-KHOUZANI, P. D. MITSIAS, M. LU, H. SOLTANIAN-ZADEH, M. CHOPP, AND J. R. EWING, *Predicting final extent of ischemic infarction using artificial neural network analysis of multi-parametric MRI in patients with stroke*, PloS one, 6 (2011), p. e22626.

[8] O. Y. BANG, M. GOYAL, AND D. S. LIEBESKIND, *Collateral circulation in ischemic stroke*, Stroke, 46 (2015), pp. 3302–3309.

[9] O. Y. BANG, P. H. LEE, K. G. HEO, U. S. JOO, S. R. YOON, AND S. Y. KIM, *Specific DWI lesion patterns predict prognosis after acute ischaemic stroke within the MCA territory*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76 (2005), pp. 1222–1228.

[10] O. Y. BANG, J. L. SAVER, S. J. KIM, G.-M. KIM, C.-S. CHUNG, B. OVBIAGELE, K. H. LEE, AND D. S. LIEBESKIND, *Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke*, Stroke, (2011), pp. STROKEAHA–110.

[11] R. W. BARNES, J. F. TOOLE, J. NELSON, AND V. J. HOWARD, *Neural networks for ischemic stroke*, Journal of stroke and cerebrovascular diseases, 15 (2006), pp. 223–227.

[12] F. BAUER AND M. A. LUKAS, *Comparing parameter choice methods for regularization of ill-posed problems*, Mathematics and Computers in Simulation, 81 (2011), pp. 1795–1841.

[13] D. BEDEKAR, T. JENSEN, AND K. M. SCHMAINDA, *Standardization of relative cerebral blood volume (rCBV) image maps for ease of both inter-and intrapatient comparisons*, Magnetic resonance in medicine, 64 (2010), pp. 907–913.

[14] M. BELGE, M. E. KILMER, AND E. L. MILLER, *Efficient determination of multiple regularization parameters in a generalized L-curve framework*, Inverse Problems, 18 (2002), pp. 1161–1183.

[15] H. BENOIT-CATTIN, G. COLLEWET, B. BELAROUSSI, H. SAINT-JALMES, AND C. ODET, *The SIMRI project : a versatile and interactive MRI simulator*, Journal of Magnetic Resonance, 173 (2005), pp. 97–115.

[16] W. BIALEK, I. NEMENMAN, AND N. TISHBY, *Predictability, complexity, and learning*, Neural computation, 13 (2001), pp. 2409–2463.

[17] A. BJØRNERUD AND K. E. EMBLEM, *A fully automated method for quantitative cerebral hemodynamic analysis using DSC–MRI*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 30 (2010), pp. 1066–1078.

[18] D. H. BROOKS, G. F. AHMAD, R. S. MACLEOD, AND G. M. MARATOS, *Inverse electrocardiography by simultaneous imposition of multiple constraints*, Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 46 (1999), pp. 3–18.

[19] D. Bulte, P. Chiarelli, R. Wise, and P. Jezzard, *Measurement of cerebral blood volume in humans using hyperoxic MRI contrast*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 26 (2007), pp. 894–899.

[20] F. Calamante, *Arterial input function in perfusion MRI : A comprehensive review*, Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy, 74 (2013), pp. 1–32.

[21] F. Calamante and A. Connelly, *DSC-MRI : How accurate does the arterial input function need to be in practice ?*, in Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 15th Annual Meeting, Berlin, Germany, 19–25 May, 2007, 19–25 May 2007, p. p. 593.

[22] F. Calamante, A. Connelly, and M. J. van Osch, *Nonlinear δr* 2 effects in perfusion quantification using bolus-tracking MRI*, Magnetic resonance in medicine, 61 (2009), pp. 486–492.

[23] F. Calamante, D. G. Gadian, and A. Connelly, *Quantification of bolus-tracking MRI : Improved characterization of the tissue residue function using Tikhonov regularization.*, Magnetic Resonance in Medicine, 50 (2003), pp. 1237–1247.

[24] F. Calamante, D. L. Thomas, G. S. Pell, J. Wiersma, and R. Turner, *Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 19 (1999), pp. 701–735.

[25] F. Calamante, E.-j. Vonken, and M. J. van Osch, *Contrast agent concentration measurements affecting quantification of bolus-tracking perfusion MRI*, Magnetic resonance in Medicine, 58 (2007), pp. 544–553.

[26] B. C. Campbell, S. Christensen, B. M. Tress, L. Churilov, P. M. Desmond, M. W. Parsons, P. A. Barber, C. R. Levi, C. Bladin, G. A. Donnan, and D. S. M., *Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke*, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 33 (2013), pp. 1168–1172.

[27] V. Caviness, N. Makris, E. Montinaro, N. Sahin, J. Bates, L. Schwamm, D. Caplan, and D. Kennedy, *Anatomy of stroke, part I*, Stroke, 33 (2002), pp. 2549–2556.

[28] P. Charbonnier, L. Blanc-Féraud, G. Aubert, and M. Barlaud, *Deterministic edge-preserving regularization in computed imaging*, Image Processing, IEEE Transactions on, 6 (1997), pp. 298–311.

[29] T. Christen, N. Pannetier, W. Ni, D. Qiu, M. Moseley, N. Schuff, and G. Zaharchuk, *MR vascular fingerprinting : A new approach to compute cerebral blood volume, mean vessel radius, and oxygenation maps in the human brain*, NeuroImage, 89 (2014), pp. 262–270.

[30] S. Christensen, K. Mouridsen, O. Wu, N. Hjort, H. Karstoft, G. Thomalla, J. Röther, J. Fiehler, T. Kucinski, and L. Østergaard, *Comparison of 10 perfusion mri parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis*, Stroke, 40 (2009), pp. 2055–2061.

[31] T. M. Cover and J. A. Thomas, *Elements of information theory*, John Wiley & Sons, 2012.

[32] C. Daviller, M. Giacalone, C. Frindel, T. Boutelier, P. Croisille, and M. Viallon, *Évaluation de méthodes de quantification de la perfusion cardiaque : Approches bayésiennes et spatio-temporelles*, in RITS 2017, Lyon, France, March 2017.

[33] S. Davis, M. Fisher, and S. Warach, *Magnetic resonance imaging in stroke*, Cambridge University Press, 2003.

[34] B. M. Ellingson, T. Zaw, T. F. Cloughesy, K. M. Naeini, S. Lalezari, S. Mong, A. Lai, P. L. Nghiemphu, and W. B. Pope, *Comparison between intensity normalization techniques for dynamic susceptibility contrast (DSC)-MRI estimates of cerebral blood volume (CBV) in human gliomas*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 35 (2012), pp. 1472–1477.

[35] T. D. Farr and S. Wegener, *Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke : a review of experimental and clinical evidence*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 30 (2010), pp. 703–717.

[36] J.-C. Ferré, E. Bannier, H. Raoult, G. Mineur, B. Carsin-Nicol, and J.-Y. Gauvrit, *Arterial spin labeling (ASL) perfusion : techniques and clinical use*, Diagnostic and interventional imaging, 94 (2013), pp. 1211–1223.

[37] A. Fieselmann, M. Kowarschik, A. Ganguly, J. Hornegger, and R. Fahrig, *Deconvolution-based CT and MR brain perfusion measurement : Theoretical model revisited and practical implementation details*, Journal of Biomedical Imaging, 2011 (2011), pp. 14 :1–14 :20.

[38] C. Frindel, M. C. Robini, and D. Rousseau, *A 3-D spatio-temporal deconvolution approach for MR perfusion in the brain*, Medical Image Analysis, 18 (2014), pp. 144–160.

[39] C. FRINDEL, A. ROUANET, M. GIACALONE, T. CHO, L. ØSTERGAARD, J. FIEHLER, S. PEDRAZA, J. BARON, M. WIART, Y. BERTHEZÈNE, N. NIGHOGHOSSIAN, AND D. ROUSSEAU, *Validity of shape as a predictive biomarker of final infarct volume in acute ischemic stroke*, Stroke, 46 (2015), pp. 976–981.

[40] C. FRINDEL, D. ROUSSEAU, T.-H. CHO, Y. BERTHEZÈNE, M. WIART, AND N. NIGHOGHOSSIAN, *Application d'une mesure de similarité locale pour la segmentation du système ventriculaire cérébral en IRM de perfusion*, in Congrès inaugural de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM), France, mars 2012.

[41] P. GALL, P. EMERICH, B. F. KJØLBY, E. KELLNER, I. MADER, AND V. G. KISELEV, *On the design of filters for Fourier and oSVD-based deconvolution in bolus tracking perfusion MRI*, Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 23 (2010), pp. 187–195.

[42] M. GIACALONE, M. C. ÁNGEL, C. FRINDEL, F. CERVENANSKY, M. ROBINI, T.-H. CHO, Y. BERTHEZÈNE, N. NIGHOGHOSSIAN, AND D. ROUSSEAU, *Suite logicielle pour l'imagerie de perfusion dans l'étude de l'accident vasculaire cérébral*, in RITS 2017, Lyon, France, March 2017.

[43] M. GIACALONE, C. FRINDEL, E. GRENIER, AND D. ROUSSEAU, *Multicomponent and longitudinal imaging seen as a communication channel–An application to stroke*, Entropy, 19 (2017), pp. 187–199.

[44] M. GIACALONE, C. FRINDEL, M. ROBINI, F. CERVENANSKY, E. GRENIER, AND D. ROUSSEAU, *Robustness of spatio-temporal regularization in perfusion MRI deconvolution : An application to acute ischemic stroke*, Magnetic Resonance in Medicine, (2016).

