



Université de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UFR Sciences Exactes et Naturelles

Ecole Doctorale Sciences, Technologies, Santé

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Reims Champagne-Ardenne

Discipline : Traitement du signal et des images

par

Yu GUO

le 5 avril 2011

Représentations parcimonieuses pour la séparation des signaux : quantification en IRM spectroscopique pour l'étude du métabolisme

Directrice de thèse : Professeur Su RUAN

Jury :

M.	D. BRIE	Professeur,	Univ. Henri Poincaré de Nancy/Rapporteur
M.	P. SIARRY	Professeur,	Univ. Paris-Est Créteil/Rapporteur
M.	J. DUCHENE	Professeur,	Univ. de Technologie de Troyes/Examinateur
M.	P. WALKER	MCU-PH,	Univ. de Bourgogne/Examinateur
M.	J. LANDRE	MCF,	Univ. de Reims Champagne-Ardenne/Co-encadrant
Mme	S. RUAN	Professeur,	Univ. de Rouen/Directrice

° attribué par la bibliothèque

|| R | E | I | | | | |

*A mes parents*

## Remerciements

Je remercie tout d'abord le conseil des bourses en Chine (*chinese scholarship council*) qui a soutenu ce travail de recherche dans le cadre du projet intitulé « bourse gouvernementale pour l'édification de l'université de haut niveau ».

Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans l'aide de nombreuses personnes. Je tiens à remercier en premier lieu ma directrice de thèse Madame Su Ruan, Professeur à l'Université de Rouen, qui m'a accueillie à l'université de Reims Champagne-Ardenne pour débiter mes travaux de thèse. Elle a toujours été là pour diriger mes recherches et discuter avec moi des interrogations qui pouvaient se présenter. Malgré son poste à l'université de Rouen, elle est toujours à mon écoute et me guide jusqu'à la soutenance.

Je remercie ensuite mon co-encadrant de thèse Monsieur Jérôme Landré, Maître de Conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne, qui a su me conseiller, m'aider en français et qui a suivi de plus près la fin de ma thèse, afin de suppléer au mieux à l'éloignement géographique de Su.

Je tiens également à remercier les membres du laboratoire CReSTIC de l'IUT de Troyes et plus particulièrement Monsieur Stéphane Lebonvallet et Monsieur Frédéric Morain-Nicolier pour leur gentillesse.

Je remercie Monsieur Jean-Marc Constans du CHU de Caen et Monsieur Paul Walker du CHU de Dijon, Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers, qui m'ont fourni les données d'examens IRM et SRM et qui m'ont apporté leur expérience d'analyse et d'interprétation de ces données.

Je suis reconnaissante à Monsieur Patrick Siarry, Professeur à l'université Paris-Est Créteil et Directeur de l'équipe Traitement de l'Image et du Signal du laboratoire LiSSi, et à Monsieur David Brie, Professeur à l'université Henri Poincaré de Nancy, qui ont accepté d'être rapporteurs de mon manuscrit de thèse.

Enfin, je remercie Monsieur Jacques Duchêne, Professeur à l'Université de Technologie de Troyes et Directeur de l'institut Charles Delaunay, ainsi que Monsieur Paul Walker, qui m'ont fait l'honneur de participer à mon jury.

## Résumé

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique d'analyse non invasive des informations biochimiques des tissus du corps humain. L'un des éléments essentiels des examens SRM in vivo est la quantification des données SRM, qui consiste à retrouver les amplitudes ou surfaces des pics de chacun des métabolites en présence. Toutefois, cette tâche est encore difficile en raison du recouvrement important entre les différents pics, de la présence d'un bruit de fond qui chevauche tous les pics et du faible rapport signal sur bruit des spectres observés.

Dans cette thèse, nous proposons deux nouvelles méthodes de quantification SRM dans le domaine fréquentiel. A partir d'un dictionnaire construit selon des connaissances a priori sur le modèle mathématique des pics des métabolites, nos deux méthodes estiment correctement les pics d'intérêt, en utilisant les représentations parcimonieuses des signaux. Les expériences de simulation menées montrent les excellents résultats de nos méthodes par rapport à l'état de l'art actuel. De plus, les quantifications de spectres SRM in vivo du cerveau pour le suivi au cours du temps de tumeurs sur des patients, ainsi que de spectres SRM in vivo de la prostate, démontrent la pertinence de nos méthodes.

Dans cette thèse, nous avons également étudié la fusion des signaux SRM et des images IRM (imagerie par résonance magnétique). Les spectres SRM délivrent des informations biochimiques sur les tissus humains, tandis que les images IRM donnent des informations anatomiques. Quelques publications ont démontré récemment que la combinaison des deux informations SRM et IRM peuvent améliorer de façon critique la détection des cancers de la prostate. Dans ce contexte, nous avons proposé d'utiliser une technique de fusion d'informations floues de données SRM et IRM, afin d'automatiser la localisation de tissus cancéreux de la prostate. Dans cette étude préliminaire, nous avons montré les résultats encourageants obtenus par notre technique.

Mots-clés : quantification SRM, représentation parcimonieuse, FOCal Underdetermined System Solver (FOCUSS), fusion d'information de données SRM et IRM, fusion floue.

# Abstract

MRS (magnetic resonance spectroscopy) has proved to be an important non invasive technique for analyzing biochemical information about the tissues of the human body. One of the essential elements of an in vivo MRS examination is the quantification of MRS data, which concerns the calculation of the amplitude or areas of the spectral peaks of individual metabolites. However, it is a challenging problem, because of the strongly overlapping metabolites peaks, the presence of a broad background (baseline) which overlaps the metabolites peaks, and the low signal to noise ratio.

In this thesis, we have proposed two new MRS quantification methods in the frequency domain. The proposed methods achieved the accurate estimations of the spectral peaks of interest by finding their sparse representations with respect to a dictionary constructed based on their mathematical models and some a priori knowledge about these model parameters. Simulation experiments show the superiority of the proposed methods for MRS quantifications, compared with other methods. Moreover, the quantifications of in vivo brain MR spectra from tumor patients in different stages of progression, as well as in vivo prostate MR spectra, demonstrate the effectiveness of the proposed methods.

Another research in this thesis is the fusion of information about MRS spectra and MRI (magnetic resonance imaging) images. MRS spectra provide biochemical information about human tissues while MRI images provide anatomical information. Some clinical researches in the literature have shown that the combination of the information of MRS spectra and MRI images can ameliorate significantly the detection of prostate tumors. In this context, we proposed a technique using fuzzy information fusion of MRS data and MRI data for the automatic localization of the cancerous tissues of the prostate. As a preliminary research, we have shown the encouraging results obtained with the proposed technique.

Keywords: MRS quantification, sparse representation, FOCal Underdetermined System Solver (FOCUSS), information fusion of MRS data and MRI data, fuzzy fusion.

# Table des matières

Introduction .....	8
Chapitre 1 Introduction à la spectroscopie par RMN.....	13
1.1 Principe de la SRM .....	13
1.2 Techniques de localisation de la SRM in vivo.....	15
1.2.1 Technique simple volume .....	16
1.2.2 L'imagerie spectroscopique en multivoxels .....	17
1.3 Signaux SRM .....	19
1.3.1 Modèle mathématique.....	19
1.3.2 Description des caractéristiques.....	20
1.3.3 Quantification des données SRM .....	21
1.4 Applications cliniques de la SRM.....	22
1.4.1 SRM du proton (1H).....	23
1.4.2 SRM du phosphore 31 (31P) .....	26
1.5 Conclusion.....	27
Chapitre 2 Quantifications SRM : état de l'art.....	28
2.1 Modélisation des signaux SRM.....	28
2.1.1 Modèles des signaux métaboliques.....	29
2.1.2 <i>Baseline</i> .....	32
2.2 Estimation des paramètres du modèle.....	33
2.2.1 Méthodes d'optimisation .....	33
2.2.2 Méthodes de sous-espaces .....	36
2.3 Méthodes d'estimation de la <i>baseline</i> .....	39
2.3.1 Prétraitement.....	40
2.3.2 Utilisation des modèles.....	40
2.4. Conclusion.....	41
Chapitre 3 Séparation des signaux utilisant les représentations parcimonieuses.....	42
3.1 Introduction aux représentations parcimonieuses .....	42
3.1.1 Construction de dictionnaire .....	44

3.1.2 Algorithmes de décomposition parcimonieuse.....	45
3.2 Méthode de séparation des spectres SRM.....	51
3.2.1 Construction du dictionnaire.....	51
3.2.2 Estimation des résonances à l'aide du dictionnaire construit.....	53
3.2.3 Décompositions parcimonieuses des spectres SRM.....	54
3.3 Expérimentations sur des données simulées .....	56
3.3.1 Comparaison de différents algorithmes de décomposition parcimonieuse .....	56
3.3.2 Analyse de l'algorithme FOCUSS non négatif.....	58
3.3.3 Séparation des spectres SRM simulés .....	61
3.4 Conclusion.....	70
Chapitre 4 Méthodes de quantification SRM.....	71
4.1 Problèmes sous-jacents .....	71
4.2 Méthodes .....	72
4.2.1 Méthode utilisant les représentations parcimonieuses.....	73
4.2.2 Méthode utilisant les représentations parcimonieuses et le filtre linéaire .....	75
4.3 Evaluations et résultats.....	76
4.3.1 Quantifications des spectres SRM 1H simulés du cerveau humain.....	77
4.3.2 Quantifications des spectres SRM 31P simulés du cerveau humain .....	86
4.3.3 Quantifications des spectres SRM 1H simulés de la prostate.....	92
4.3.4 Comparaison des trois méthodes proposées .....	96
4.4 Quantification des données SRM réelles .....	96
4.4.1 Quantification SRM au cours du temps pour le suivi de tumeurs du cerveau.....	96
4.4.2 Quantification des données SRM réelles de la prostate.....	98
4.5 Fusion de données SRM et IRM : études préliminaires.....	101
4.5.1 Introduction.....	101
4.5.2 Méthode .....	102
4.5.3 Résultats expérimentaux et analyses.....	106
4.6 Conclusion.....	109
Conclusion.....	111
Liste des publications de Y. GUO.....	116
Références bibliographiques .....	118

# **Introduction**

L'imagerie médicale est un outil de plus en plus utilisé par les médecins pour la prévention, la détection et le suivi thérapeutique de nombreuses maladies. Avec le développement des nouvelles techniques d'imagerie multi-modalité, on peut envisager une découverte des lésions de plus en plus précoce et de plus en plus précise. Ainsi, les besoins en traitement des données issues des examens d'imagerie médicale augmentent chaque jour.

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est l'une des techniques d'imagerie les plus utilisées à la fois sur le plan clinique et sur celui de la recherche. Elle permet d'acquérir des images de nature très différente : IRM anatomique, IRM fonctionnelle, IRM angiographique, IRM spectroscopique, etc. La SRM (Spectroscopie par Résonance Magnétique) est la seule technique, à ce jour, permettant l'analyse du métabolisme du cerveau, de la prostate ou du cœur de façon non invasive et sans traceur radioactif. Il est aujourd'hui possible, à partir d'un seul examen, d'acquérir à la fois des signaux SRM, qui donnent des informations métaboliques, et des images IRM anatomique, qui donnent des informations anatomiques sur les tissus du patient. Le médecin peut donc utiliser les signaux et les images issus des examens médicaux pour la détection et le suivi thérapeutique de maladies. Des techniques de traitement et d'analyse de signaux et d'images sont nécessaires pour assister le médecin dans l'analyse qualitative et quantitative de ces données et faciliter leur interprétation.

La quantification SRM consiste à calculer les amplitudes ou les surfaces des pics de métabolites individuels, fournissant ainsi les quantités biochimiques (concentration, pH) des métabolites d'intérêt des tissus étudiés. Les difficultés de la quantification résident dans la séparation des résonances. En effet, les signaux SRM se composent généralement des résonances d'une dizaine, voire d'une vingtaine, de métabolites d'intérêt qui se chevauchent fortement, mais ils sont aussi perturbés par une composante de base de fond importante (la *baseline*) en provenance principalement des macromolécules et des lipides, et par du bruit. C'est donc une tâche difficile de quantifier précisément les résonances des métabolites individuels, surtout si on ajoute les problèmes dus : à la limite du système d'acquisition de signaux, qui présente un seul spectre acquis par élément de volume (voxel), au peu de connaissances a priori disponibles sur la *baseline* et au rapport signal sur bruit faible.

Les techniques de localisation automatique des lésions des tissus sur les images sont également intéressantes pour assister le médecin dans la pratique. La plupart de ces techniques sont développées à partir des données de l'IRM anatomique. Peu de travaux ont été publiés sur la fusion de données de la SRM et de l'IRM anatomique. Cependant, des recherches ont montré que la combinaison des données de la SRM et des données de l'IRM

peut conduire à une meilleure détection des tumeurs, notamment pour les lésions de la prostate.

Cette thèse s'inscrit dans le contexte du traitement du signal et des images pour la quantification SRM et la détection des lésions par la fusion des données de l'IRM anatomique et de la SRM. Comme nous travaillons dans le domaine de l'imagerie médicale, certaines connaissances a priori peuvent être utilisées. Nous avons étudié l'intégration des connaissances a priori de manière pertinente pour améliorer les méthodes de traitement du signal et des images. Plusieurs méthodes basées sur la représentation parcimonieuse, qui est un outil récent en traitement du signal et des images, ont été proposées dans ce manuscrit pour la quantification SRM dans le domaine fréquentiel. Nous avons également étudié la fusion de données de la SRM et de l'IRM anatomique pour la localisation automatique des tissus cancéreux de la prostate. Notre démarche de recherche s'est appuyée sur l'élaboration et le test sur des données simulées et réelles de plusieurs méthodes, qui ont été comparées à l'état de l'art actuel de la discipline. Les résultats obtenus sont prometteurs et confirmés par des experts. Une étude préliminaire sur la fusion des données IRM et SRM annonce de nouvelles avancées dans la localisation automatique des lésions de la prostate.