[45] M. GIACALONE, C. FRINDEL, M. ROBINI, AND D. ROUSSEAU, *Interest of non-negativity constraint in perfusion DSC-MRI deconvolution for acute stroke*, in the 23rd IEEE International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP), Bratislava, Slovakia, May 2016, pp. 1–4.

[46] M. GIACALONE, C. FRINDEL, M. C. ROBINI, E. GRENIER, AND D. ROUSSEAU, *Simulations numériques en IRM de perfusion cérébrale : bruit log-ricien ou bruit gaussien ?*, in XXVème GRETSI, Lyon, France, September 2015, pp. 1–4.

[47] M. GIACALONE, C. FRINDEL, AND D. ROUSSEAU, *An unsupervised spatio-temporal regularization for perfusion MRI deconvolution in acute stroke*, in the 24th IEEE European Signal Processing Conference (EUSIPCO), Budapest, Hungary, September 2016, pp. 1708–1712.

[48] M. GIACALONE, C. FRINDEL, R. ZAGALA, T.-H. CHO, Y. BERTHEZÈNE, N. NIGHOGHOSSIAN, AND D. ROUSSEAU, *On the influence of normalization strategies for perfusion MRI in acute stroke*, in Current Developments in Stroke, Bentham eBooks, 2017, pp. 176–190.

[49] T. GLATARD, C. LARTIZIEN, B. GIBAUD, R. FERREIRA DA SILVA, G. FORESTIER, F. CERVENANSKY, M. ALESSANDRINI, H. BENOIT-CATTIN, O. BERNARD, S. CAMARASU-POP, N. CEREZO, P. CLARYSSE, A. GAIGNARD, P. HUGONNARD, H. LIEBGOTT, S. MARACHE, A. MARION, J. MONTAGNAT, J. TABARY, AND D. FRIBOULET, *A virtual imaging platform for multi-modality medical image simulation*, IEEE Transactions on Medical Imaging, 32 (2013), pp. 110–118.

[50] D. GOLDBERG-ZIMRING, A. ACHIRON, C. R. GUTTMANN, AND H. AZHARI, *Three-dimensional analysis of the geometry of individual multiple sclerosis lesions : detection of shape changes over time using spherical harmonics*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 18 (2003), pp. 291–301.

[51] C. B. GRANDIN, A. BOL, A. M. SMITH, C. MICHEL, AND G. COSNARD, *Absolute CBF and CBV measurements by MRI bolus tracking before and after acetazolamide challenge : repeatabilily and comparison with PET in humans*, Neuroimage, 26 (2005), pp. 525–535.

[52] S. M. GREENBERG, M. W. VERNOOIJ, C. CORDONNIER, A. VISWANATHAN, R. A.-S. SALMAN, S. WARACH, L. J. LAUNER, M. A. VAN BUCHEM, M. M. BRETELER, M. S. GROUP, ET AL., *Cerebral microbleeds : a guide to detection and interpretation*, The Lancet Neurology, 8 (2009), pp. 165–174.

[53] R. GRÜNER AND T. TAXT, *Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging*, Magnetic resonance in medicine, 55 (2006), pp. 805–815.

[54] H. GUDBJARTSSON AND S. PATZ, *The Rician distribution of noisy MRI data*, Magnetic Resonance in Medicine, 34 (1995), pp. 910–914.

[55] T. HACHAJ AND M. R. OGIELA, *Application of neural networks in detection of abnormal brain perfusion regions*, Neurocomputing, 122 (2013), pp. 33–42.

[56] P. C. HANSEN AND D. P. O'LEARY, *The use of the l-curve in the regularization of discrete ill-posed problems*, SIAM Journal on Scientific Computing, 14 (1993), pp. 1487–1503.

[57] . HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, *Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse)*, Recommandations de bonnes pratiques. Saint-Denis La plaine : HAS, (2009).

[58] L. HE, B. ORTEN, S. DO, W. C. KARL, A. KAMBADAKONE, D. V. SAHANI, AND H. PIEN, *A spatio-temporal deconvolution method to improve perfusion CT quantification*, Medical Imaging, IEEE Transactions on, 29 (2010), pp. 1182–1191.

[59] L. HERMITTE, T. CHO, B. OZENNE, N. NIGHOGHOSSIAN, I. K. MIKKELSEN, L. RIBE, J. BARON, L. ØSTERGAARD, L. DEREX, N. HJORT, J. FIEHLER, S. PEDRAZA, M. HERMIER, D. MAUCORT-BOULCH, AND Y. BERTHEZÉNE, *Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke*, Stroke, 44 (2013), pp. 2318–2320.

[60] D. HERVÉ, J. F. MANGIN, N. MOLKO, M. G. BOUSSER, AND H. CHABRIAT, *Shape and volume of lacunar infarcts : a 3D MRI study in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, Stroke, 36 (2005), pp. 2384–8.

[61] K. C. HO, S. EL-SADEN, F. SCALZO, A. A. BUI, AND C. W. ARNOLD, *Abstract WP41 : Predicting acute ischemic stroke tissue fate using deep learning on source perfusion MRI*, Stroke, 47 (2016), pp. AWP41–AWP41.

[62] S. HUANG, Q. SHEN, AND T. Q. DUONG, *Artificial neural network prediction of ischemic tissue fate in acute stroke imaging*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 30 (2010), pp. 1661–1670.

[63] M. IBARAKI, H. ITO, E. SHIMOSEGAWA, H. TOYOSHIMA, K. ISHIGAME, K. TAKAHASHI, I. KANNO, AND S. MIURA, *Cerebral vascular mean transit time in healthy humans : a comparative study with PET and dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 27 (2007), pp. 404–413.

[64] D. ICHWAN, F. SCALZO, D. LIU, B. BERGSNEIDER, A. ANDERSON, AND D. LIEBESKIND, *Abstract t mp52 : Probabilistic atlasing of acute ischemic stroke topology*, 2015.

[65] K. JAFARI-KHOUZANI, K. E. EMBLEM, J. KALPATHY-CRAMER, A. BJØRNERUD, M. G. VANGEL, E. R. GERSTNER, K. M. SCHMAINDA, K. PAYNABAR, O. WU, P. Y. WEN, ET AL., *Repeatability of cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI in glioblastoma patients*, Translational oncology, 8 (2015), pp. 137–146.

[66] G. JAHNG, K. LI, L. ØSTERGAARD, AND F. CALAMANTE, *Perfusion magnetic resonance imaging : a comprehensive update on principles and techniques*, Korean Journal of Radiology, 15 (2014), pp. 554–577.

[67] T. H. JOCHIMSEN, R. D. NEWBOULD, S. T. SKARE, D. B. CLAYTON, G. W. ALBERS, M. E. MOSELEY, AND R. BAMMER, *Identifying systematic errors in quantitative dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging by high-resolution multi-echo parallel EPI*, NMR in Biomedicine, 20 (2007), pp. 429–438.

[68] T. H. JOCHIMSEN AND M. VON MENGERSHAUSEN, *ODIN–object-oriented development interface for NMR*, Journal of Magnetic Resonance, 170 (2004), pp. 67–78.

[69] K. Y. JONSDOTTIR, L. ØSTERGAARD, AND K. MOURIDSEN, *Predicting tissue outcome from acute stroke magnetic resonance imaging*, Stroke, 40 (2009), pp. 3006–3011.

[70] D. KANG, J. A. CHALELA, M. A. EZZEDDINE, AND S. WARACH, *Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes*, Archives of Neurology, 60 (2003), pp. 1730–1734.

[71] H.-O. KARNATH, R. ZOPF, L. JOHANNSEN, M. F. BERGER, T. NÄGELE, AND U. KLOSE, *Normalized perfusion MRI to identify common areas of dysfunction : patients with basal ganglia neglect*, Brain, 128 (2005), pp. 2462–2469.

[72] S. J. KIM, J. P. SON, S. RYOO, M.-J. LEE, J. CHA, K. H. KIM, G.-M. KIM, C.-S. CHUNG, K. H. LEE, P. JEON, ET AL., *A novel magnetic resonance imaging approach to collateral flow imaging in ischemic stroke*, Annals of neurology, 76 (2014), pp. 356–369.

[73] S. KOCH, M. S. MCCLENDON, AND R. BHATIA, *Imaging evolution of acute lacunar infarction leukoariosis or lacune ?*, Neurology, 77 (2011), pp. 1091–1095.

[74] T. KUCINSKI, C. KOCH, B. ECKERT, V. BECKER, H. KR, C. HEESEN, U. GRZYSKA, H. FREITAG, H. ZEUMER, ET AL., *Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke*, Neuroradiology, 45 (2003), pp. 11–18.

[75] K. KUDO, S. CHRISTENSEN, M. SASAKI, L. ØSTERGAARD, H. SHIRATO, K. OGASAWARA, M. WINTERMARK, AND S. WARACH, *Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom*, Radiology, 267 (2013), pp. 201–211.

[76] M. LAW, A. M. SAINDANE, Y. GE, J. S. BABB, G. JOHNSON, L. J. MANNON, J. HERBERT, AND R. I. GROSSMAN, *Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis : Perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter*, Radiology, 231 (2004), pp. 645–652.

[77] M. Law, R. Young, J. Babb, E. Pollack, and G. Johnson, *Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging data in the grading of cerebral gliomas*, American Journal of Neuroradiology, 28 (2007), pp. 761–766.

[78] K. Leenders, D. Perani, A. Lammertsma, J. Heather, P. Buckingham, M. Healy, J. Gibbs, R. Wise, J. Hatazawa, S. Herold, R. Beaney, D. Brooks, T. Spinks, C. Rhodes, R. Frackowiak, and T. Jones, *Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization*, Brain, 113 (1990), pp. 27–47.