Ces travaux ont été réalisés dans l'équipe traitement d'images du groupe Signal, Image, Connaissance (SIC) du Centre de Recherche en Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication (CReSTIC) de l'université de Reims Champagne-Ardenne, sur le site de l'Institut Universitaire de Technologie (IUT) de Troyes. L'équipe de Troyes possède une grande expérience du domaine de l'imagerie médicale depuis de nombreuses années, notamment en segmentation d'images pour la détection de tumeurs du cerveau en imagerie IRM et en détection de tumeurs en imagerie PET/SCAN. Ce travail sur les spectres SRM constitue un nouveau champ de recherche pour l'équipe. Les spectres SRM apportent des informations supplémentaires à l'IRM et la fusion des données SRM et IRM, développée dans ce travail, ouvre la voie à de nouvelles investigations.

Les principales contributions de cette thèse portent sur les thèmes suivants :

– Tout d'abord, une méthode originale d'estimation des résonances d'intérêt du spectre SRM utilisant les représentations parcimonieuses a été proposée. Les connaissances a priori des résonances à estimer sont intégrées lors de la construction du dictionnaire, ce qui permet de lutter contre le chevauchement et le bruit. Les performances de cette approche montrent la robustesse de notre méthode.

– Nous avons ensuite développé deux nouvelles méthodes pour estimer, dans le domaine fréquentiel, les résonances d'intérêt à partir d'un spectre SRM fortement perturbé par

la *baseline*. Nous avons proposé deux manières de traiter la *baseline* : la filtrer ou la considérer comme un signal afin de l'éliminer. A travers l'étude de validation, nous montrons que ces deux méthodes possèdent de meilleures performances que les méthodes proposées récemment dans la littérature.

– Nous avons enfin étudié la fusion de données SRM et IRM pour localiser les tissus cancéreux dans la prostate. Une technique utilisant la fusion d'informations floues est proposée et des résultats préliminaires encourageants sont présentés.

Le manuscrit est organisé de la manière suivante : le chapitre 1 présente l'introduction de la SRM. Tout d'abord, nous décrivons le principe de la SRM, ainsi que les deux techniques de localisation en SRM in vivo : la technique simple volume et l'imagerie spectroscopique en multivoxels. Le modèle mathématique, les caractéristiques des signaux SRM, ainsi que les difficultés de quantification rencontrées, sont également décrits. A la fin de ce chapitre, quelques applications cliniques de la SRM sont également présentées.

Le chapitre 2 est un court état de l'art sur les méthodes de quantification SRM dans la littérature. Les résonances d'intérêt d'un signal SRM peuvent être modélisées par des fonctions mathématiques, telles que des fonctions gaussiennes et lorentziennes. En conséquence, les méthodes de quantification SRM proposées dans la littérature estiment les paramètres du modèle des signaux SRM. Nous décrivons principalement deux types de méthodes utilisées souvent dans ce domaine : les méthodes basées sur la théorie d'optimisation non linéaire et les méthodes de sous-espaces, qui ne tiennent pas compte de la présence de la *baseline* dans le spectre SRM. Ainsi, les méthodes d'estimation de la *baseline*, qui constituent une partie importante de la stratégie de quantification SRM, sont également abordées dans ce chapitre.

Au chapitre 3, les fondements mathématiques des représentations parcimonieuses sont exposés. Les enjeux de la représentation parcimonieuse sont la construction de dictionnaires adaptés et les décompositions parcimonieuses des signaux sur ces dictionnaires. Nos études sur la représentation parcimonieuse se focalisent sur l'estimation des résonances d'intérêt dans un spectre SRM sans prendre en compte la *baseline*. Etant donné le modèle mathématique des résonances, nous construisons le dictionnaire en utilisant des fonctions gaussiennes et lorentziennes. L'algorithme FOCUSS non négatif est proposé pour trouver les représentations parcimonieuses des résonances. Des simulations d'expériences pour évaluer cette méthode sont présentées à la fin de ce chapitre.

Dans le chapitre 4, nous exposons deux nouvelles méthodes, qui prennent en compte la *baseline*, pour estimer les résonances d'intérêt du spectre SRM in vivo. Dans l'une des

méthodes, des fonctions de base supplémentaires permettant de représenter la *baseline* sont ajoutées dans le dictionnaire construit par la méthode présentée au chapitre 3, et l'algorithme FOCUSS non négatif est adapté pour estimer les représentations parcimonieuses des résonances et de la *baseline*. Dans l'autre méthode, un filtrage linéaire est utilisé pour enlever la *baseline*. Cependant, à cause du chevauchement entre le spectre d'intérêt et la *baseline*, une partie du spectre d'intérêt est également enlevée. En utilisant le même filtrage pour traiter le dictionnaire représentant le spectre d'intérêt, nous pouvons finalement retrouver la partie perdue du spectre d'intérêt et atteindre des estimations satisfaisantes des résonances et de la *baseline*. Dans ce chapitre, nous présentons également nos études préliminaires sur la fusion de données SRM et IRM : la méthode de localisation de tumeurs de la prostate par la fusion d'informations floues.

Le manuscrit se termine par un résumé des principales contributions de la thèse et présente des perspectives pour améliorer et continuer ce travail.

# Chapitre 1 Introduction à la spectroscopie par RMN

---

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est l'étude des propriétés magnétiques (et énergétiques) des noyaux. Purcell, Torrey et Pound [PTP46] au MIT, à Cambridge et Bloch, Hansen et Packard [BHP46] à l'Université Stanford, ont indépendamment découvert la RMN en 1946. A ce stade, la RMN est purement une expérience pour les physiciens permettant de déterminer les moments magnétiques des noyaux nucléaires. En 1950, Proctor et Yu [PY50] et Dickinson [Dic50] ont indépendamment découvert que les noyaux au sein de la même molécule absorbent l'énergie à différentes résonances. Après cette découverte, la RMN pouvait se développer dans l'une des formes les plus polyvalentes de la spectroscopie. Elle est utilisée par exemple pour déterminer ou vérifier des structures chimiques, pour de l'analyse quantitative ou pour contrôler rapidement des réactions chimiques intermédiaires.

Grâce à sa faible absorption d'énergie, la RMN est considérée comme une technique non invasive et non destructive, idéale pour les mesures *in vivo*. Dans le début des années 1970, les premières expériences de la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) sur les tissus vivants intacts ont été signalées [RM73]. Vers la même époque où les rapports sur la spectroscopie RMN *in vivo* sont apparus, Lauterbur [Lau73], Mansfield et Grannell [MG73] ont écrit les premiers rapports d'une application principale de la RMN moderne : l'imagerie par RMN (IRM). Aujourd'hui, l'IRM et la SRM sont devenues des outils diagnostiques reconnus. L'IRM permet l'observation très précise et très contrastée, en 2D ou en 3D, de différents tissus, notamment de tumeurs. Elle est donc venue compléter l'arsenal des techniques d'imagerie médicale, avec pour principal avantage d'être inoffensive (pas d'irradiation). Quant à la SRM, elle permet la visualisation des processus moléculaires des tissus et organes et fournit directement des informations biochimiques.

## 1.1 Principe de la SRM

Le phénomène de RMN exploite une propriété particulière des particules quantiques que l'on appelle le spin. L'effet de spin de particule est similaire à celui d'un moment magnétique. Le spin du noyau d'un atome ou spin nucléaire dépend de son nombre de protons et de neutrons : les atomes dont les noyaux sont composés d'un nombre pair de protons et de neutrons possèdent un spin nul. Le moment cinétique de spin d'un noyau avec le nombre quantique de spin  $S$  (et donc le moment magnétique également) peut être dans  $2S + 1$  états quantiques (les états propres) différents. Lorsqu'il est placé dans un champ magnétique, il y a

une levée de dégénérescence, c'est-à-dire une séparation en plusieurs niveaux d'énergie. La différence d'énergie entre niveaux d'énergies adjacents est proportionnelle au champ extérieur  $B_0$ . La RMN consiste à modifier le moment magnétique nucléaire, autrement dit à faire passer le noyau d'un niveau d'énergie à un autre en appliquant des champs magnétiques à l'échantillon que l'on veut étudier. La transition du niveau bas au niveau haut peut avoir lieu par absorption d'une radiation de fréquence  $\nu_0$  telle que  $\nu_0 = \gamma \times \frac{B_0}{2\pi}$ , où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique caractéristique de chaque noyau étudié. Lorsque la transition a lieu, on dit qu'il y a résonance du noyau. Après arrêt de l'impulsion radiofréquence (RF), les noyaux reviennent à leur état d'équilibre, en restituant l'énergie acquise durant l'excitation sous forme d'un signal ayant une fréquence spécifique. Son amplitude est maximale au départ et diminue rapidement en fonction du temps (voir la figure 1.1). Ce signal est appelé signal d'induction libre (FID : *Free Induction Decay*). L'amplitude du signal RMN enregistré à cette fréquence (ou la surface intégrée sous la raie de résonance) est proportionnelle au nombre de noyaux visibles présents dans l'échantillon.

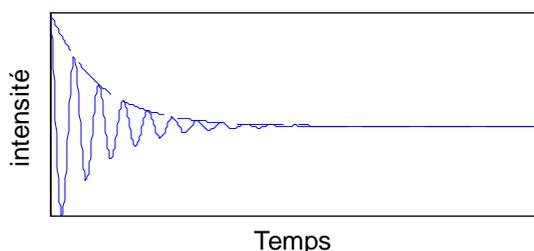


Fig. 1.1 Signal d'induction libre.

Cependant, l'environnement chimique des atomes qui sont reliés chimiquement aux molécules de l'échantillon influe aussi sur la fréquence de résonance de ceux-ci. Par exemple, pour l'hydrogène dans différents composés chimiques, la fréquence de résonance se déplace selon le groupement chimique dans lequel cet hydrogène est engagé. Les différences des fréquences de résonance d'un même type de noyau causées par l'environnement chimique des atomes s'appellent le déplacement chimique (*chemical shift*). Le déplacement chimique  $\delta$  n'a pas d'unité et est noté en ppm (parties par millions). Il est déterminé à l'aide de la relation suivante :

$$\delta = \frac{f - f_r}{f_r} \times 10^6,$$

où  $f$  est la fréquence de résonance de l'échantillon étudié et  $f_r$  est celle de la substance de référence.

Le phénomène de déplacement chimique est à l'origine du développement de la SRM. La technique de SRM représente des signaux de résonance émis par certains noyaux atomiques de l'échantillon. Elle permet donc d'identifier, en fonction de leur fréquence propre de résonance en réponse à une fréquence d'excitation particulière, des composés chimiques tels que les différents groupes atomiques d'une même molécule (exemple du CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> de la créatine) ou un même groupe atomique de molécules différentes (exemple du CH<sub>3</sub> des phospholipides, à 1,3 ppm, du N-Acetyl Aspartate (NAA) ou de la créatine) [Jea06]. Les principaux noyaux d'intérêt biologique sont essentiellement aujourd'hui l'hydrogène <sup>1</sup>H, le phosphore <sup>31</sup>P et le carbone <sup>13</sup>C, dont les fréquences de résonance dans un champ magnétique de 1 tesla (T) sont respectivement de 42,57MHz, 17,34MHz et 10,70MHz [Jea06].

L'IRM est basée sur le même principe que la SRM. Cependant, L'IRM est particulièrement réalisée à partir de la fréquence de résonance des protons de l'eau, qui est présente en plus grande quantité que tout autre élément du corps humain. La quantité d'eau varie d'un tissu à l'autre, mais aussi à l'intérieur d'un même tissu, selon son état physiologique, ce qui est utilisé pour établir une cartographie du corps humain et de ses pathologies. La SRM permet de visualiser les informations via les fréquences de résonance de certains noyaux d'autres métabolites, au lieu de l'eau. Ainsi est obtenue, non plus une localisation spatiale des tissus, comme c'est le cas en IRM, mais une image de l'environnement chimique de ces mêmes tissus.

## **1.2 Techniques de localisation de la SRM in vivo**

La restriction de la détection des signaux à une région d'intérêt bien définie est cruciale dans la SRM in vivo. Tout d'abord, la localisation spatiale est utilisée pour éliminer les signaux non désirés à l'extérieur du contour, tels que les signaux de lipides dans la SRM appliquée au cerveau. La localisation spatiale a encore beaucoup d'autres effets intéressants, en particulier dans la gestion des tissus et l'hétérogénéité du champ magnétique [Rob07].

Dans l'application clinique, les techniques de localisation principales sont les suivantes : la technique simple volume, où un volume d'échantillon unique est sélectionné et un spectre est obtenu à partir de ce volume, et la technique d'imagerie spectroscopique en multivoixels, où les spectres sont obtenus à partir de multiples voxels ou de multiples coupes. La technique simple volume donne des spectres avec un meilleur rapport signal/bruit et c'est une technique

plus robuste. L'inconvénient est qu'un seul spectre est obtenu. Le placement du volume d'intérêt devient critique et peut conduire à des erreurs d'interprétation, s'il n'est pas fait correctement. Avec la technique d'imagerie spectroscopique, une zone beaucoup plus vaste peut être couverte, en éliminant l'erreur d'échantillonnage dans une certaine mesure. Cependant, cela conduit à l'affaiblissement significatif du rapport signal/bruit et à une durée de balayage plus longue.

### 1.2.1 Technique simple volume

Dans la technique simple volume, les spectres sont acquis à partir d'un seul volume d'intérêt. La combinaison d'impulsions modulées de radiofréquences et sélectives en fréquence avec un gradient de champ magnétique affectera seulement l'aimantation nucléaire d'une simple coupe [MV90]. Si trois impulsions RF sont appliquées séquentiellement avec trois gradients, l'intersection des trois coupes définira un volume cuboïde localisé, comme le montre la figure 1.2. L'épaisseur de coupe et la taille du voxel peuvent être altérées par le changement de l'intensité du gradient, et la position spatiale sera déterminée par la fréquence exacte des impulsions RF [Jea06].

Deux des techniques les plus couramment utilisées pour la localisation actuellement sont les deux séquences suivantes : *STimulated Echo Acquisiton Mode* (STEAM) (acquisition par échos stimulés) [VMA89, MCW90] et *Point REsolved Spin echo Spectroscopy* (PRESS) (spectroscopie par spin écho capable de résoudre et de mesurer les signaux en un point) [Jun96]. Ces deux méthodes utilisent trois impulsions sélectives (en coupe) appliquées successivement, avec chaque impulsion associée à une orientation différente des gradients. Un signal d'écho localisé prend son origine dans un voxel commun aux trois coupes orthogonales. Une antenne de surface ou de volume peut être utilisée [Jea06]. Dans ces techniques, le spectre localisé est obtenu avec une seule acquisition, ce qui est particulièrement utile pour l'homogénéisation locale.

Dans la séquence STEAM (voir la figure 1.3 (a)), trois impulsions RF  $\pi/2$ , c'est-à-dire des excitations à  $90^\circ$ , sont utilisées, et un écho stimulé est acquis. Si toutes les impulsions sont parfaites, cet écho donne un maximum de signal ayant seulement la moitié de l'amplitude d'un spin écho équivalent (avec un volume de spins équivalent) [Jea06]. Dans la séquence STEAM, le temps entre les deux dernières impulsions  $\pi/2$  est appelé temps de mixage (TM). Pendant cette période, la magnétisation requise, dirigée le long de l'axe z, n'est donc pas perturbée ou déphasée par les gradients de champ magnétique et une séquence supplémentaire de déplacement chimique pour la suppression de l'eau peut être incluse dans la séquence

[EH95]. Pour la séquence PRESS (voir la figure 1.3 (b)), la première impulsion est une impulsion d'excitation  $\pi/2$ , qui est suivie par deux impulsions de refocalisation de  $180^\circ$  ; un signal de spin écho est donc acquis. STEAM est bien meilleure que PRESS par plus d'un facteur 10 pour la suppression de l'eau, mais PRESS a une atténuation plus basse pour les signaux de métabolites qui diffusent et est moins sensible au mouvement [MVV89].

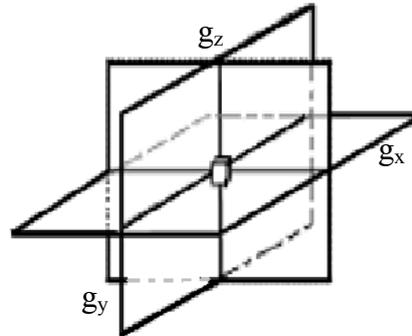


Fig. 1.2 La localisation spatiale est atteinte en recueillant les signaux de l'intersection de trois impulsions RF en tranche sélective, appliquées dans les directions orthogonales représentées ci-dessus.

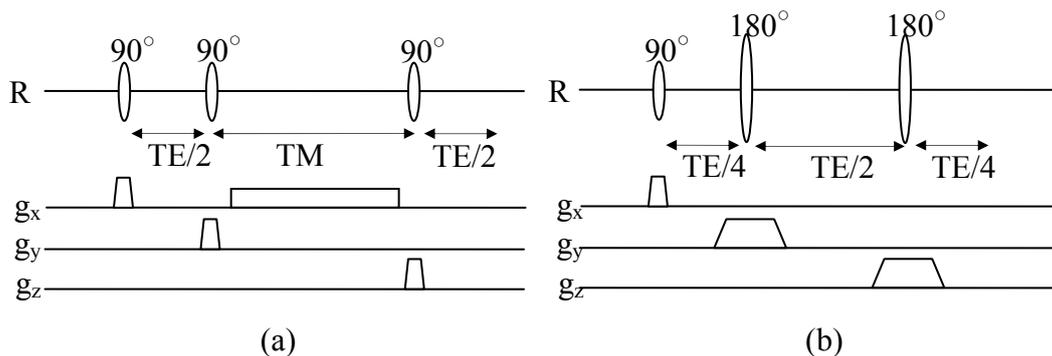


Fig. 1.3 Schéma des séquences les plus couramment utilisées. (a) Séquence STEAM ; (b) séquence PRESS.

### 1.2.2 L'imagerie spectroscopique en multivoixels

L'imagerie spectroscopique (IS) est encore nommée imagerie de déplacement chimique ou Imagerie Spectroscopique par Résonance Magnétique (ISRM) ou en anglais *Chemical Shift Imaging* (CSI) ou *Spectroscopic Imaging* (SI) ou encore *Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging* (MRSI).

Dans l'IS, une impulsion d'excitation est suivie par une courte impulsion de gradient qui produit une variation spatiale de la phase de l'aimantation (c'est la technique d'encodage de phase utilisée en IRM). Une impulsion RF (avec un temps de répétition noté TR de 1800 ms) peut donc être utilisée pour donner un écho de spin et les données sont collectées à partir

de séries d'expériences dans lesquelles le gradient est incrémenté d'une valeur maximum négative à une valeur équivalente positive [Jea06]. Dans une imagerie spectroscopique 1D, si  $n$  incréments de gradient sont utilisés, les données peuvent être reconstruites avec une transformée de Fourier 2D pour donner des spectres de  $n$  coupes sur la totalité de l'échantillon. Un ensemble complet de données 3D d'imagerie spectroscopique peut être obtenu par incrémentation de trois gradients d'encodage orthogonaux à travers un total de  $l \times m \times n$  expériences, et une transformée de Fourier 4D (pour trois dimensions spatiales et une dimension fréquentielle) qui donnera un ensemble de spectres d'un réseau 3D de voxels. Dans les études cliniques, l'imagerie spectroscopique est souvent restreinte à 1D ou 2D, plus rarement aux multicoupes et encore beaucoup plus rarement au 3D. La figure 1.4 montre des données 2D ISRM.

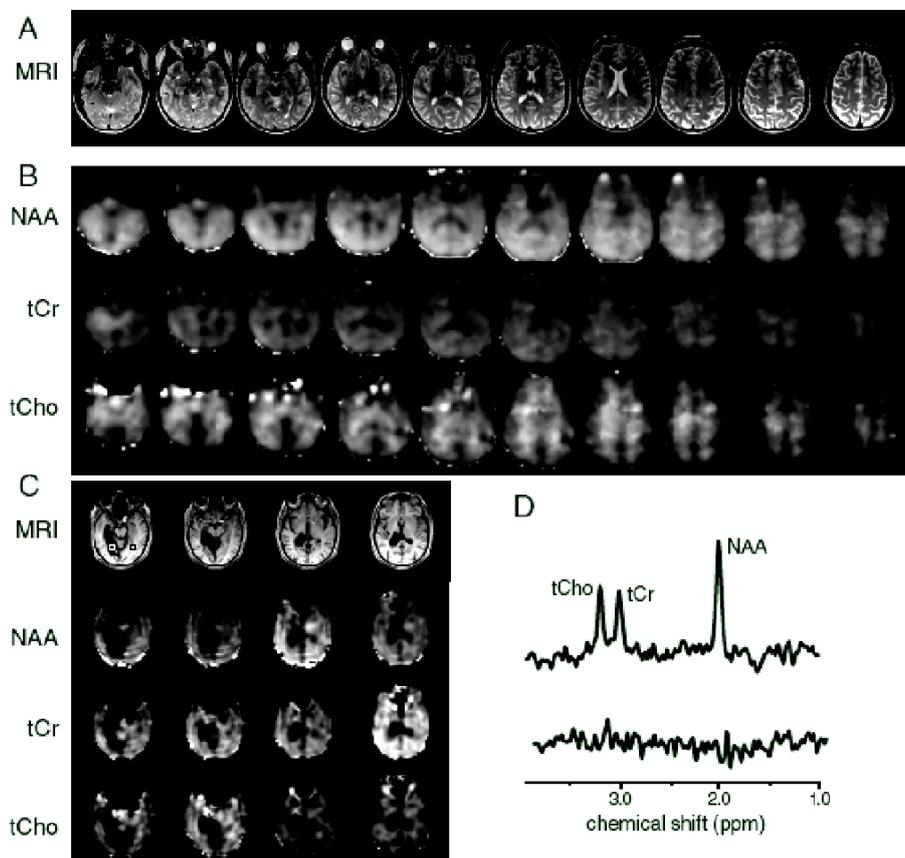


Fig. 1.4 (A) Données IRM ; (B) données ISRM d'un sujet normal à 3T acquises avec multicoupe 2D ISRM (données acquises avec un récepteur multiéléments à une résolution spatiale nominale de  $4,4 \times 4,4 \times 7,0$  mm en 20 min avec  $TE = 70$  ms) ; (C) données IRM et ISRM écho planaires acquises sur un patient présentant un accident vasculaire cérébral ; (D) Représentant de spectres SRM 1H à partir des positions indiquées dans (C). Image issue de [Rob07].

### 1.3 Signaux SRM

Le signal d'induction libre (FID) acquis en SRM est un signal dans le domaine temporel. Il est le résultat de la superposition de plusieurs résonances qui ont des fréquences différentes et correspondent aux composés chimiques différents d'un volume d'intérêt. La transformation de Fourier (TF) convertit ce signal du domaine temporel au domaine fréquentiel, constituant ainsi le spectre observable lors d'un examen en spectrométrie.

#### 1.3.1 Modèle mathématique

Le signal d'induction libre contenant une seule résonance avec la fréquence  $\omega_0$  peut être représenté par une sinusoïde amortie par une exponentielle de temps en T2, où T2 est l'une des deux relaxations des noyaux en RMN pour retourner à l'état équilibre dès la fin de l'excitation. Le signal d'induction libre, qui contient  $k$  résonances, chacune ayant une fréquence et un T2 différent de l'autre, peut être modélisé comme :

$$s(n) = \sum_{k=1}^k a_k \exp(-\alpha_k t_n) \exp(j(2\pi f_k t_n + \phi_k)),$$

où  $t_n = n\Delta t + t_0, n=0,1,\dots,N-1$  sont les temps d'échantillonnage,  $t_0$  est le délai de réception qui est souvent considéré comme nul, et  $\Delta t$  est l'intervalle d'échantillonnage;  $a_k, \alpha_k, f_k$  et  $\phi_k$  représentent respectivement l'amplitude, le facteur d'amortissement, la fréquence et la phase de la composante  $k$ .

La transformation de Fourier (TF) convertit ce signal  $s$  en le spectre suivant :

$$S(m) = \sum_{k=1}^k \frac{a_k}{\alpha_k} e^{j\phi_k} \left( \frac{1}{1 + (2\pi(f_m - f_k) / \alpha_k)^2} + j \frac{2\pi(f_m - f_k) / \alpha_k}{1 + (2\pi(f_m - f_k) / \alpha_k)^2} \right) = R(m) + jI(m).$$

Ce spectre possède deux parties : une partie réelle (mode d'absorption) et une partie imaginaire (mode de dispersion). Le mode d'absorption a une résolution plus grande que le mode de dispersion, et il est plus facile de localiser les positions de pics en utilisant le mode d'absorption. De plus, le signal correspondant au mode d'absorption est toujours positif, tandis que le signal correspondant au mode de dispersion a des valeurs positives et négatives, ce qui conduit à la neutralisation de certains pics différents. En conséquence, le mode d'absorption est le plus approprié pour l'analyse de spectre SRM et c'est souvent le mode d'affichage des spectres. La figure 1.5 et la figure 1.6 montrent respectivement un signal SRM contenant une seule résonance et un signal SRM contenant 3 résonances.

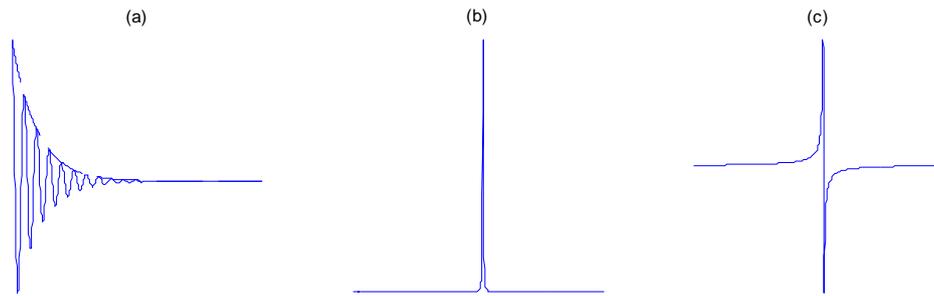


Fig. 1.5 Cas d'un signal contenant une seule résonance. (a) Signal d'induction libre ; (b) mode d'absorption du spectre correspondant au signal (a), qui contient un seul pic spectral ; (c) mode de dispersion du spectre correspondant au signal (a).