[79] D. S. Liebeskind, T. A. Tomsick, L. D. Foster, S. D. Yeatts, J. Carrozzella, A. M. Demchuk, T. G. Jovin, P. Khatri, R. von Kummer, R. M. Sugg, et al., *Collaterals at angiography and outcomes in the interventional management of stroke (IMS) III trial*, Stroke, 45 (2014), pp. 759–764.

[80] W. Lin, A. Celik, C. Derdeyn, H. An, Y. Lee, T. Videen, L. Østergaard, and W. J. Powers, *Quantitative measurements of cerebral blood flow in patients with unilateral carotid artery occlusion : a PET and MR study*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 14 (2001), pp. 659–667.

[81] H. Liu, Y. Pu, Y. Liu, L. Nickerson, T. Andrews, P. T. Fox, and J. Gao, *Cerebral blood flow measurement by dynamic contrast MRI using singular value decomposition with an adaptive threshold*, Magnetic Resonance in Medicine, 42 (1999), pp. 167–172.

[82] M. T. Madsen, *A simplified formulation of the gamma variate function*, Physics in Medicine and Biology, 37 (1992), pp. 1597–1600.

[83] O. Maier, B. H. Menze, J. von der Gablentz, L. Häni, M. P. Heinrich, M. Liebrand, S. Winzeck, A. Basit, P. Bentley, L. Chen, et al., *ISLES 2015-A public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral MRI*, Medical image analysis, 35 (2017), pp. 250–269.

[84] A. Mehndiratta, F. Calamante, B. J. MacIntosh, D. E. Crane, S. J. Payne, and M. A. Chappell, *Modeling the residue function in DSC-MRI simulations : Analytical approximation to in vivo data*, Magnetic Resonance in Medicine, 72 (2014), pp. 1486–1491.

[85] A. Mehndiratta, B. J. MacIntosh, D. E. Crane, S. J. Payne, and M. A. Chappell, *A control point interpolation method for the non-parametric quantification of cerebral haemodynamics from dynamic susceptibility contrast MRI*, NeuroImage, 64 (2013), pp. 560–570.

[86] M. Meijs, S. Christensen, M. G. Lansberg, G. W. Albers, and F. Calamante, *Analysis of perfusion MRI in stroke : To deconvolve, or not to deconvolve*, Magnetic resonance in medicine, (2015).

[87] A. Mohammad-Djafari, *Entropy, information theory, information geometry and bayesian inference in data, signal and image processing and inverse problems*, Entropy, 17 (2015), pp. 3989–4027.

[88] M. Moskowitz, E. Lo, and C. Iadecola, *The science of stroke : mechanisms in search of treatments*, Neuron, 67 (2010), pp. 181–198.

[89] K. Mouridsen, K. Friston, N. Hjort, L. Gyldensted, L. Østergaard, and S. Kiebel, *Bayesian estimation of cerebral perfusion using a physiological model of microvasculature*, NeuroImage, 33 (2006), pp. 570–579.

[90] A. B. Neumann, K. Y. Jonsdottir, K. Mouridsen, N. Hjort, C. Gyldensted, A. Bizzi, J. Fiehler, R. Gasparotti, J. H. Gillard, M. Hermier, T. Kucinski, E.-M. Larsson, L. Sørensen, and L. Østergaard, *Interrater agreement for final infarct MRI lesion delineation*, Stroke, 40 (2009), pp. 3768–3771.

[91] V. H. Nguyen, G. Cooperman, N. Menenzes, C. J. Lopez, C. Melinosky, O. Wu, H. Ay, Y. Liu, J. Nuutinen, H. J. Aronen, J. Karonen, A. G. Sorensen, W. J. Koroshetz, and H. H. Pien, *Stroke tissue outcome prediction using a spatially-correlated model*, Program and Proceedings of PPIC, 8 (2008), pp. 238–241.

[92] T. Ogata, Y. Nagakane, S. Christensen, H. Ma, B. C. Campbell, L. Churilov, J. Olivot, P. M. Desmond, G. W. Albers, S. M. Davis, and G. A. Donnan, *A topographic study of the evolution of the MR DWI/PWI mismatch pattern and its clinical impact a study by the EPITHET and DEFUSE investigators*, Stroke, 42 (2011), pp. 1596–1601.

[93] T. Ojala, M. Pietikäinen, and D. Harwood, *A comparative study of texture measures with classification based on featured distributions*, Pattern recognition, 29 (1996), pp. 51–59.

[94] T. Ojala, M. Pietikainen, and T. Maenpaa, *Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns*, IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence, 24 (2002), pp. 971–987.

[95] J. M. Olivot, M. Mlynash, V. Thijs, A. Purushotham, S. Kemp, M. Lansberg, L. Wechsler, G. Gold, R. Bammer, M. Marks, and G. Albers, *Geography, structure, and evolution of diffusion and perfusion lesions in diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse)*, Stroke, 40 (2009), pp. 3245–3251.

[96] C. OPPENHEIM AND J. MÉDER, *Irm de diffusion du parenchyme cérébral ischémique aigu*, Correspondance en neurologie vasculaire, 2 (2002), pp. 82–86.

[97] L. ØSTERGAARD, K. Ý. JÓNSDÓTTIR, AND K. MOURIDSEN, *Predicting tissue outcome in stroke : new approaches*, Current opinion in neurology, 22 (2009), pp. 54–59.

[98] L. ØSTERGAARD, A. G. SORENSEN, K. K. KWONG, R. M. WEISSKOFF, C. GYLDENSTED, AND B. R. ROSEN, *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II : Experimental comparison and preliminary results*, Magnetic Resonance in Medecine, 36 (1996), pp. 726–736.

[99] L. ØSTERGAARD, R. M. WEISSKOFF, D. A. CHESLER, C. GYLDENSTED, AND B. R. ROSEN, *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I : Mathematical approach and statistical analysis*, Magnetic Resonance in Medecine, 36 (1996), pp. 715–725.

[100] E. S. PAULSON AND K. M. SCHMAINDA, *Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods : Recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors*, Radiology, 249 (2008), pp. 601–613.

[101] S. PEDRAZA, J. PUIG, G. BLASCO, J. DAUNIS-I ESTADELLA, I. BOADA, A. BARDERA, A. PRATS, M. CASTELLANOS, AND J. SERENA, *Magnetic resonance imaging biomarkers of ischemic stroke : criteria for the validation of primary imaging biomarkers*, Drug News Perspect, 22 (2009), p. 481.

[102] J. E. PERTHEN, F. CALAMANTE, D. G. GADIAN, AND A. CONNELLY, *Is quantification of bolus tracking MRI reliable without deconvolution ?*, Magnetic Resonance in Medicine, 47 (2002), pp. 61–67.

[103] D. PERUZZO, M. CASTELLARO, M. CALABRESE, E. VERONESE, F. RINALDI, V. BERNARDI, A. FAVARETTO, P. GALLO, AND A. BERTOLDO, *Heterogeneity of cortical lesions in multiple sclerosis : an MRI perfusion study*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 33 (2013), pp. 457–463.

[104] M. PIETIKÄINEN AND G. ZHAO, *Two decades of local binary patterns : A survey*, Advances in Independent Component Analysis and Learning Machines, (2015), pp. 175–210.

[105] L. POPOOLA, G. BABAGANA, AND A. SUSU, *Thrombo-embolic stroke prediction and diagnosis using artificial neural network and genetic algorithm*, International Journal of Research and Reviews in Applied Sciences, 14 (2013), pp. 655–661.

[106] M. PRAH, S. STUFFLEBEAM, E. PAULSON, J. KALPATHY-CRAMER, E. GERSTNER, T. BATCHELOR, D. BARBORIAK, B. ROSEN, AND K. SCHMAINDA, *Repeatability of standardized and normalized relative CBV in patients with newly diagnosed glioblastoma*, American Journal of Neuroradiology, 36 (2015), pp. 1654–1661.

[107] N. D. PRINS AND P. SCHELTENS, *White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia : an update*, Nature Reviews Neurology, 11 (2015), pp. 157–165.

[108] I. REKIK, S. ALLASSONNIÉRE, T. CARPENTER, AND J. WARDLAW, *Medical image analysis methods in mr/ct-imaged acute-subacute ischemic stroke lesion : Segmentation, prediction and insights into dynamic evolution simulation models. a critical appraisal*, NeuroImage : Clinical, 1 (2012), pp. 164–178.

[109] K. A. REMPP, G. BRIX, F. WENZ, C. R. BECKER, F. GÜCKEL, AND W. J. LORENZ, *Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging.*, Radiology, 193 (1994), pp. 637–641.

[110] T. RITZENTHALER, T. H. CHO, M. WIART, J. BERTHILLER, L. OSTERGAARD, M. HERMIER, L. DEREX, Y. BERTHEZÈNE, AND N. NIGHOGHOSSIAN, *Assessment of baseline hemodynamic parameters within infarct progression areas in acute stroke patients using perfusion-weighted MRI*, Neuroradiology, 53 (2011), pp. 571–576.

[111] C. S. RIVERS, J. M. WARDLAW, P. A. ARMITAGE, M. E. BASTIN, P. J. HAND, AND M. S. DENNIS, *Acute ischemic stroke lesion measurement on diffusion-weighted imaging–important considerations in designing acute stroke trials with magnetic resonance imaging*, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 16 (2007), pp. 64–70.

[112] M. ROBINI, Y. ZHU, X. LV, AND W. LIU, *Inexact half-quadratic optimization for image reconstruction*, in Image Processing (ICIP), 2016 IEEE International Conference on, IEEE, 2016, pp. 3513–3517.