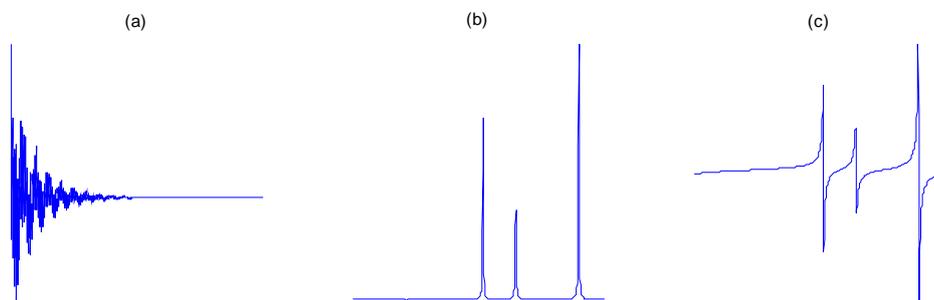


Fig. 1.6 Cas d'un signal contenant 3 résonances. (a) Signal d'induction libre ; (b) mode d'absorption du spectre correspondant au signal (a), qui contient trois pics spectraux ; (c) mode de dispersion du spectre correspondant au signal (a).

### 1.3.2 Description des caractéristiques

- Le signal SRM dépend de quelques facteurs, comme l'intensité du champ utilisé, le temps d'écho et le type de séquence d'impulsions. Par exemple, pour les spectres de protons du cerveau, à l'intensité du champ 1,5 T utilisée couramment et à un temps d'écho long (par exemple 140 ou 280 ms), les signaux de choline (Cho), de créatine (Cr) et de N-acétylaspartate (NAA) sont observés dans le cerveau normal, tandis que les composés tels que le lactate, alanine ou d'autres peuvent être détectables, si leur concentration est supérieure aux niveaux normaux en raison de processus pathologiques. À un temps d'écho court (par exemple 35 ms ou moins), les composés avec le temps de relaxation T2 plus court (ou résonances de multiplet qui deviennent plus déphasées au temps d'écho) deviennent également détectables. En outre, l'apparence spectrale à 3,0 T est généralement semblable à celle à 1,5 T, bien que les modèles de couplage des résonances de multiplet soient quelque peu différents [BL06]. Lorsque l'intensité du champ augmente encore, à

4,0 T et 7,0 T, la résolution spectrale augmente progressivement (à condition que l'homogénéité du champ magnétique puisse être maintenue) et plusieurs composés peuvent être détectés avec confiance [BL06].

- Certaines composantes sans intérêt sont également contenues dans les signaux SRM et entravent la bonne analyse des résonances des métabolites d'intérêt. Par exemple, les spectres de protons contiennent une grande contribution de résonance de l'eau. Bien que la grande résonance de l'eau soit supprimée dans le processus d'acquisition de signaux SRM, parfois une résonance de l'eau résiduelle importante est toujours présente dans les signaux SRM finaux.
- Le signal SRM a un rapport signal sur bruit (SNR) faible. L'intensité et l'homogénéité du champ influent sur le SNR du signal SRM. Le SNR augmente avec l'augmentation de l'intensité et l'homogénéité du champ. Toutefois, l'intensité du champ trop large est peu pratique pour le corps humain et les matériels. En outre, d'autres facteurs influent également sur le SNR des signaux SRM, tels que la non-synchronisation entre la production et la réception du signal de résonance et le bruit électrique. De manière générale, le débruitage des signaux SRM est nécessaire avant l'estimation de leurs paramètres.

### 1.3.3 Quantification des données SRM

Le but de la SRM *in vivo* est de fournir des informations d'ordre chimique sur la composition des tissus. Chaque élément biochimique est identifié par sa position unique ou son déplacement chimique en direction de l'axe des fréquences du spectre SRM, et l'intensité ou la surface du pic spectral est proportionnelle à la concentration de ce métabolite assigné [SPK00]. En quantifiant précisément les spectres SRM (en calculant les intensités et les surfaces des pics spectraux des métabolites d'intérêt), les quantités biochimiques (concentrations) des métabolites dans les tissus étudiés peuvent être obtenues. Toutefois, en pratique, les signaux SRM sont si compliqués que la quantification SRM est difficile :

- Un spectre SRM obtenu est composé de plusieurs spectres correspondant aux différents métabolites dans la région étudiée. Les spectres de métabolites individuels se chevauchent notablement. En conséquence, on ne peut pas calculer directement la surface de chaque pic de résonance pour obtenir une quantification précise. Il faut bien séparer ou estimer les spectres des métabolites individuels.
- La présence d'artefacts expérimentaux et de larges résonances de macromolécules qui contribuent à une *baseline* chevauchent les spectres d'intérêt et ils peuvent entraver la

quantification des résonances d'intérêt, surtout les résonances de petites tailles. Pour la SRM du proton avec un temps d'écho court, cette *baseline* peut poser un problème de quantification sévère. De plus, peu de connaissances a priori concernant la *baseline* sont disponibles et la *baseline* ne peut pas être modélisée comme les résonances d'intérêt ; de ce fait, les techniques d'estimation des paramètres, telles que les estimations du maximum a posteriori, du maximum de vraisemblance, ou de la discrimination minimum, ne peuvent pas être simplement appliquées. En effet, elles sont développées sous l'hypothèse que les signaux sont composés seulement des signaux modélisés, plus du bruit.

- Le faible SNR du signal SRM conduit aussi à la difficulté de la quantification de données SRM.

La figure 1.7 présente un spectre du proton avec un temps d'écho court, qui est composé de dix résonances d'intérêt, une *baseline* et un bruit. Etant donné que l'analyse quantitative de données SRM est la clé de l'étude et l'application de la SRM in vivo, beaucoup d'études concernant la quantification de données SRM ont été proposées. Toutefois, il reste difficile d'obtenir des quantifications SRM précises.

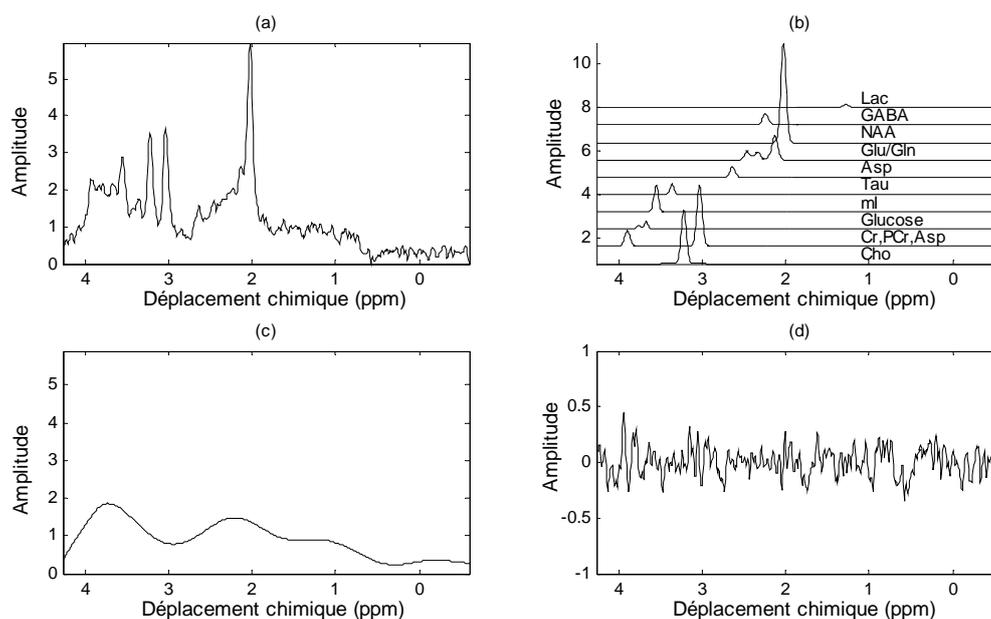


Fig. 1.7 Spectre SRM 1H avec un temps d'écho court (a) est composé des résonances d'intérêt (b), d'une *baseline* (c) et d'un bruit (d).

## 1.4 Applications cliniques de la SRM

Actuellement, la SRM est très largement utilisée pour étudier le métabolisme cérébral de l'homme. Elle fait partie de la pratique clinique. De plus, la SRM du proton s'avère aussi prometteuse pour l'évaluation des autres systèmes d'organes, en particulier la prostate

[KVM00] et le sein [BNY05]. L'analyse des données de la RMN peut être utilisée comme un outil non invasif pour détecter et localiser la présence d'une tumeur, pour classer sa nature, pour étudier le métabolisme et pour évaluer la réponse aux thérapies possibles, permettant ainsi aux cliniciens d'optimiser le traitement. Nous allons maintenant présenter les applications cliniques de deux types principaux de spectres SRM.

#### **1.4.1 SRM du proton ( $^1\text{H}$ )**

Le noyau du proton est l'un des noyaux les plus sensibles en RMN, à la fois en termes de sensibilité intrinsèque en RMN et d'abondance naturelle. Puisque presque tous les métabolites contiennent des protons, la SRM  $^1\text{H}$  in vivo est une technique efficace pour observer, identifier et quantifier un grand nombre de composantes biologiques importantes des tissus humains. La SRM  $^1\text{H}$  possède aussi l'avantage, par rapport à d'autres noyaux, de permettre l'utilisation du même matériel (radio-fréquence, pré-amplificateur, amplificateur, récepteurs, etc.) que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) classique, ce qui permet d'effectuer les mesures sur la plupart des scanners IRM commerciaux, sans modification matérielle majeure [BL06]. Cependant, l'utilisation de la SRM  $^1\text{H}$  in vivo sur des tissus pose un certain nombre de problèmes pour diverses raisons [Rob07]. Premièrement, la résonance de l'eau est très supérieure à celle des métabolites peu concentrés, ce qui rend la détection des métabolites d'intérêt difficile et ambiguë. Deuxièmement, d'autres signaux de grande amplitude, comme certains lipides par exemple, peuvent cacher les métabolites peu concentrés. De plus, les distributions hétérogènes de champ magnétique peuvent localement baisser de façon significative la résolution spatiale lors des mesures. En conséquence, la suppression de la résonance de l'eau et une bonne résolution spatiale sont deux conditions nécessaires pour obtenir des spectres SRM  $^1\text{H}$  in vivo exploitables. Une autre limitation de la SRM  $^1\text{H}$  est le faible écart de largeur, inférieur à 5ppm, de certains protons non-échangeables. Ceci a pour conséquence qu'un grand nombre de pics de métabolites se chevauchent, ce qui rend leur séparation et leur quantification difficile. Enfin, bien que le noyau du proton soit très sensible pour les signaux SRM, la SRM (in vivo) est une technique peu sensible aux faibles concentrations métaboliques, ce qui entraîne un compromis inévitable entre la résolution temporelle du signal et le rapport signal sur bruit (PNSR). Malgré tous ces défis à relever, la SRM  $^1\text{H}$  est une technique très importante pour l'observation de métabolites dans les tissus biologiques.

La figure 1.8 montre deux spectres SRM  $^1\text{H}$  mesurés sur un cerveau sain à 1,5T. A ce champ magnétique de 1,5T, avec un temps d'écho long (135 ms), seuls les signaux de Cho, de

Cr et de NAA sont observés dans un cerveau normal (la figure 1.8 (a)). Pour les temps d'écho courts (35 ms), les composantes, telles que les résonances du glutamate (Glu), de la glutamine (Gln), de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ainsi que les pics de lipides et de certaines macro-molécules, deviennent également détectables (la figure 1.8 (b)).

Le NAA est souvent utilisé comme marqueur de la densité neuronale et une faible concentration en NAA signifie souvent un dysfonctionnement ou une perte neuronale [GYM00]. Une élévation de Cho indique la densité cellulaire et un métabolisme de la membrane, ce qui pourrait être lié à la croissance rapide de la tumeur [Dev05]. La Cr joue un rôle dans le maintien du métabolisme énergétique ; les tumeurs malignes ont une forte activité métabolique et diminuent le stockage de l'énergie [Dev05]. En général, une tumeur du cerveau est présente lorsque les pics de NAA et de Cr sont faibles, tandis que le pic de Cho est élevé. Cependant, ce profil métabolique n'est pas exclusivement spécifique aux tumeurs cérébrales. Plusieurs auteurs [LHS02, MCS02] discutent davantage sur les fonctions de plusieurs métabolites et leur relation avec divers processus tumoraux et non tumoraux.

Les figures 1.9 (a) et (b) montrent deux spectres de tissus tumoraux d'un patient affecté d'une tumeur (oligodendrocytaire) à 1,5T. Comme on peut le constater sur ces figures, en comparaison avec des tissus sains (Figs. 8 (a) et (b)), les spectres de tissus tumoraux présentent des pics de résonance faibles pour NAA et Cr et, au contraire, un pic important pour Cho. De plus, le pic de résonance du lactate (Lac) à 1,31 ppm est normalement sous (ou très proche) le seuil de détectabilité, en raison de la faible concentration du lactate dans le cerveau en condition normale (voir figure 1.8 (b)). Dans un cas pathologique, le pic de lactate est souvent élevé et détecté (voir figure 1.9 (b)).

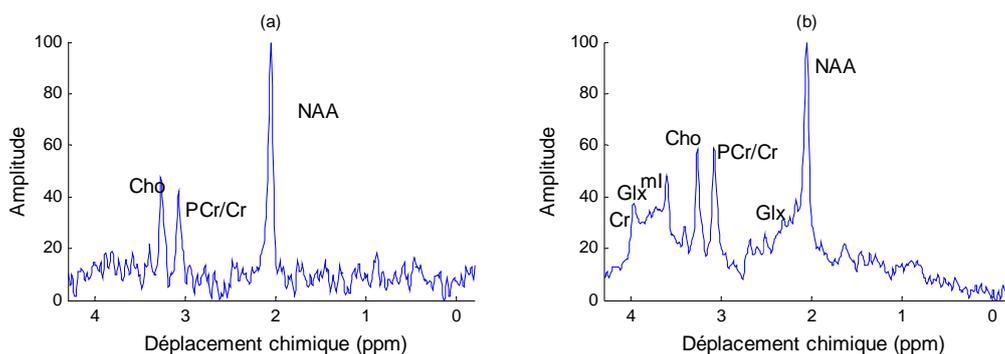


Fig. 1.8 Spectres SRM 1H de tissu cérébral normal à 1,5T avec la séquence PRESS. (a) TE = 136 ms ; (b) TE = 35 ms.

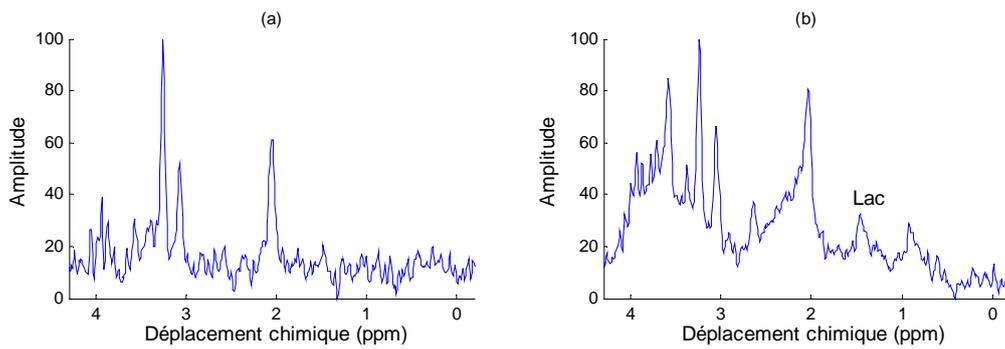


Fig. 1.9 Spectres SRM 1H de tissu cérébral tumoral avec la séquence PRESS à 1,5T. (a) TE = 136 ms ; (b) TE = 35 ms.

La figure 1.10 (a) montre deux spectres SRM 1H acquis à 3T dans la prostate d'un patient affecté par une tumeur. En général, les métabolites détectés dans la prostate sont le citrate, la choline, la créatine et les polyamines qui sont présents à différents niveaux dans les tissus normaux et cancéreux. Dans les tissus cancéreux de la prostate, le citrate et les polyamines sont très réduits, voire inexistant, tandis que la choline augmente par rapport aux tissus sains entourant la tumeur, comme le montre la figure 1.10 (a). L'augmentation de la choline est due à une augmentation de la prolifération de cellules et de leur densité, ainsi qu'à des changements dans le métabolisme phospholipidique, qui se dégrade [STB89]. La baisse du citrate est due, quant à elle, à des changements dans les fonctions cellulaires combinées avec des changements dans la morphologie des vaisseaux [CFN99]. Dans tous les cas, le rapport concentration de citrate sur concentration de choline peut être utilisé comme indicateur de la présence d'une tumeur de la prostate et pour qualifier la gravité de cette tumeur [Lau05].

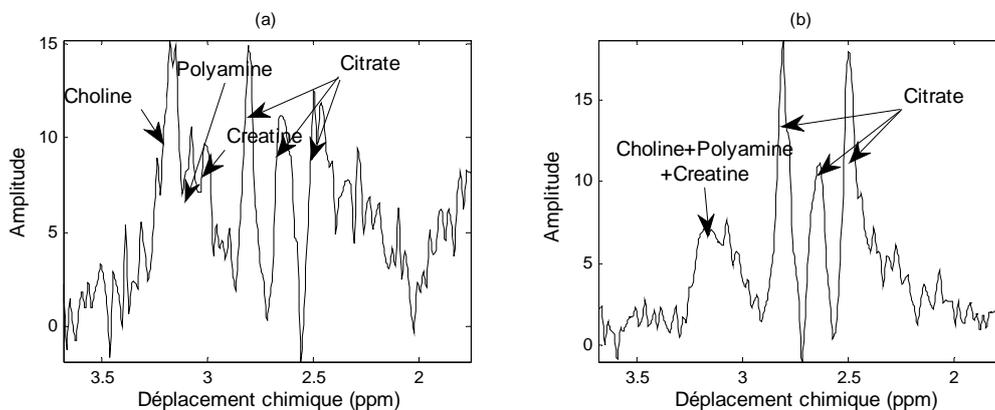


Fig. 1.10 Spectres SRM 1H dans la prostate d'un patient affecté par une tumeur à 3T. (a) Spectre de tissu tumoral ; (b) spectre de tissu normal.

### 1.4.2 SRM du phosphore 31 (31P)

Le succès de la SRM 1H in vivo dans les applications cliniques n'est égalé que par la SRM 31P [Rob07]. La SRM 31P a l'avantage de ne pas présenter de pic de résonance pour l'eau. De plus, la SRM 31P permet des détections de tous les métabolites qui jouent un rôle important dans le métabolisme énergétique des tissus avec les méthodes RMN simples, ainsi que les paramètres biologiques tels que le pH intracellulaire. La dispersion de déplacement chimique des phosphates trouvés in vivo est relativement large (environ 30 ppm), ce qui conduit à la résolution spectrale élevée, même à des intensités basses (cliniques) de champ magnétique [Rob07]. Cependant, le noyau phosphore est moins sensible que le noyau proton. À 1,5T, la SRM du proton peut généralement être effectuée sur des volumes de voxels de l'ordre de 1-8 cm<sup>3</sup>, tandis que la SRM 31P exige généralement des volumes de voxels supérieurs à 30 cm<sup>3</sup>. Par conséquent, les applications cliniques de la SRM 31P sont limitées dans le cerveau, en raison de la résolution spatiale et du rapport signal sur bruit (SNR) faibles [BL06].

La SRM 31P du cerveau montre les résonances de phosphomonoester (PME), de phosphate inorganique (Pi), de phosphodiester (PDE), de phosphocréatine (PCr),  $\gamma$ -ATP,  $\alpha$ -ATP et  $\beta$ -ATP. Les pics de PME et de PDE concernent les informations associées aux phospholipides membranaires et leur métabolisme. Les pics de PCr, ATP et Pi fournissent les informations sur le métabolisme du phosphate à haute énergie. Les lésions cérébrales post-traumatiques peuvent affecter le métabolisme énergétique cérébral. Les diminutions de l'ATP et du pH intracellulaire ont été présentées. Un spectre SRM 31P représentatif du cerveau humain à 1,5T est montré dans la figure 1.11, là où les pics de métabolites majeurs observés sont indiqués.

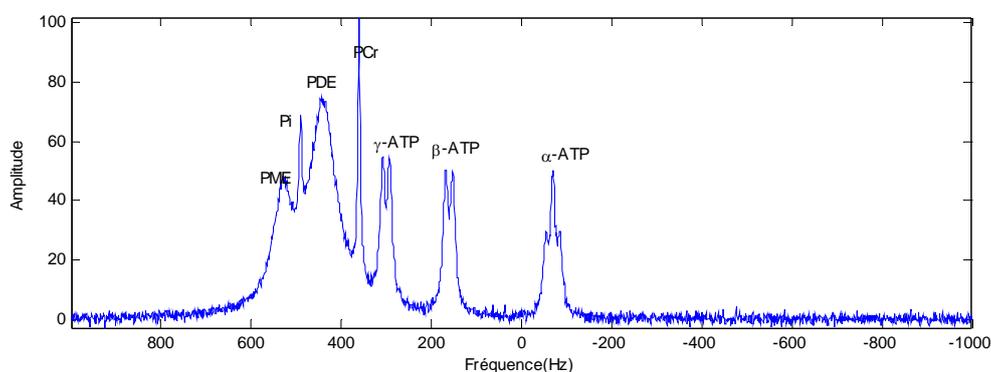


Fig. 1.11 Spectre 31P SRM simulé de tissu cérébral normal.

## **1.5 Conclusion**

Dans ce chapitre, les principes théoriques de la SRM et ses applications cliniques ont été décrits. La SRM in vivo peut donner l'information biochimique sur les métabolites dans les tissus étudiés. Il en résulte que l'utilisation de la SRM comme outil non invasif est devenue indispensable pour le diagnostic clinique. Le signal SRM mesuré est normalement le mélange des signaux SRM de certains métabolites, et il faut quantifier ces signaux pour mieux analyser l'information biochimique sur chaque métabolite. Nous avons aussi montré les difficultés de la quantification de ces signaux. Le travail principal de cette thèse est de proposer des techniques efficaces pour estimer les signaux SRM des métabolites d'intérêt. Le chapitre suivant présente l'état de l'art des techniques de quantification de signaux SRM.

## Chapitre 2 Quantifications SRM : état de l'art

---

Comme présenté dans le chapitre 1, en quantifiant précisément les spectres de SRM (en calculant précisément les intensités et les surfaces des pics spectraux correspondant aux métabolites d'intérêt), les concentrations des métabolites, qui constituent les tissus étudiés, peuvent être obtenues avec des corrections de temps de relaxation.

En pratique, un signal SRM *in vivo* est composé des résonances correspondant aux différents métabolites dans la région étudiée (composantes d'intérêt), d'une composante de base importante, en provenance principalement des macromolécules et des lipides (appelée *baseline* dans cette thèse), et de bruit. Pour une quantification précise des métabolites d'intérêt dans la région étudiée, il faut séparer les différentes composantes.

Dans le contexte de la quantification SRM, on dispose généralement d'une seule observation due à la technique d'acquisition utilisée. Certaines connaissances a priori ou des contraintes doivent être prises en compte pour obtenir une bonne quantification. En ce qui concerne les résonances des métabolites d'intérêt, ces modèles mathématiques sont généralement connus. Par conséquent, la quantification SRM revient souvent à un problème d'estimation des paramètres du modèle. Malgré des efforts considérables et de nombreuses publications sur le sujet, il reste difficile d'obtenir des estimations précises, en raison des inhomogénéités de champ, de la mauvaise connaissance du modèle de la *baseline*, du chevauchement important des profils spectraux et du faible rapport signal sur bruit.

Dans ce chapitre, un aperçu des méthodes existantes sur la quantification SRM est présenté. Ces méthodes sont généralement divisées en deux catégories principales : les méthodes dans le domaine temporel et les méthodes dans le domaine fréquentiel. En théorie, il n'y a aucune différence entre les deux domaines. Cependant, ce n'est pas tout à fait vrai dans la réalité, en raison de certaines limitations pratiques [PSV08]. Ces méthodes peuvent aussi être divisées selon qu'elles utilisent une base de profils de métabolites ou non. Dans cette thèse, nous étudions principalement les méthodes sans l'aide de base de profils métaboliques, parmi lesquelles deux types de méthodes couramment utilisées sont présentés en détail dans ce chapitre. Les méthodes pour traiter la *baseline*, qui sont une partie importante de la stratégie de quantification SRM, sont également abordées.

### 2.1 Modélisation des signaux SRM

Un signal mesuré en SRM  $x$  peut être modélisé comme suit :

$$x = s + B + e = \sum_{k=1}^K s_k + B + e, \quad (2.1)$$

où  $s$  représente la part de métabolites dont la fonction de modèle est connue,  $B$  la *baseline* dont la fonction de modèle est partiellement connue,  $e$  le bruit de type gaussien et  $s_k$  le signal correspondant à un métabolite individuel d'intérêt.

### 2.1.1 Modèles des signaux métaboliques

Deux types de modèles sont utilisés dans la littérature pour modéliser les signaux métaboliques.

#### 2.1.1.1 Modèle utilisant une base de profils métaboliques

Dans la littérature, la méthode LCMModel (*Linear Combination of Model spectra*) [Pro93], la méthode QUEST (*QUantitation based on semi-parametric quantum ESTimation*) [RSC05] et la méthode AQSES (*Automated Quantitation of Short Echo time MRS Spectra*) [PSS07] sont les méthodes très représentatives, qui utilisent une base de profils de métabolites pour représenter les spectres des métabolites individuels. Cet ensemble de profils peut être construit à partir des spectres mesurés in vitro ou des spectres simulés, par exemple, par des programmes basés sur la mécanique quantique, comme NMR-SCOPE (*NMR Spectra Salculation using OPERators*) [GDB93] ou GAMMA (*General Approach to Magnetic resonance Mathematical Analysis*) [SLM94]). En conséquence, un signal de métabolites mélangés peut être modélisé comme la combinaison de  $K$  bases de métabolites pondérées  $\hat{s}_k$  ( $k=1, \dots, K$ ), qui sont soit simulées, soit mesurées in vitro, comme suit :

$$\bar{x}(t) = \sum_{k=1}^K a_k \hat{s}_k(t) \exp((- \Delta\alpha_k + j2\pi\Delta f_k)t + j\Delta\phi_k), \quad (2.2)$$

où  $a_k$  ( $k=1, \dots, K$ ) sont les amplitudes à estimer. Il faut remarquer que ces amplitudes représentent les proportions relatives des signaux de métabolites, au lieu des amplitudes des signaux de métabolites.  $\Delta\alpha_k$ ,  $\Delta f_k$  et  $\Delta\phi_k$  représentent respectivement les petits changements des facteurs d'amortissement, des fréquences angulaires, et du déplacement de phase. Ces changements, par rapport aux valeurs initiales des bases de métabolites, sont inclus dans la procédure d'estimation, afin de compenser automatiquement l'effet des inhomogénéités du champ magnétique. Dans la plupart des cas,  $\Delta\phi_k=0$  et des contraintes sur  $\Delta f_k$  et  $\Delta\alpha_k$  sont utilisées dans la procédure de minimisation. Des algorithmes non linéaires, tels que l'algorithme de Levenberg-Marquardt, sont utilisés pour estimer les paramètres inconnus. L'utilisation d'un ensemble de profils de métabolites facilite la séparation des résonances qui

se chevauchent lorsque les profils de métabolites correspondant contiennent au moins une résonance qui ne chevauche pas les autres. Cependant, en réalité, il est difficile d'obtenir des profils métaboliques in vitro qui sont évidemment importants pour ce genre de méthodes. Dans le cadre de cette thèse, nous étudions le cas où cet ensemble de profils mesurés n'est pas disponible. Nous ne décrivons donc pas les méthodes basées sur ce modèle de signal dans l'équation 2.2. Pour plus de détails, on peut se référer aux publications [RSC05, PSS07].