[113] F. ROSAS, V. NTRANOS, C. J. ELLISON, S. POLLIN, AND M. VERHELST, *Understanding interdependency through complex information sharing*, Entropy, 18 (2016), p. 38.

[114] C. ROSSO, N. HEVIA-MONTIEL, S. DELTOUR, E. BARDINET, D. DORMONT, S. CROZIER, S. BAILLET, AND Y. SAMSON, *Prediction of infarct growth based on apparent diffusion coefficients : Penumbral assessment without intravenous contrast material*, Radiology, 250 (2009), pp. 184–192.

[115] F. E. Ruiz, P. S. Pérez, and B. I. Bonev, *Information theory in computer vision and pattern recognition*, Springer Science & Business Media, 2009.

[116] K. E. Sakaie, W. Shin, K. R. Curtin, R. M. McCarthy, T. A. Cashen, and T. J. Carroll, *Method for improving the accuracy of quantitative cerebral perfusion imaging*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 21 (2005), pp. 512–519.

[117] J. L. Saver, *Time is brain–quantified*, Stroke, 37 (2006), pp. 263–266.

[118] F. Scalzo, Q. Hao, J. R. Alger, X. Hu, and D. S. Liebeskind, *Tissue fate prediction in acute ischemic stroke using cuboid models*, in Advances in Visual Computing, ISVC 2010, Lecture Notes in Computer Science, vol. 6454, Springer, 2010, pp. 292–301.

[119] F. Scalzo, Q. Hao, J. R. Alger, X. Hu, and D. S. Liebeskind, *Regional prediction of tissue fate in acute ischemic stroke*, Annals of biomedical engineering, 40 (2012), pp. 2177–2187.

[120] P. W. Schaefer, G. J. Hunter, J. He, L. M. Hamberg, A. G. Sorensen, L. H. Schwamm, W. J. Koroshetz, and R. G. Gonzalez, *Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging*, American Journal of Neuroradiology, 23 (2002), pp. 1785–1794.

[121] V. J. Schmid, *Voxel-based adaptive spatio-temporal modelling of perfusion cardiovascular MRI*, IEEE Transactions on Medical Imaging, 30 (2011), pp. 1305–1313.

[122] V. J. Schmid, B. Whitcher, A. R. Padhani, N. J. Taylor, and G. Yang, *Bayesian methods for pharmacokinetic models in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*, IEEE Transactions on Medical Imaging, 25 (2006), pp. 1627–1636.

[123] T. Schreiber, *Measuring information transfer*, Physical review letters, 85 (2000), p. 461.

[124] W. G. Schreiber, F. Gückel, P. Stritzke, P. Schmiedek, A. Schwartz, and G. Brix, *Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity : estimation by dynamic magnetic resonance imaging*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 18 (1998), pp. 1143–1156.

[125] C. E. Shannon, *A mathematical theory of communication*, Bell System Technical Journal, 27 (1948), pp. 379–423 and 623–656.

[126] Q. Shen, H. Ren, M. Fisher, and T. Q. Duong, *Statistical prediction of tissue fate in acute ischemic brain injury*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 25 (2005), pp. 1336–1345.

[127] O. C. Singer, R. d. M. de Rochemont, C. Foerch, A. Stengel, H. Lanfermann, M. Sitzer, and T. Neumann-Haefelin, *Relation between relative cerebral blood flow, relative cerebral blood volume, and mean transit time in patients with acute ischemic stroke determined by perfusion-weighted MRI*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 23 (2003), pp. 605–611.

[128] M. R. Smith, H. Lu, and R. Frayne, *Signal-to-noise ratio effects in quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast agents*, Magnetic resonance in medicine, 49 (2003), pp. 122–128.

[129] J. Sobesky, O. Z. Weber, F. Lehnhardt, V. Hesselmann, M. Neveling, A. Jacobs, and W. Heiss, *Does the mismatch match the penumbra ? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke*, Stroke, 36 (2005), pp. 980–985.

[130] J. M. Srour, W. Shin, S. Shah, A. Sen, and T. J. Carroll, *SCALE-PWI : A pulse sequence for absolute quantitative cerebral perfusion imaging*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 31 (2011), pp. 1272–1282.

[131] N. Stier, N. Vincent, D. Liebeskind, and F. Scalzo, *Deep learning of tissue fate features in acute ischemic stroke*, in Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), 2015 IEEE International Conference on, IEEE, 2015, pp. 1316–1321.

[132] M. Takasawa, P. S. Jones, J. V. Guadagno, S. Christensen, T. D. Fryer, S. Harding, J. H. Gillard, G. B. Williams, F. I. Aigbirhio, E. A. Warburton, L. Østergaard, and J. Baron, *How reliable is perfusion MR in acute stroke ? validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET*, Stroke, 39 (2008), pp. 870–877.

[133] H. Thomsen, E. Steffensen, and E.-M. Larsson, *Perfusion MRI (dynamic susceptibility contrast imaging) with different measurement approaches for the evaluation of blood flow and blood volume in human gliomas*, Acta Radiologica, 53 (2012), pp. 95–101.

[134] R. van den Boom, R. Manniesing, M. T. Oei, W. van der Woude, E. J. Smit, H. O. Laue, B. van Ginneken, and M. Prokop, *A 4D digital phantom for patient-specific simulation of brain CT perfusion protocols*, Medical physics, 41 (2014), p. 071907.

[135] E. Vonken, F. J. Beekman, C. J. Bakker, and M. A. Viergever, *Maximum likelihood estimation of cerebral blood flow in dynamic susceptibility contrast MRI*, Magnetic Resonance in Medicine, 41 (1999), pp. 343–350.

[136] J. M. Wardlaw, *Neuroimaging in acute ischaemic stroke : insights into unanswered questions of pathophysiology*, Journal of Internal Medicine, 267 (2010), pp. 172–190.

[137] J. M. WARDLAW, E. E. SMITH, G. J. BIESSELS, C. CORDONNIER, F. FAZEKAS, R. FRAYNE, R. I. LINDLEY, J. T O'BRIEN, F. BARKHOF, O. R. BENAVENTE, ET AL., *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration*, The Lancet Neurology, 12 (2013), pp. 822–838.

[138] M. WIART, *Imagerie par resonance magnetique (IRM) de la perfusion cerebrale : modelisation de la cinetique d'un produit de contraste pour la quantification de la perfusion (doctorat : biol. hum.)*, PhD thesis, 2000. Thèse de doctorat dirigée par Berthezène, Yves et Baskurt, Atilla Médecine Lyon 1 2000.

[139] M. WIART, S. CARME, W. MAÏ, H. B. LARSSON, B. NEYRAN, AND E. CANET-SOULAS, *In vivo quantification of regional myocardial blood flow : Validity of the fast-exchange approximation for intravascular T_1 contrast agent and long inversion time*, Magnetic Resonance in Medicine, 56 (2006), pp. 340–347.

[140] L. WILLATS AND F. CALAMANTE, *The 39 steps : evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI*, NMR in Biomedicine, 26 (2013), pp. 913–931.

[141] L. WILLATS, A. CONNELLY, AND F. CALAMANTE, *Improved deconvolution of perfusion MRI data in the presence of bolus delay and dispersion*, Magnetic resonance in medicine, 56 (2006), pp. 146–156.

[142] L. WILLATS, A. CONNELLY, S. CHRISTENSEN, G. A. DONNAN, S. M. DAVIS, AND F. CALAMANTE, *The role of bolus delay and dispersion in predictor models for stroke*, Stroke, 43 (2012), pp. 1025–1031.

[143] M. WINTERMARK ET AL., *Acute stroke imaging research roadmap ii*, Stroke, 44 (2013), pp. 2628–2639.

[144] R. WIRESTAM, L. ANDERSSON, L. ØSTERGAARD, M. BOLLING, J.-P. AUNOLA, A. LINDGREN, B. GEIJER, S. HOLTÅS, AND F. STÅHLBERG, *Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques*, Magnetic Resonance in Medicine, 43 (2000), pp. 691–700.

[145] O. WU, S. CHRISTENSEN, N. HJORT, R. M. DIJKHUIZEN, T. KUCINSKI, J. FIEHLER, G. THOMALLA, J. RÖTHER, AND L. ØSTERGAARD, *Characterizing physiological heterogeneity of infarction risk in acute human ischaemic stroke using MRI*, Brain, 129 (2006), pp. 2384–2393.

[146] O. WU, W. J. KOROSHETZ, L. ØSTERGAARD, F. S. BUONANNO, W. A. COPEN, R. G. GONZALEZ, G. RORDORF, B. R. ROSEN, L. H. SCHWAMM, R. M. WEISSKOFF, ET AL., *Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion-and perfusion-weighted MR imaging*, Stroke, 32 (2001), pp. 933–942.

[147] O. WU, L. ØSTERGAARD, R. M. WEISSKOFF, T. BENNER, B. R. ROSEN, AND A. G. SORENSEN, *Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix*, Magnetic Resonance in Medicine, 50 (2003), pp. 164–174.

[148] B. XU, P. SPINCEMAILLE, T. LIU, M. R. PRINCE, S. DUTRUEL, A. GUPTA, N. D. THIMMAPPA, AND Y. WANG, *Quantification of cerebral perfusion using dynamic quantitative susceptibility mapping*, Magnetic Resonance in Medicine, 73 (2015), pp. 1540–1548.

[149] F. ZANDERIGO, A. BERTOLDO, G. PILLONETTO, AND C. COBELLI, *Nonlinear stochastic regularization to characterize tissue residue function in bolus-tracking MRI : assessment and comparison with SVD, block-circulant SVD, and Tikhonov*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 56 (2009), pp. 1287–1297.