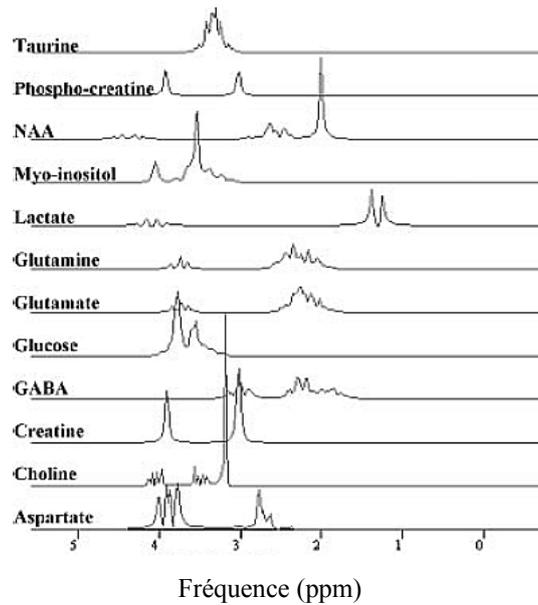


Fig. 2.1 Transformée de Fourier d'une base de métabolites à 1,5 T qui a été simulée par la mécanique quantique avec RMN-SCOPE pour une séquence PRESS avec un écho-temps de 20 ms [RSC05].

### 2.1.1.2 Modèle utilisant un ensemble de fonctions mathématiques

La résonance SRM peut théoriquement être représentée comme une fonction exponentielle amortie complexe dans le domaine temporel, comme le montre le chapitre 1. Dans la littérature, des méthodes modélisent les signaux SRM en utilisant ce genre de fonction. Le modèle du signal, qui est la combinaison de  $K$  résonances, est défini comme suit :

$$\bar{x}(t) = \sum_{k=1}^K a_k \exp((- \alpha_k + j2\pi f_k)t + j\phi_k). \quad (2.3)$$

Toutefois, faute d'un champ magnétique homogène dans la situation du monde réel, la forme idéale du signal SRM n'est pas respectée. Par conséquent, d'autres fonctions de modèle sont parfois préférées, comme le modèle gaussien :

$$\bar{x}(t) = \sum_{k=1}^K a_k \exp((-g_k t + j2\pi f_k)t + j\phi_k) \quad (2.4)$$

ou le modèle Viogt [MHB97, SBK98 ] :

$$\bar{x}(t) = \sum_{k=1}^K a_k \exp((- \alpha_k - g_k t + j2\pi f_k)t + j\phi_k). \quad (2.5)$$

L'analyse de signal SRM dans le domaine fréquentiel utilise la partie réelle de la transformée de Fourier (le mode d'absorption) [AM01]. La fonction du modèle de données SRM dans le domaine fréquentiel peut être écrite comme :

$$\bar{X}(f) = \sum_{k=1}^K \frac{a_k}{1 + (2\pi(f - f_k) / \alpha_k)^2}, \quad (2.6)$$

$$\bar{X}(f) = \sum_{k=1}^K a_k \exp[-(\frac{f - f_k}{g_k})^2] \quad (2.7)$$

ou

$$\bar{X}(f) = \sum_{k=1}^K (\frac{a_{Lk}}{1 + (2\pi(f - f_k) / \alpha_k)^2} + a_{Gk} \exp[-(\frac{f - f_k}{g_k})^2]). \quad (2.8)$$

En général, les fréquences relatives des résonances, ou leurs déplacements chimiques, sont utilisés pour identifier les espèces biochimiques dont ces résonances sont originaires. Ils sont considérés comme constants dans la plupart des situations et peuvent être utilisés comme une connaissance a priori pour améliorer l'estimation des autres paramètres spectraux [IVH01].

Pour les signaux SRM 31P, des connaissances a priori additionnelles concernant le signal de l'adénosine triphosphate (ATP) peuvent être utilisées, comme présenté en référence [Lau05]. L'ATP est composée de trois atomes de phosphore  $P_\alpha$ ,  $P_\beta$  et  $P_\gamma$  qui sont dans les environnements chimiques / électroniques différents, et ont donc les blindages électroniques différents. En conséquence, les trois atomes ont des résonances un peu différentes, révélant trois groupes de lignes spectrales. De plus, en raison du couplage spin-spin entre les noyaux de phosphore voisins, les groupes correspondant aux  $\alpha$  et  $\gamma$  phosphates contiennent deux pics (doublets), tandis que les  $\beta$  phosphates contiennent trois sommets (triplet), comme le montre la figure 2.2. Pour le signal ATP, des relations spéciales entre les paramètres du signal peuvent dériver des propriétés de spin :

- Les différences de fréquence entre les résonances individuelles d'un multiplet sont égales et connues :  $f_1 - f_2 = f_3 - f_4 = f_5 - f_6 = f_6 - f_7 = \Delta f$ .
- Les facteurs d'amortissement des pics sont tous égaux :  $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = \alpha_5 = \alpha_6 = \alpha_7$ .
- Les phases des pics sont toutes égales :  $\phi_1 = \phi_2 = \phi_3 = \phi_4 = \phi_5 = \phi_6 = \phi_7$ .

- Les amplitudes des pics de doublet et du pic central du triplet  $P_\beta$  sont égales, tandis que les amplitudes des pics extérieurs valent la moitié de l'amplitude du pic central. Plus précisément:  $a_1 = a_2 = a_3 = a_4 = 2a_5 = a_6 = 2a_7$ .

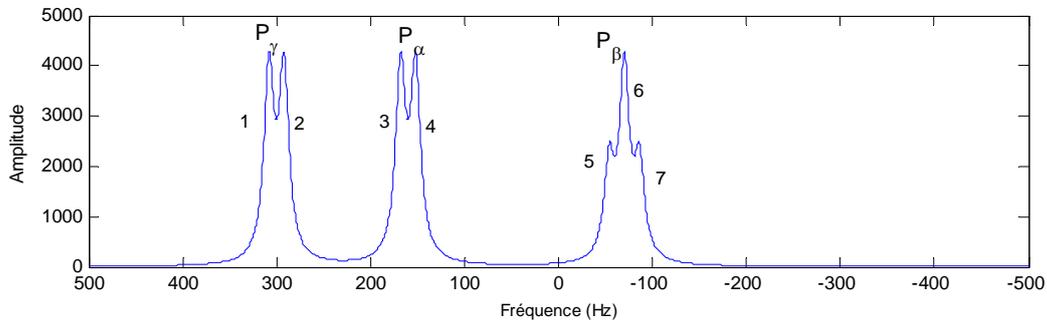


Fig. 2.2 Spectre théorique de l'adénosine triphosphate (ATP). Trois multiplets correspondant aux atomes  $P_\alpha$ ,  $P_\beta$  et  $P_\gamma$  peuvent être observés.

### 2.1.2 Baseline

Outre la contribution des différents métabolites, le signal mesuré en SRM contient également une composante de *baseline*. Il est souvent incompatible avec le modèle de signal, comme l'indiquent les équations 2.3, 2.4 et 2.5. Cette incompatibilité est appelée la *baseline*. L'incompatibilité résulte de deux phénomènes différents [PSH08] : (1) l'amplitude des points de données initiales de FID est déformée à cause de la non linéarité de la réponse du filtre de phase, de la nature discrète de la transformée de Fourier, des instabilités instrumentales, ou d'autres facteurs, on l'appelle la distorsion ; (2) les signaux des macromolécules dans le tissu sous investigation.

La plupart des problèmes concernant la distorsion sont traités par l'utilisation de spectromètres modernes avec convertisseurs analogique-numérique 16 bits, du traitement numérique du signal et des techniques de sur-échantillonnage [Mos02]. Mais les techniques de post-traitement peuvent encore être nécessaires pour éliminer quelques lignes larges indésirables dans les spectres mesurés.

Quant aux signaux de macromolécules, ils sont souvent considérés comme des éléments nuisibles en SRM, car ils se chevauchent avec les composantes de métabolites dans le domaine fréquentiel. Cependant, des études récentes [GHR01, MSW01] montrent que le signal de macromolécules peut également fournir des renseignements cliniques pertinents. L'objectif est donc de séparer la composante des macromolécules et la composante des métabolites afin d'obtenir des estimations précises des signaux des métabolites individuels, sans toutefois perdre les informations fournies par les macromolécules. Par rapport à la

distorsion, une meilleure connaissance sur les signaux de macromolécules est disponible. Cependant, il reste difficile de les prédéfinir en SRM *in vivo*, et la plupart des méthodes classiques supposent simplement leur variation lente dans le domaine fréquentiel.

Étant données les caractéristiques de la distorsion et des signaux de macromolécules, la *baseline* du modèle 2.1 peut être considérée comme une composante large avec une variation très lente par rapport aux résonances métaboliques dans le domaine fréquentiel. Contrairement à la partie métabolique, la *baseline* ne peut pas simplement être modélisée par des fonctions mathématiques connues a priori. Ceci rend le traitement plus difficile.

## 2.2 Estimation des paramètres du modèle

En supposant que la *baseline* ne soit pas présente dans le signal mesuré, la quantification SRM revient à estimer précisément les paramètres de modèle des résonances d'intérêt en présence de bruit stationnaire. La plupart des méthodes d'estimation des paramètres sont basées sur la théorie de l'optimisation. En raison de la non linéarité du modèle de signaux SRM, des méthodes d'optimisation non linéaire ont été utilisées [VVV97, VDL88, GMA06, MPH96, DC92 et GOB06]. Des méthodes de sous-espaces basées sur la particularité de fonctions exponentielles amorties ont été également proposées [VCD94, CVV96, CV97 et SSS04]. Ces deux types de méthodes sont présentés ci-dessous.

### 2.2.1 Méthodes d'optimisation

L'objectif de ce genre de méthodes est généralement de minimiser la différence entre les données et les fonctions du modèle, ce qui est formulé comme

$$\min \| \mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}} \|^2, \quad (2.9)$$

où  $\mathbf{x} = [x(0), x(1), \dots, x(N-1)]^T$  est le vecteur d'observation,  $\bar{\mathbf{x}} = [\bar{x}(0), \bar{x}(1), \dots, \bar{x}(N-1)]^T$  est le vecteur de modèle et  $\|\bullet\|$  désigne la norme euclidienne. C'est donc un problème de minimisation des moindres carrés non linéaires. Des méthodes d'optimisation locale et globale peuvent être utilisées pour résoudre ce problème. Dans [MPH96] et [DC92], les méthodes d'optimisation globales utilisant respectivement l'algorithme génétique et le recuit simulé sont proposées pour analyser les signaux en SRM. Ces méthodes diminuent le risque de converger vers un minimum local. Cependant, ces méthodes demandent des temps de calcul élevés. Pour estimer les paramètres des signaux SRM, les techniques d'optimisation locale sont plus souvent utilisées.

La méthode VARPRO (*VARIABLE PROjection*) [VDL88] est la première méthode utilisée largement pour l'analyse des données SRM dans le domaine temporel. Afin d'appliquer VARPRO, la fonction de modèle 2.3 est élaborée comme suit :

$$\bar{x}_n = \sum_{k=1}^K \rho_k c_k^n, \quad (2.10)$$

où  $\rho_k = a_k \exp(j\phi_k)$  est la partie linéaire avec les paramètres  $a_k$  et  $\phi_k$  à estimer,  $c_k = \exp(-\alpha_k + j2\pi f_k)$  est la partie non linéaire avec les paramètres  $\alpha_k$  et  $f_k$  à estimer et  $n = 0, \dots, N-1$ . En utilisant la notation matricielle, le modèle du signal SRM devient

$$\bar{\mathbf{x}} = \mathbf{C}\boldsymbol{\rho}, \quad (2.11)$$

avec  $\boldsymbol{\rho} = [\rho_1, \dots, \rho_K]^T$  et

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 1 & \dots & 1 \\ c_1 & \dots & c_K \\ \vdots & \dots & \vdots \\ c_1^{N-1} & \dots & c_K^{N-1} \end{bmatrix}_{N \times K}. \quad (2.12)$$

La fonction de coût 2.9 peut être reformulée comme :

$$\|\mathbf{x} - \mathbf{C}\boldsymbol{\rho}\|^2. \quad (2.13)$$

Dans VARPRO, les paramètres dans la partie non linéaire sont supposés connus, puis ceux dans la partie linéaire peuvent être écrits comme :

$$\boldsymbol{\rho} = \mathbf{C}^\dagger \mathbf{x}, \quad (2.14)$$

où  $\mathbf{C}^\dagger = (\mathbf{C}^H \mathbf{C})^{-1} \mathbf{C}^H$  désigne la pseudo-inverse de  $\mathbf{C}$ . La minimisation de la fonction 2.13 devient :

$$\min \|\mathbf{x} - \mathbf{C}\mathbf{C}^\dagger \mathbf{x}\|^2. \quad (2.15)$$

Cette méthode estime moins de variables (seulement les paramètres non linéaires) mais utilise une fonction plus compliquée. Pour résoudre la minimisation dans 2.15, une version modifiée de l'algorithme de Levenber-Marquardt [Osb72] est utilisée dans la méthode VARPRO. Comme toutes les méthodes locales, cette méthode a besoin des « bonnes » valeurs initiales pour éviter de converger vers un minimum local. Les bonnes valeurs initiales peuvent être obtenues en appliquant une procédure appelée « *peak picking* » [Dev05]. Elle consiste à estimer approximativement les fréquences centrales et les facteurs d'amortissement dans le domaine fréquentiel par une inspection visuelle. Puisque cette étape demande des interactions de l'utilisateur, ces méthodes d'optimisation locale s'appellent « méthodes interactives ».