[150] O. ZARO-WEBER, W. MOELLER-HARTMANN, W.-D. HEISS, AND J. SOBESKY, *Influence of the arterial input function on absolute and relative perfusion-weighted imaging penumbral flow detection*, Stroke, 43 (2012), pp. 378–385.

[151] R. ZOPF, U. KLOSE, AND H.-O. KARNATH, *Evaluation of methods for detecting perfusion abnormalities after stroke in dysfunctional brain regions*, Brain Structure and Function, 217 (2012), pp. 667–675.

PARTIE V

ANNEXES

ANNEXE A

ÉTUDE DE LA VARIABILITÉ DE FORME DES LÉSIONS

Nous proposons d'utiliser une approche par classification non supervisée pour mieux apprécier les différents types de forme de lésion pouvant être observés dans une cohorte de patients. La classification non supervisée (ou clustering) permet de délimiter des groupes d'individus (clusters) tels que les individus d'un même groupe se ressemblent le plus possible entre eux selon un critère donné et soient les plus différents possibles des individus des autres groupes selon ce même critère. Ici nous utilisons l'algorithme K-means pour regrouper entre elles les lésions en fonction de leur forme : nous cherchons à regrouper ensemble (associer à un même cluster) les lésions qui ont une forme semblable.

Dans cette étude, nous travaillons avec les masques de lésion en diffusion à la phase aiguë de 102 patients de la base I-KNOW. Afin de décrire la forme des lésions, nous utilisons ici trois descripteurs de forme quantitatifs simples présentés au chapitre III.2. Dans un premier temps, nous réalisons un pré-traitement des données, à savoir une élimination des points "aberrants" et une normalisation des descripteurs. Une fois les données pré-traitées, nous cherchons ensuite le nombre de clusters qui semble le mieux adapté au jeu de données. Pour cela, nous utilisons une technique de clustering, appelée clustering hiérarchique. Nous procédons enfin à la classification des lésions selon la valeur prise par leurs descripteurs de forme en utilisant l'algorithme K-means qui, contrairement à d'autres méthodes de classification comme le clustering hiérarchique, assure la convergence vers un minimum local.

Choix des descripteurs de forme des lésions

Nous nous intéressons à quatre descripteurs simples pour apprécier la taille ou l'aspect plus ou moins fragmenté de la lésion :

→ **log(V)** - logarithme décimal du volume total de la lésion en unité physique (mm^3).

→ **CC** - nombre de composantes connexes constituant la lésion.

→ **BE** - ratio entre le volume de la boîte englobante de la lésion et le volume total de la lésion.

→ **SV** - ratio entre le volume surfacique de la lésion et son volume total.

Dans le type d'approche de classification proposé ici, la corrélation entre les variables doit être limitée. Après étude des corrélations entre les différentes variables, nous observons que log(V) et SV sont fortement corrélés (cf tableau A.1). Nous conserverons donc uniquement les trois descripteurs log(V), CC et BE.

TABLE A.1 – Matrice de corrélation entre les différents descripteurs de forme CC, SV, BE et log(V).

	CC	SV	BE	log(V)
CC	1	0.229	0.568	0.086
SV	0.229	1	0.447	-0.847
BE	0.568	0.447	1	-0.169
log(V)	0.086	-0.847	-0.169	1

Pré-traitement des données

► *Elimination des points "aberrants" - Classification ascendante hiérarchique avec une mesure de similarité de type MIN (single)*

Nous avons décidé de retirer directement du jeu de données les lésions "aberrantes", c'est à dire les lésions avec des valeurs de descripteurs de forme très différentes des autres lésions. Pour identifier les outliers nous utilisons une classification ascendante hiérarchique avec une définition de la proximité entre clusters de type MIN (ou single link) sur l'ensemble des individus de la base. Ce type de méthode de classification produit un ensemble de clusters emboités les uns dans les autres, organisés tels un arbre hiérarchique. L'algorithme utilisé est le suivant :

1. Associer un cluster par individu.
2. Calculer la matrice de distance entre chaque cluster, où la distance entre deux clusters est définie comme la distance euclidienne minimale sur les données normalisées entre deux points de chaque cluster, quels qu'ils soient.
3. Répéter :
   - Fusionner les deux clusters les plus proches
   - Mettre à jour la matrice de distance

   Jusqu'à ce qu'il n'y ait plus qu'un seul cluster

Dans ce type d'approche, la définition de la proximité entre deux clusters joue un rôle clef. Ici, avec une définition de type MIN, nous considérons que les groupes se ressemblent s'il existe des individus au sein de ces groupes qui ne sont pas trop différents. Ainsi, s'il existe des points "aberrants" dans le jeu de données, ils ne seront ajoutés de façon isolée qu'à la toute fin car ils ne ressemblent à aucun autre individu. Pour visualiser le déroulement de l'algorithme, nous utilisons un dendrogramme (cf figure A.1).

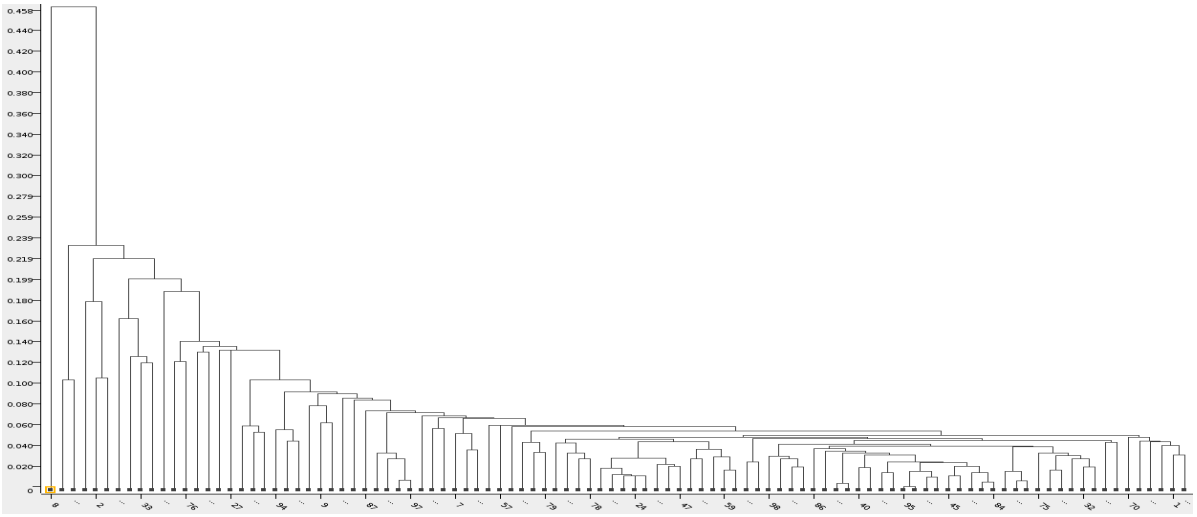


FIGURE A.1 – Dendrogramme résultant de la classification ascendante hiérarchique de l'ensemble des données avec une mesure de similarité de type MIN (single).

Le dendrogramme est un diagramme de type arbre qui montre les différentes fusions ayant eu lieu au cours de la classification ainsi que le coût de cette fusion : les hauteurs auxquelles sont placées les barres horizontales sont proportionnelles aux distances entre les deux clusters qui viennent d'être fusionnés (plus les clusters à fusionner sont différents, plus le coût de la fusion est élevé et plus la fusion s'effectuera "haut" sur le dendrogramme). D'après la figure A.1, on détecte un point "aberrant" : le premier point à gauche. Les valeurs des descripteurs de cette lésion sont CC=35, BE=23.536, log(V)=4.305 log(mm^3). Cette lésion se distingue des autres lésions de la cohorte par un nombre particulièrement élevé de composantes connexes.

► *Normalisation des descripteurs*

Nous normalisons les données (entre 0 et 1) afin de ramener tous les descripteurs dans des plages de valeurs similaires afin qu'aucun descripteur ne prenne un poids plus important qu'un autre lors du calcul de distance entre individus et donc lors de la classification.

Choix du nombre de clusters

Pour utiliser un algorithme de classification de type K-means, nous devons choisir au préalable le nombre de clusters que nous souhaitons former. Nous souhaitons donc déterminer le nombre de clusters qui semble le mieux adapté au vu du jeu de données. Pour cela, nous utilisons une classification ascendante hiérarchique avec une définition de la proximité entre clusters de type MAX (ou complete link). L'algorithme est le même que celui pour la classification ascendante hiérarchique avec une mesure de similarité de type MIN mis à part que cette fois-ci la distance entre deux clusters est définie comme la distance maximale entre deux points de chaque cluster, quels qu'ils soient. Ainsi, nous considérons que deux groupes se ressemblent si les individus les plus différents entre les

deux groupes se ressemblent suffisamment. Pour déterminer le nombre de clusters approprié pour notre jeu de données, nous regardons le graphe des distances obtenu au cours de la classification (cf figure A.2).

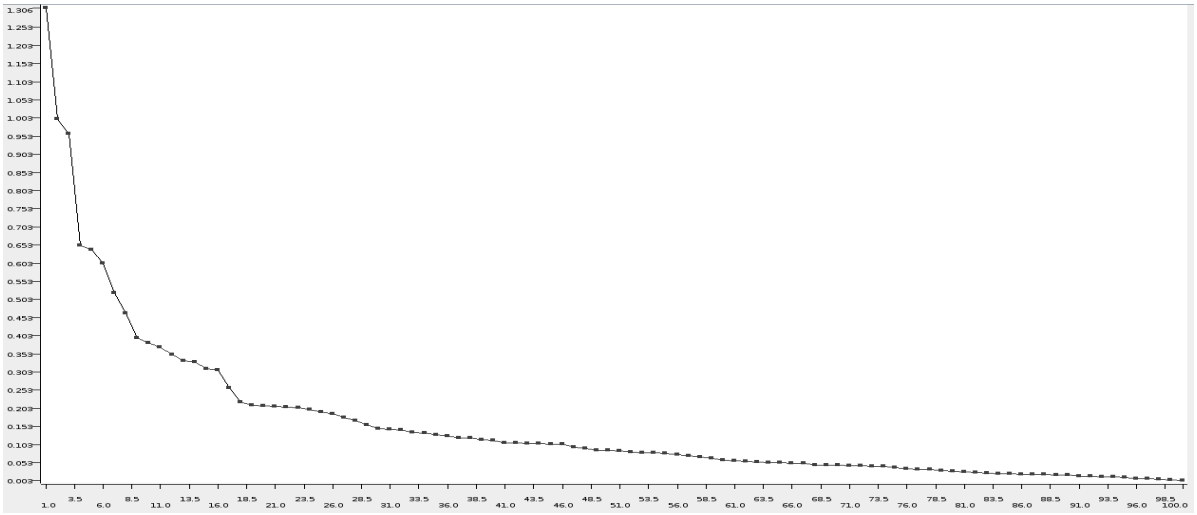


FIGURE A.2 – Graphe des distances obtenu au cours de la classification ascendante hiérarchique avec une définition de la proximité entre clusters de type MAX (ou complete link).

Ce graphe permet de suivre le coût de la fusion de chaque cluster au cours de l'algorithme. Le premier point en partant de la gauche correspond à la configuration à un seul cluster (fin de l'algorithme : tous les points sont fusionnés dans un cluster unique), le deuxième point en partant de la gauche correspond à la configuration à deux clusters, ..., le n^{ieme} point en partant de la gauche correspond à la configuration à n clusters. La hauteur du saut observé entre deux points n et $n+1$ est proportionnelle au coût de la fusion pour passer de $n+1$ à n clusters. On observe un grand saut dans le graphe des distances lorsque les deux clusters qui ont été fusionnés sont très différents : le nombre de clusters adapté pour la classification peut donc se lire sur le graphe de distance. Ici, deux sauts en particulier se démarquent sur le graphe des distances : celui qui correspond à la fusion ayant conduit à passer de la configuration à 2 clusters à la configuration à 1 cluster et celui ayant conduit à passer de la configuration à 4 clusters à la configuration à 3 clusters. L'analyse suggère donc qu'un nombre de K=2 ou K=4 clusters est adapté pour la classification. Nous choisissons K=4 clusters.

Classification K-means

L'algorithme de K-means permet de diviser un jeu de données en K sous-ensembles non-chevauchants (clusters) de telle sorte que chaque individu soit attribué à exactement un cluster. Un cluster est un ensemble d'individus tel qu'un individu d'un cluster est plus proche du centre de ce cluster que du centre de n'importe quel autre cluster. L'algorithme utilisé est le suivant :

1. Sélectionner de façon aléatoire K centroïdes initiaux. Ici nous avons choisi K=4 clusters.

2. Répéter
   - Former K clusters en assignant chaque point au centroïde le plus proche (en terme de distance euclidienne).
   - Recalculer le centroïde de chaque cluster.
3. Jusqu'à ce que les centroïdes ne changent plus ou que le nombre d'itérations ait dépassé un nombre d'itérations maximum.

Ici, l'étape stochastique de départ (choix aléatoire des centroïdes initiaux) va pouvoir grandement influencer les clusters finaux. L'algorithme K-means n'est pas fait pour être lancé une seule fois : nous lançons l'algorithme plusieurs fois en veillant bien à ce qu'il y ait un tirage aléatoire des centroïdes différents et évaluons la qualité du clustering ainsi que sa stabilité en regardant la mesure de la somme quadratique des écarts au centre du cluster (SSE) pour chaque réalisation et en la comparant à des réalisations sur un jeu de données aléatoire (avec un même nombre de variables et un même nombre de clusters). La gamme de valeurs de la SSE sur notre jeu de données (3.386–3.931) est petite comparée à la gamme de valeurs de la SSE sur le jeu de données aléatoires (8.433–13.528) ce qui indique une qualité correcte du clustering (la SSE doit être la plus faible possible). De plus, les valeurs prises par la SSE pour les différentes réalisations sur notre jeu de données sont très proches, ce qui suggère une bonne stabilité du K-means. Nous gardons comme clustering la réalisation ayant donné la SSE la plus faible. Les résultats de la classification ainsi obtenue sont illustrés à la figure A.3. Nous pouvons voir que :

- Les lésions du cluster 1 sont des lésions plutôt grosses et fragmentées
- Les lésions du cluster 2 sont des lésions plutôt moyennes et éclatées
- Les lésions du cluster 3 sont des lésions plutôt petites et compactes
- Les lésions du cluster 4 sont des lésions plutôt grosses et compactes

Pour illustrer la forme des lésions dans chacun des quatre clusters obtenus, nous sélectionnons les lésions les plus proches des centroïdes de chaque cluster. Nous obtenons les lésions L1, L2, L3 et L4 pour les clusters 1, 2, 3, et 4 respectivement. Les valeurs des descripteurs prises par ces lésions sont données au tableau A.2. Les lésions sélectionnées sont montrées à la figure A.4.

TABLE A.2 – Valeurs des descripteurs de forme prises par les quatre lésions représentantes de chaque cluster (L1, L2, L3 et L4) ainsi que la lésion "aberrante" (L0).

	CC	BE	log(V) en log(mm^3)
L0	35	23.536	4.305
L1	17	18.769	4.362
L2	11	50.497	3.562
L3	2	8.185	3.358
L4	2	7.906	4.435

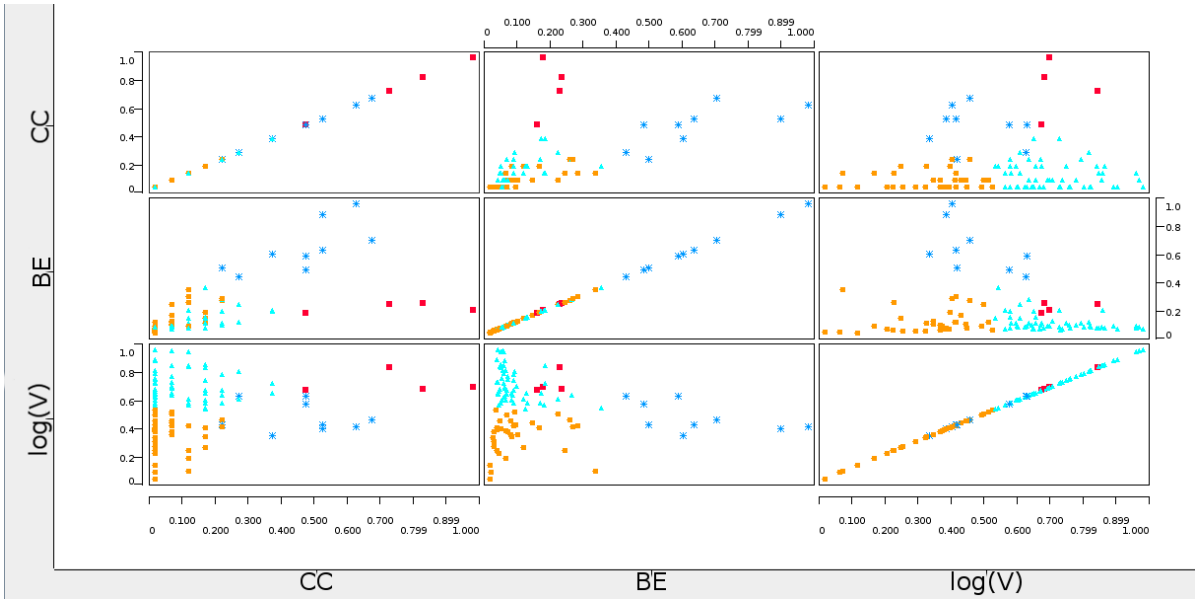


FIGURE A.3 – Nuage de points permettant de visualiser les valeurs des descripteurs de forme prises par chaque point de chaque cluster (cluster 1 en rouge, cluster 2 en bleu foncé, cluster 3 en orange et cluster 4 en cyan).