Une version améliorée de VARPRO a été proposée dans [VVV97], appelée la méthode AMARES (*Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting*), qui minimise 2.9 au lieu de 2.15 de la méthode VARPRO. La routine *dn2gb* est utilisée pour cette minimisation. Cette routine est la version la plus récente de l'algorithme NL2SOL [DGW81] qui combine les approches utilisées dans la méthode Gauss-Newton et la méthode quasi-Newton. Par comparaison avec l'algorithme de Levenberg-Marquardt, elle a l'avantage de traiter des problèmes de non linéarité importants ou avec de grands résidus. De plus, AMARES utilise une approche singulet pour imposer des connaissances a priori à la place de l'approche du multiplet de VARPRO. Cela élargit considérablement les possibilités de ce genre de connaissance a priori qui peuvent être invoquées. AMARES possède aussi l'avantage de permettre à l'utilisateur de spécifier les limites supérieures et inférieures sur les paramètres. En général, ajouter ces limites supplémentaires sur les variables peut garantir une précision maximale et une robustesse maximale.

Dans [VVV99], AMARES a également été étendue pour donner AMARESts, qui traite les séries chronologiques en SRM et utilise les informations biochimiques des tissus étudiés avec l'évolution du temps. En outre, AMARESt<sub>f</sub> qui combine AMARES avec un filtre FIR est proposée dans [VSV99]. Cette méthode élimine d'abord les parties de spectre inconnues ou inintéressantes en appliquant un filtre FIR et traite ensuite seulement la partie correspondant aux métabolites d'intérêt. Il est prouvé que la méthode AMARESt<sub>f</sub> est facile à utiliser, a une faible complexité de calcul et est capable de garder le biais et l'écart-type des paramètres d'intérêt.

Les méthodes décrites ci-dessus sont appliquées dans le domaine temporel. Dans la littérature, il existe aussi des méthodes d'optimisation qui analysent les signaux SRM dans le domaine fréquentiel [GMA06]. Ces méthodes minimisent la différence entre les données d'observation et la fonction du modèle dans 2.4. Comme les méthodes utilisées dans le domaine temporel, de nombreuses méthodes dans le domaine fréquentiel résolvent le problème NLLS par des techniques d'optimisation locale, en particulier en utilisant l'algorithme de Levenberg-Marquardt. D'un point de vue théorique, ces méthodes sont équivalentes aux méthodes d'optimisation dans le domaine temporel.

En conclusion, dans les méthodes d'optimisation, les modèles lorentziens et gaussiens peuvent être utilisés. Dans ce cas, les connaissances a priori sur certains paramètres du modèle peuvent être facilement intégrées. Cependant, les méthodes d'optimisation ont besoin de beaucoup d'interaction avec l'utilisateur, puisque la plupart des méthodes d'optimisation

procurent un optimum local et ont besoin d'une bonne initialisation afin de converger vers la solution optimale. Par ailleurs, le nombre de résonances d'intérêt doit être connu a priori.

## 2.2.2 Méthodes de sous-espaces

La popularité de la technique de sous-espace pour l'estimation des paramètres du modèle de 2.3 repose sur le fait que ce modèle se prête à la représentation de sous-espaces. La matrice de Hankel  $\mathbf{H}_{L \times M}$  correspondant au signal SRM  $\bar{x}$  sans bruit et avec  $N$  points d'échantillons peut être écrite comme suit :

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \bar{x}_0 & \bar{x}_1 & \cdots & \bar{x}_{M-1} \\ \bar{x}_1 & \bar{x}_2 & \cdots & \bar{x}_M \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \bar{x}_{L-1} & \bar{x}_L & \cdots & \bar{x}_{N-1} \end{bmatrix}. \quad (2.16)$$

Etant donné le modèle dans 2.3,  $\mathbf{H}$  a une décomposition de Vandermonde

$$\mathbf{H} = \mathbf{S}_{L,K} \boldsymbol{\rho} \mathbf{S}_{M,K}^T, \quad (2.17)$$

où

$$\mathbf{S}_{L,K} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & \cdots & 1 \\ c_1 & c_2 & \cdots & c_K \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ c_1^{L-1} & c_2^{L-1} & \cdots & c_K^{L-1} \end{bmatrix}, \quad (2.18)$$

$$\boldsymbol{\rho} = \text{diag}\{\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_K\}. \quad (2.19)$$

Dans la suite, on va désigner  $\mathbf{S}_{L,K}$  par  $\mathbf{S}$ . On remarque deux propriétés importantes :

- $\mathbf{H}$  a un rang  $K$  et son espace de colonne est exactement engendré par l'ensemble des  $K$  vecteurs de Vandermonde  $\mathbf{S}$ .
- $\mathbf{S}$  possède la propriété d'invariance par décalage :

$$\mathbf{S}^\uparrow = \mathbf{S}_\downarrow \mathbf{D}, \quad (2.20)$$

où  $\uparrow$  (respectivement,  $\downarrow$ ) indique que le rang du haut (respectivement, le rang du bas) de  $\mathbf{S}$  a été enlevé et  $\mathbf{D} = \text{diag}\{c_1, c_2, \dots, c_K\}$ .

Dans les méthodes de sous-espaces, on estime le sous-espace engendré par les vecteurs de Vandermonde et on utilise la propriété de l'invariance par décalage pour récupérer  $c_k$  ( $k=1,2,\dots,K$ ) qui correspond aux paramètres du modèle non linéaire. Une façon courante d'obtenir le sous-espace est de calculer la décomposition en valeurs singulières (DVS) de la matrice. La DVS de  $\mathbf{H}$  dont le rang  $K$  a la forme suivante :

$$\mathbf{H} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^H = [\mathbf{U}_K \quad \mathbf{U}_2] \begin{bmatrix} \mathbf{\Sigma}_K & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{V}_K & \mathbf{V}_2 \end{bmatrix} = \mathbf{U}_K \mathbf{\Sigma}_K \mathbf{V}_K^H, \quad (2.21)$$

où  $\mathbf{U}_K \in \mathbb{C}^{L \times K}$ ,  $\mathbf{U}_2 \in \mathbb{C}^{L \times (L-K)}$ ,  $\mathbf{\Sigma}_K \in \mathbb{C}^{K \times K}$ ,  $\mathbf{V}_K \in \mathbb{C}^{M \times K}$ ,  $\mathbf{V}_2 \in \mathbb{C}^{M \times (M-K)}$ . Ensuite,  $\mathbf{U}_K$  peut être écrit comme la multiplication de  $\mathbf{S}$  et de la matrice non singulière  $\mathbf{Q} \in \mathbb{C}^{K \times K}$ , i.e.

$$\mathbf{U}_K = \mathbf{S}\mathbf{Q}. \quad (2.22)$$

Utilisant la propriété de l'invariance par décalage, on a :

$$\mathbf{U}_K^\uparrow = \mathbf{U}_{K\downarrow} \mathbf{Q}^{-1} \mathbf{D}\mathbf{Q}. \quad (2.23)$$

On peut calculer la matrice  $\mathbf{Q}^{-1} \mathbf{D}\mathbf{Q}$  à partir de 2.23 et estimer  $c_k$  ( $k=1,2,\dots,K$ ) en calculant ses valeurs propres, i.e.  $\{c_k\}_{k=1}^K = \text{eig}(\mathbf{Q}^{-1} \mathbf{D}\mathbf{Q})$ . En mettant les résultats de l'estimation de  $c_k$  avec  $k=1,2,\dots,K$  dans 2.17, on peut obtenir un nouveau système d'équations linéaires avec les paramètres inconnus  $\rho_k$  ( $k=1,2,\dots,K$ ). En résolvant ces équations, on peut estimer les paramètres d'amplitudes et de phases du modèle 2.17.

Pour un signal SRM avec bruit, la relation dans 2.17 n'est pas valable. Les vecteurs singuliers dans  $\mathbf{U}_2$  correspondent au sous-espace de bruit et les valeurs singulières relatives ne sont plus nulles. Toutefois, le sous-espace dominant  $\mathbf{U}_K$  en  $K$  dimensions peut encore donner une bonne approximation de l'étendue  $\{\mathbf{S}\}$ .

La méthode HSVD permet de résoudre l'ensemble d'équations surdéterminé dans 2.19 en utilisant la technique des moindres carrés. Une variante appelée HTLS permet d'améliorer les performances de l'estimation des paramètres en utilisant la technique des moindres carrés totaux, au lieu de la technique des moindres carrés simple. Cette technique offre une bonne résolution, une bonne précision et une grande efficacité dans l'estimation des paramètres. Concrètement, la solution des moindres carrés totaux de 2.17 est donnée par :

$$\hat{\mathbf{E}} = -\hat{\mathbf{V}}_{12} \hat{\mathbf{V}}_{22}^{-1}. \quad (2.24)$$

Les matrices  $\hat{\mathbf{V}}_{12}$  et  $\hat{\mathbf{V}}_{22}$  sont obtenues à partir de la DVS de la matrice  $[\mathbf{U}_{K\downarrow} \quad \mathbf{U}_K^\uparrow]$ , i.e.

$$[\mathbf{U}_{K\downarrow} \quad \mathbf{U}_K^\uparrow] = \hat{\mathbf{U}}_{L \times L} \hat{\mathbf{\Sigma}} \hat{\mathbf{V}}_{2K \times 2K}^H, \quad (2.25)$$

avec

$$\hat{\mathbf{V}} = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{V}}_{11} & \hat{\mathbf{V}}_{12} \\ \hat{\mathbf{V}}_{21} & \hat{\mathbf{V}}_{22} \end{bmatrix}. \quad (2.26)$$

Pour les méthodes de sous-espaces, les valeurs de départ ne sont pas nécessaires ; par conséquent, une interaction minimale avec l'utilisateur est requise. D'autre part, elles sont

statistiquement sous-optimales en présence de bruit. En outre, elles n'exploitent aucune connaissance a priori sur les paramètres du modèle, dont l'inclusion est importante pour améliorer encore la précision de l'estimation et la résolution. Bien que l'imposition des connaissances a priori soit limitée, certaines peuvent toutefois être incorporées dans le modèle. Les méthodes de sous-espaces ont été développées en intégrant différents types de connaissances a priori dans HTLS, tels que :

- HTLSPK (fd) [CVV97] : les fréquences et les facteurs d'amortissement de certaines exponentielles sont connus ;
- HTLSPK(fp) [CVV97] : les fréquences et les phases de certaines exponentielles sont connues ;
- HTLSPK(fdp) [CVV97] : les fréquences, les facteurs d'amortissement et les phases de certaines exponentielles sont connus ;
- HTLSPK(p) [CVV97] : les phases de certaines exponentielles sont connues ;
- HTLSPK(  $\Delta$  fd<sub>eq</sub>) [VV98] : les différences de fréquences entre les composantes doublet sont connues et les facteurs d'amortissement sont égaux.

En incorporant certaines connaissances a priori, ces méthodes peuvent atteindre des estimations de paramètres plus précises et robustes par rapport à la méthode de base HTLS. Nous allons décrire en détail la méthode HTLSPK (fp).

Si la fréquence  $f_k^\wedge$  et la phase  $\phi_k^\wedge$  de la  $k^\wedge$  ème résonance sont connues, il est possible d'effectuer un déplacement en fréquence et en phase de l'ensemble du spectre tel que la  $k^\wedge$  ème résonance soit déplacée à une fréquence et une phase nulles, comme suit :

$$\bar{x}_n' = \bar{x}_n \exp(-j\phi_k^\wedge - j2\pi f_k^\wedge n) = \sum_{k=1}^K a_k \exp(j(\phi_k - \phi_k^\wedge)) \exp((-d_k + j2\pi(f_k - f_k^\wedge))n) .$$

La partie réelle de  $\bar{x}_n'$  est

$$\bar{x}_{nr}' = a_k \exp(-d_k n) + \sum_{k=1, k \neq k^\wedge}^K a_k \exp(-d_k n) \cos((\phi_k - \phi_k^\wedge) + 2\pi(f_k - f_k^\wedge)n) .$$

La partie imaginaire de  $\bar{x}_n'$  est

$$\bar{x}_{ni}' = \sum_{k=1, k \neq k^\wedge}^K a_k \exp(-d_k n) \sin((\phi_k - \phi_k^\wedge) + 2\pi(f_k - f_k^\wedge)n) .$$

$\bar{x}_{nr}$  et  $\bar{x}_{ni}$  ont  $2K-2$  pôles  $\exp((-d_k + j2\pi(f_k - f_k))n)$  en commun, où  $k = 1, \dots, \hat{k}-1, \hat{k}+1, \dots, K$ .