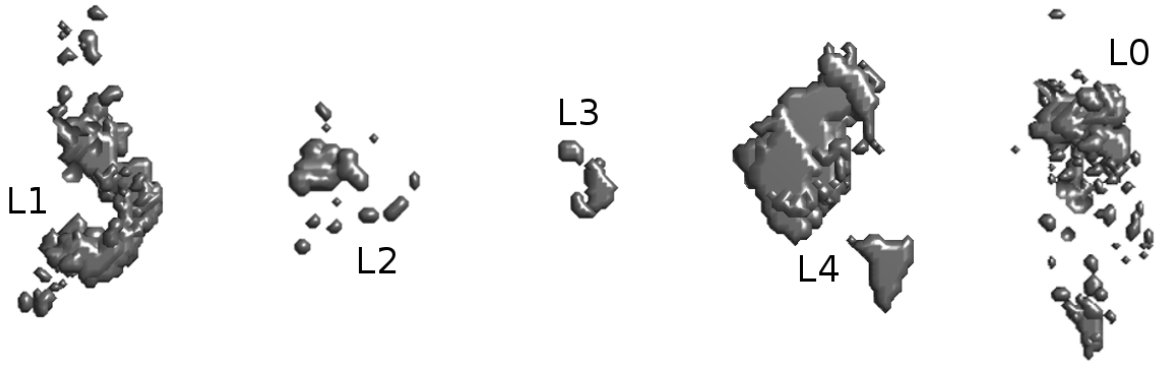


FIGURE A.4 – Visualisation 3D des quatre lésions représentantes de chaque cluster (L1, L2, L3 et L4) ainsi que de la lésion "aberrante" (L0). *Les lésions ne sont pas à la même échelle.*

ANNEXE B

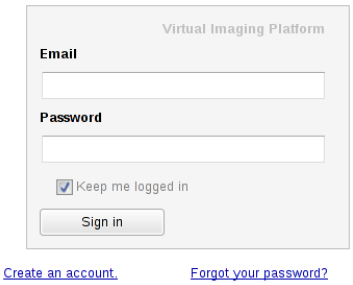
GUIDE D'UTILISATION DES PRODUCTIONS LOGICIELLES

Notre simulateur pour la validation d'algorithme de déconvolution proposé au chapitre II.1 ainsi que le nouvel algorithme de déconvolution globalement convergent proposé au chapitre II.4 ont été déployés sur la plateforme VIP (Virtual Imaging Platform) et leur utilisation est disponible en libre accès. Les codes QR donnés à la figure B.1 conduisent à une vidéo tutorielle pour l'utilisation de ces deux outils sous VIP. Dans la suite de cette annexe, nous donnons également des explications complémentaires à la vidéo tutorielle pour l'utilisation du simulateur [1].

FIGURE B.1 – Codes QR conduisant à une vidéo tutorielle d'utilisation sous VIP de notre simulateur pour la validation d'algorithme de déconvolution (à gauche) et de notre nouvel algorithme de déconvolution (à droite).

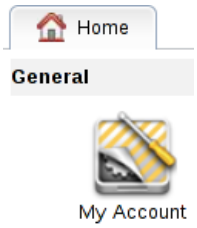
1. Ces vidéos sont disponibles aux adresses suivantes :
http ://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/player/HtmlVideoPlayer.html ?idMedia=6981144&typeMedia=false pour l'algorithme de déconvolution et
http ://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/player/HtmlVideoPlayer.html ?idMedia=6981148&typeMedia=false pour le simulateur.

B.1 Comment accéder au simulateur sous VIP ?



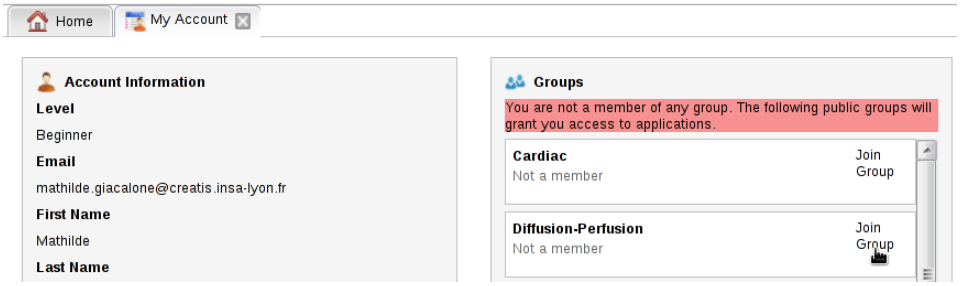
i) Allez à l'adresse http ://vip.creatis.insa-lyon.fr/

ii) Identifiez-vous (créez un compte si vous êtes nouveau sous VIP).

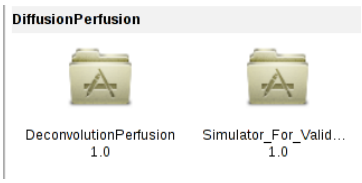


iii) Une fois dans votre page d'accueil sous VIP, cliquez sur le bouton "My Account". Ceci ouvrira un onglet 'My Account' qui vous permettra de modifier les paramètres de votre compte.

iv) Joignez le groupe "Diffusion-Perfusion"



v) Fermez l'onglet 'My Account' et rafraîchissez votre page d'accueil : une section DiffusionPerfusion devrait apparaître sur votre page d'accueil.



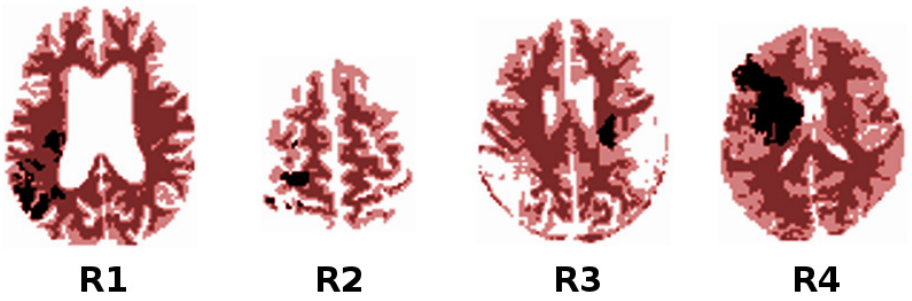
vi) Cliquez sur le bouton 'Simulator_For_Validation_Of_Deconvolution_Algorithms' pour accéder à notre simulateur.

B.2 Paramètres d'entrée du simulateur

B.2.1 Modèle de forme

Description – Le modèle de forme est une image 2D ou 3D des labels des différentes classes tissulaires (un label par classe tissulaire). Le modèle de forme doit être donné au format nifti et ses dimensions doivent être dans l'ordre XYZ. Si votre modèle de forme possède une classe de type 'voxel de fond', cette classe doit prendre un label égal à zéro. Les valeurs des labels doivent former une série d'entiers consécutifs qui commence à 0 (si vos simulations contiennent des voxels de fond) ou 1 (si vos simulations ne contiennent pas de voxel de fond) et augmente par incrément de 1. Par exemple, si vous souhaitez simuler 4 classes tissulaires, vos labels pour le modèle de forme devraient être 0, 1, 2 et 3 si vos classes tissulaires comportent une classe de type voxel de fond alors qu'ils devraient être 1, 2, 3 et 4 si vos classes tissulaires ne comportent pas de classe de type voxel de fond. Les voxels de fond sont ignorés lors du calcul de l'écart-type du bruit nécessaire pour assurer le rapport signal sur bruit cible dans la région d'intérêt constituée des classes tissulaires de labels non-nuls.

Exemples disponibles sous VIP – Quatre modèles de forme 2D sont donnés en exemple sous VIP. Ces modèles contiennent quatre classes tissulaires de label 0 pour les voxels de fond, 1 pour les tissus gris sains (montrés ci-dessous en rouge clair), 2 pour les tissus blancs sains (montrés ci-dessous en rouge foncé) et 3 pour la lésion ischémique en diffusion (montrée ci-dessous en noir).



Ces quatre modèles de forme correspondent aux modèles de forme sélectionnés dans le chapitre II.3 pour représenter la variabilité de forme pouvant être observée sur les cohortes de patients.

B.2.2 Fichier des paramètres de simulation

Description – Les paramètres de simulation suivants devraient tous être donnés dans un unique fichier texte :

⇒ Pour la simulation des réponses impulsionnelles (étape 1 du simulateur) :

— muCBF : valeur moyenne pour le flux cérébral sanguin (mL/g/s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)

— sigmaCBF : écart-type pour le flux cérébral sanguin (mL/g/s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— lbCBF : borne inférieure pour le flux cérébral sanguin (mL/g/s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— ubCBF : borne supérieure pour le flux cérébral sanguin (mL/g/s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— muMTT : valeur moyenne pour le temps de transit moyen (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— sigmaMTT : écart-type pour le temps de transit moyen (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— lbMTT : borne inférieure pour le temps de transit moyen (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— ubMTT : borne supérieure pour le temps de transit moyen (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— muTMAX : valeur moyenne pour le temps au maximum (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— sigmaTMAX : écart-type pour le temps au maximum (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— lbTMAX : borne inférieure pour le temps au maximum (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— ubTMAX : borne supérieure pour le temps au maximum (s) pour chaque classe tissulaire (les valeurs pour chaque classe doivent être séparées par une tabulation)
— IRFmodel : modèle de micro-circulation pour la réponse impulsionnelle. Modèles disponibles :
  → BoxShaped (modèle porte)
  → Triangle (modèle triangulaire)
  → Exponential (modèle mono-exponentiel)

⇒ Pour la simulation de la fonction d'entrée artérielle (étape 2 du simulateur) :
— AIFymax : amplitude du maximum de la fonction d'entrée artérielle > 0 (mM)
— AIFtmax : position du maximum de la fonction d'entrée artérielle > 0 (s)
— AIFbat : délai d'arrivée du bolus pour la fonction d'entrée artérielle ≥ 0 (s)
— AIFalpha : paramètre de forme pour la fonction d'entrée artérielle > 0 (sans unité)

⇒ Pour la simulation des courbes de concentration en agent de contraste (étape 3 du simulateur) :
— T : durée de l'acquisition (s) (devrait être un multiple de dt)
— dt : période temporelle d'échantillonnage (s)
— S0 : valeur en intensité de référence avant arrivée du bolus d'agent de contraste (unité arbitraire)
— TE : temps d'écho (s)

— trgtdrop : chute de signal maximale au niveau du signal IRM moyen dans les tissus avec des classes tissulaires de labels non-nuls(%)
— SNR : rapport signal sur bruit (dB) (plusieurs valeurs peuvent être données, séparées par une tabulation)

Dans le fichier texte des paramètres de simulation, il devrait y avoir une ligne par paramètre et chaque ligne devrait contenir le nom du paramètre suivi d'une tabulation puis la(les) valeur(s) du paramètre. Pour muCBF, sigmaCBF, lbCBF, ubCBF, muMTT, sigmaMTT, lbMTT, ubMTT, muTMAX, sigmaTMAX, lbTMAX et ubTMAX, où il y a une valeur de paramètre par classe tissulaire, les valeurs du paramètre pour chaque classe tissulaire devraient être données dans l'ordre des labels associés aux classes tissulaires et séparées par une tabulation.

Exemples disponibles sous VIP – Un fichier de paramètres de simulation est disponible pour exemple sous VIP (SimulationParameters000.txt). Les paramètres qu'il contient correspondent aux paramètres utilisés dans le chapitre II.3.

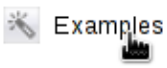
```
muCBF         0         60/100/60         25/100/60         10/100/60
sigmaCBF         0         9/100/60         2.1/100/60         4.3/100/60
lbCBF         0         0         0         0
ubCBF         0         200/100/60         200/100/60         200/100/60
muMTT         0         4         4.8         10
sigmaMTT         0         2.2         3.2         5
lbMTT         0         0         0         0
ubMTT         0         25         25         25
muTMAX         0         0         0         0
sigmaTMAX         0         0         0         0
lbTMAX         0         0         0         0
ubTMAX         0         0         0         0
IRFmodel         Exponential
AIFymax         0.6124
AIFtmax         4.5
AIFalpha         3
AIFbat         3
T         56
dt         1
S0         200
TE         50*10^(-3)
trgtdrop         40
SNR         40
```

B.3 Sorties du simulateur

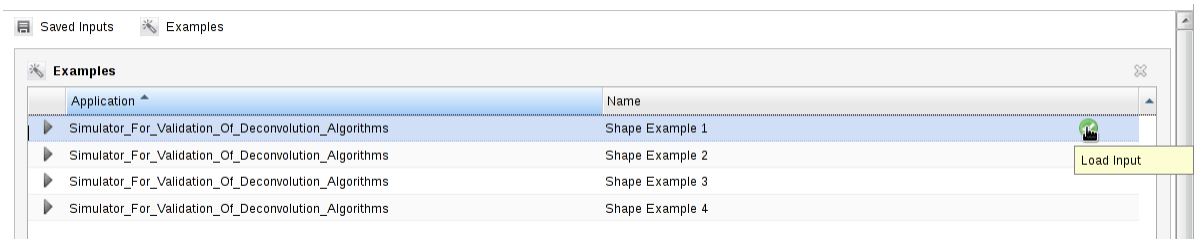
Le simulateur produit, dans le dossier 'results-directory' sélectionné par l'utilisateur, les sorties suivantes :

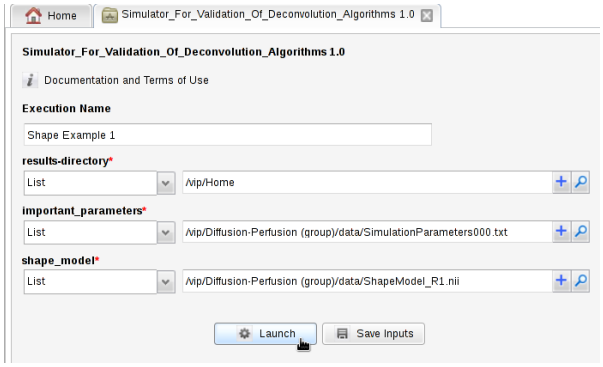
— trueImpulseResponseFunctionImage.nii : Image des vraies réponses impulsionnelles au format nifti.
— trueCBFmap.nii : Carte du vrai flux cérébral sanguin au format nifti.
— trueCBVmap.nii : Carte du vrai volume cérébral sanguin au format nifti.
— trueMTTmap.nii : Carte du vrai temps de transit moyen au format nifti.
— trueTMAXmap.nii : Carte du vrai temps au maximum au format nifti.
— trueAIF.txt : Vraie fonction d'entrée artérielle enregistrée dans un fichier texte (une ligne par point temporel).
— estimatedAIF.txt : Fonction d'entrée artérielle avec erreurs d'estimation enregistrée dans un fichier texte (une ligne par point temporel).
— trueConcentrationImage.nii : Image des vraies courbes de concentration en agent de contraste (non-bruitées) au format nifti.
— measuredConcentrationImage<snr>dB.nii : Image des courbes de concentration en agent de contraste bruitées (avec un bruit de snr dB) au format nifti.

B.4 Comment charger et lancer un exemple sous VIP



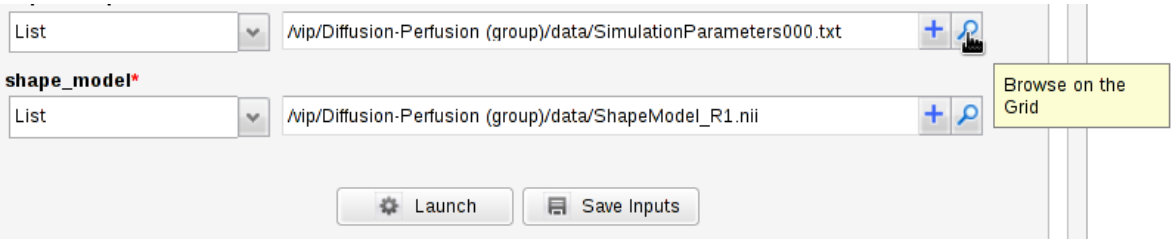
Afin de charger directement un exemple pour le simulateur, cliquez sur le bouton 'Examples' sur le panneau de droite, puis chargez un des quatre exemples proposés en cliquant sur le bouton vert de validation.



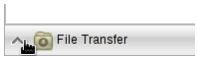


Lancez ensuite la simulation en cliquant sur le bouton ‘Launch’.

Si vous souhaitez lancer vos propres simulations (avec votre propre modèle de forme ou vos propres paramètres de simulation), vous pouvez modifier les différentes entrées du simulateur en cliquant sur le bouton en forme de loupe (bouton ‘browse’) et en sélectionnant vos propres entrées à partir des fichiers sur votre dossier personnel VIP. Afin de faire ceci, vous devez en premier lieu déposer vos données dans votre dossier personnel sur la plateforme (vos données restent privées). Afin de vous aider à créer vos propres entrées, vous pouvez également télécharger sur votre ordinateur nos exemples (ex : SimulationParameters000.txt), les modifier à votre convenance puis déposer les nouveaux fichiers sur la plateforme.



B.5 Comment déposer/télécharger des données sous VIP

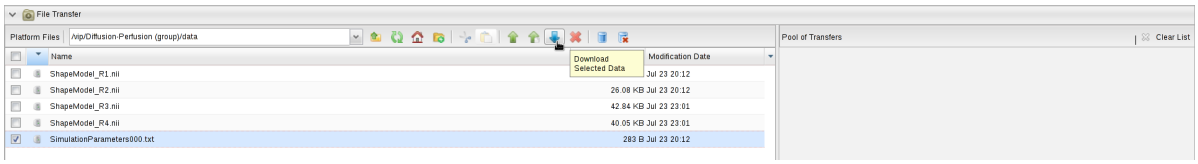


Dans votre page d’accueil, en tout bas de page, sur la gauche, cliquez sur la flèche du bouton ‘File Transfer’.

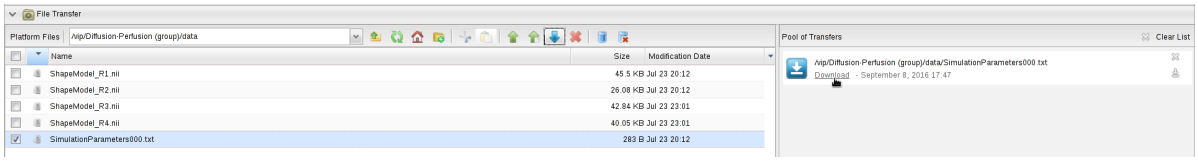
Ceci ouvre vos dossiers VIP. Sur VIP, vous avez accès aux données partagées par les différents groupes que vous avez joints (ex : joindre le groupe Diffusion-Perfusion vous a donné accès au dossier partagé de ce groupe) mais aussi à un dossier personnel qui est privé et sur lequel vous pouvez déposer vos propres données. C’est dans ce dossier que vous pouvez sauvegarder les résultats de vos simulations par exemple.

B.5.1 Télécharger des données à partir de VIP

Afin de télécharger des données à partir de VIP, vous devez sélectionner les données que vous souhaitez télécharger (en cliquant sur la case à gauche de la donnée) puis cliquer sur le bouton de téléchargement (flèche bleue orientée vers le bas).

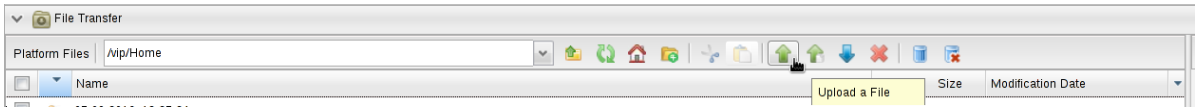


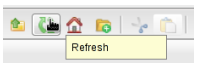
Les données vont alors être préparées pour le téléchargement. Une fois les données prêtes, un lien pour le téléchargement apparaîtra dans le panneau de droite dénommé 'Pool of Transfers'. Cliquez sur le lien de téléchargement pour télécharger les données sur votre ordinateur.



B.5.2 Déposer des données sur VIP

Afin de déposer des données sur la plateforme, allez dans le dossier où vous souhaitez déposer vos données puis cliquez sur le bouton de chargement (flèche verte orientée vers le haut).





Utilisez le bouton de rafraîchissement (signe de reclyclage vert) pour voir apparaître vos données dans le dossier VIP.