Les matrices de Hankel  $\mathbf{H}_r$  et  $\mathbf{H}_i$  qui sont respectivement construites à partir de  $\bar{x}_{nr}$  et de  $\bar{x}_{ni}$  ont respectivement le rang  $2K-1$  et le rang  $2K-2$ . Les pôles communs peuvent être enlevés à partir de  $\bar{x}_{nr}$  par la projection orthogonale de  $\mathbf{H}_i$ . La DVS est utilisée pour trouver le complément orthogonal  $\mathbf{U}_{orth}$ .

$$\mathbf{H}_i = [\mathbf{U}_{common} \quad \mathbf{U}_{orth}] \boldsymbol{\Sigma} \mathbf{V}^H,$$

où  $\mathbf{U}_{orth}^H \mathbf{U}_{common} = 0$  et  $\mathbf{U}_{orth}^H \mathbf{H}_i = 0$ . Ensuite, la matrice qui contient un seul pôle  $\exp(-d_k n)$  peut être obtenue comme :

$$\mathbf{H}_r = \mathbf{U}_{orth}^H \mathbf{H}_r = \mathbf{U}_{orth}^H \mathbf{S}_1 \boldsymbol{\rho}_1 \mathbf{T}_1^T,$$

où l'indice inférieur 1 désigne le rang de la matrice  $\mathbf{H}_r$ . On peut calculer le pôle  $\exp(-d_k n)$  en utilisant la propriété d'invariance par décalage de  $\mathbf{S}_1$ , comme cela se fait dans la méthode HSVD. En général, si les fréquences et les phases de  $p$  ( $p > 1$ ) résonances sont connues, les procédures ci-dessus peuvent être répétées pour les estimations des facteurs d'amortissement de ces résonances. Si  $p \neq K$ , on peut estimer les  $K - p$  pôles restants en utilisant la méthode HTLSPK (fd). Pour plus de détails sur la méthode HTLSPK (fd), le lecteur peut se référer à [CVV97]. Finalement, quand tous les pôles du signal sont estimés, les estimations des paramètres linéaires (les amplitudes et les phases inconnues) peuvent être retrouvées avec simplement la technique des moindres carrés ou la technique des moindres carrés totaux.

Pour conclure, les méthodes de sous-espaces nécessitent une interaction minimale avec les utilisateurs. D'ailleurs, elles permettent l'inclusion de moins de connaissances a priori. Pour l'incorporation d'une connaissance a priori dans le modèle de signal, la complexité de calcul de ces méthodes est considérablement augmentée. De plus, la plupart de ces méthodes sont limitées au modèle lorentzien.

### 2.3 Méthodes d'estimation de la *baseline*

Avec la présence de *baseline*, les deux types de méthodes ci-dessus ne peuvent plus directement être utilisés pour estimer les paramètres du modèle des signaux des métabolites d'intérêt. Il est nécessaire de traiter la *baseline* comme un signal à part entière, afin d'estimer précisément les paramètres des résonances d'intérêt. Dans la littérature, la *baseline* est traitée soit à l'étape de prétraitement, pour l'éliminer avant l'estimation des paramètres, soit à l'étape

d'estimation des paramètres, qui prend en compte le modèle de la *baseline* comme ceux des composantes d'intérêt.

### 2.3.1 Prétraitement

Dans le domaine temporel, la méthode "Trunc" proposée dans [SP01] est généralement utilisée. Elle consiste à tronquer le signal à partir d'un seuil. En effet, la partie majeure de la *baseline* est localisée dans le début du signal (les premiers échantillons), du fait que les signaux de macromolécules et lipides déclinent rapidement dans le domaine temporel.

La troncature stratégique de ces échantillons initiaux permet de séparer la partie métabolite et la partie qui décline rapidement. Cette technique est simple, mais possède quelques inconvénients : premièrement, l'information utile est partiellement perdue par la troncature, en outre le seuil de la troncature est difficile à choisir et enfin le spectre peut avoir un comportement oscillatoire, en raison de la discontinuité dans le domaine temporel, due à la transformée de Fourier discrète. Afin de surmonter ces inconvénients. Ratiney et al. [RSC05] proposent une méthode à trois étapes ("Subtract") pour éliminer la composante de *baseline* dérivant du signal de macromolécules : (1) tronquer les points initiaux et quantifier les métabolites avec QUEST, (2) estimer la *baseline* à partir du signal sans les composantes de métabolites en utilisant la méthode à base de SVD ou AMARES, et (3) soustraire la *baseline* estimée du signal original.

Dans le domaine fréquentiel, la *baseline* est considérée comme un spectre de variation très lente dans l'intervalle de fréquence étudiée. Elle peut donc être modélisée avec des ondelettes ou des fonctions splines. Dans [GMA06], un *fitting* non linéaire du spectre d'intérêt par un modèle est d'abord effectué. Le spectre obtenu est ensuite soustrait du signal d'origine pour avoir le résidu qui est considéré comme le signal de *baseline*. Enfin, la transformation en ondelettes discrètes (les ondelettes de Daubechies) avec 4 coefficients (DAUB4) est utilisée pour modéliser la composante résiduelle. La composante ainsi obtenue est soustraite du signal d'origine afin d'éliminer la *baseline*. Cette procédure est répétée plusieurs fois pour une meilleure séparation du spectre d'intérêt et de la *baseline*.

### 2.3.2 Utilisation des modèles

Le signal de macromolécules peut être inclus dans le modèle sous forme de fonctions régulières ou de profils additionnels de macromolécules obtenus à partir de mesures ou de considérations théoriques. Les mesures des profils des macromolécules peuvent être faites en utilisant des séquences spécifiques basées sur la relaxation T1, telles que les séquences de retour inversion [BRS94, Kni99] ou les séquences de retour saturation [HSB01]. Ceci peut

également être basé sur la relaxation T2 en augmentant le temps d'écho [KER93]. Les profils de macromolécules peuvent fournir plus de connaissances a priori par rapport aux fonctions régulières. Cependant, la détermination in vivo du temps exact de relaxation des macromolécules et des métabolites est compliquée et prend beaucoup de temps. De plus, il faut indiquer que la mesure inexacte des profils de macromolécules peut entraîner des connaissances incorrectes et finalement affecter l'estimation des paramètres des spectres des métabolites.

Si aucun profil de macromolécules n'est disponible, la *baseline* qui est plus large que les spectres de métabolites peut être approchée par des fonctions régulières, telles que la somme de fonctions splines [PSS07, Pro93], des ondelettes [SYM01] ou des polynômes avec des paramètres ajustables [RSC05]. Enfin, les paramètres de ces fonctions sont estimés de la même manière que pour l'estimation des paramètres du spectre de métabolites. L'intégration de la *baseline* dans le processus de *fitting* par des modélisations non paramétriques permet une procédure en une seule étape, qui permet de réduire le risque d'erreurs accumulées.

## 2.4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté des études existantes pour la quantification SRM. En effet, dans la littérature, des recherches sur les signaux de la chimométrie sont également très proches de la recherche du traitement des signaux SRM. Pour plus de détails sur ces recherches, le lecteur peut se référer à [Maz05] et [Sai05].

L'objectif de l'analyse du signal SRM est d'estimer précisément les signaux des métabolites d'intérêt. Basées sur le modèle mathématique de résonance, les méthodes d'optimisation non linéaire et les méthodes de sous-espaces ont été proposées dans la littérature pour estimer les paramètres des résonances d'intérêt. Une limitation importante des méthodes d'optimisation et des méthodes de sous-espaces est leur inaptitude à traiter des signaux SRM qui contiennent des composantes significatives de *baseline*. Même si l'on peut combiner des stratégies dans la littérature pour enlever la *baseline* avec les méthodes d'estimation de paramètres, faute de connaissances a priori de la *baseline* et à cause de la superposition de la *baseline* et du signal de métabolites, l'analyse du signal SRM est toujours un problème difficile. Compte tenu des difficultés et des défauts des méthodes existantes, nous proposons d'utiliser la méthode de la représentation parcimonieuse, qui permet de résoudre les problèmes posés, en intégrant des connaissances a priori. Les détails seront présentés dans les chapitres suivants.

## Chapitre 3 Séparation des signaux utilisant les représentations parcimonieuses

---

Dans de nombreuses applications, le signal observé est la combinaison linéaire des différents signaux utiles et d'un signal de bruit. Pour estimer les signaux utiles à partir d'une seule observation, beaucoup de méthodes ont été proposées. En général, ces méthodes peuvent être divisées en deux classes. Dans la première classe, les sources de signaux composant l'observation peuvent être modélisées à l'aide de certaines fonctions mathématiques. L'identification de ces sources peut être ensuite obtenue par l'estimation des paramètres de ces fonctions avec certains algorithmes linéaires ou non linéaires d'estimation de paramètres. Les méthodes traditionnelles de quantification SRM présentées dans le chapitre 2 utilisent ce genre de méthodes. Dans certaines applications, on ne peut pas connaître les modèles mathématiques exacts des sources de signaux. Par contre, on possède des connaissances a priori sur les sources de signaux, telles que la disjonction des signaux dans le domaine temporel, le domaine fréquentiel ou le domaine temps-fréquence. Dans ces cas, l'autre classe de méthodes permet de séparer les sources de signaux d'une observation basée sur ces connaissances a priori [DJ07]. Les filtres sont souvent utilisés pour séparer les sources d'une observation dans ces méthodes, comme dans [HR03, JLO03]. Les chercheurs ont également proposé des méthodes utilisant les représentations parcimonieuses, telles que les méthodes publiées dans [LRB01, SSR09]. Dans ces méthodes, on suppose que les représentations parcimonieuses des sources sur un dictionnaire construit selon des connaissances a priori sont disjointes. En estimant la représentation parcimonieuse du signal observé, on peut obtenir les représentations parcimonieuses de ces différentes sources.

Dans ce chapitre, la méthode de séparation de signaux utilisant les représentations parcimonieuses est étudiée et appliquée à l'estimation des résonances d'intérêt du spectre SRM dans le domaine fréquentiel. Les résultats sur les données SRM simulées seront présentés à la fin du chapitre afin d'évaluer notre méthode.

### 3.1 Introduction aux représentations parcimonieuses

Depuis quelques années, les représentations parcimonieuses suscitent un grand intérêt dans la communauté du traitement du signal et des images. Les représentations parcimonieuses ont été largement utilisées pour le débruitage (*denoising*) [CD99], la séparation de sources (*signal separation*) [LC06, DLA07], l'estimation de direction d'arrivée

(*direction-of-arrival estimation*) [GR97], l'acquisition comprimée (*compressed sensing*) [Don06], etc.

Un modèle minimaliste de représentation d'un signal peut être défini par :

$$\mathbf{y} = \mathbf{D}\mathbf{w} , \quad (3.1)$$

où  $\mathbf{y}_{N \times 1}$  est un vecteur signal qui peut être représenté comme une combinaison linéaire de colonnes (souvent appelées “vecteurs de base” ou plus simplement “atomes”) d'une matrice de dictionnaire  $\mathbf{D}_{N \times M} = [\mathbf{d}_1, \mathbf{d}_2, \dots, \mathbf{d}_M]$ .  $\mathbf{w}_{M \times 1}$  est le vecteur des coefficients de la représentation. Quand  $\mathbf{w}_{M \times 1}$  a seulement un nombre restreint d'éléments non nuls, cette représentation est appelée une représentation parcimonieuse.

Dans le domaine des représentations parcimonieuses, les recherches ont concerné principalement la construction de dictionnaires et l'estimation des représentations parcimonieuses pour un signal et un dictionnaire donné.

Les dictionnaires doivent s'adapter au modèle donné dans l'équation 3.1. La construction de dictionnaire est réalisée, soit par sélection d'un ensemble de fonctions prédéfinies, soit par adaptation à un ensemble de signaux d'apprentissage [MMA06]. Nous présentons dans la section 3.2 quelques exemples d'atomes caractéristiques.

Les dictionnaires sont généralement redondants (*overcomplete*), c'est-à-dire  $M > N$ . L'équation 3.1 est donc indéterminée et possède une infinité de solutions. Parmi ces solutions, la solution avec un nombre minimum de coefficients non nuls est appelée la solution la plus parcimonieuse du signal considéré. Théoriquement, la solution la plus parcimonieuse est la solution de :

$$\min_{\mathbf{w}} \|\mathbf{w}\|_0 \text{ sous contrainte } \mathbf{y} = \mathbf{D}\mathbf{w} \quad (3.2)$$

$$\text{ou } \min_{\mathbf{w}} \|\mathbf{w}\|_0 \text{ sous contrainte } \|\mathbf{y} - \mathbf{D}\mathbf{w}\|_2 \leq \varepsilon , \quad (3.3)$$

où  $\|\cdot\|_0$  désigne la norme  $l_0$ , qui dénombre le nombre de coefficients non nuls d'un vecteur. La détermination exacte de la solution la plus parcimonieuse est un problème NP-complet [DMA97], ce qui signifie que tous les algorithmes connus pour résoudre ce problème ont un temps d'exécution exponentiel en la taille de l'entrée dans le pire cas.

Plutôt que de résoudre le problème exact, on préfère calculer des approximations de la solution exacte. Nous décrivons dans la section 3.1.2 les stratégies algorithmiques développées pour trouver la représentation parcimonieuse d'un signal.

### 3.1.1 Construction de dictionnaire

Le choix des atomes du dictionnaire dépend de l'application à laquelle on destine l'utilisation des représentations parcimonieuses. Il s'est avéré utile d'avoir des atomes ayant les mêmes caractéristiques que la source de signal que l'on cherche à modéliser. Nous présentons ci-dessous quelques atomes caractéristiques que les chercheurs choisissent souvent pour la construction des dictionnaires dans les applications des représentations parcimonieuses [Mar10].

#### 3.1.1.1 Dictionnaires fréquentiels

##### *Atomes DFT*

Une représentation issue d'atomes de la transformée de Fourier génère une décomposition propice à l'analyse harmonique d'un signal. Les atomes associés à la transformée de Fourier discrète sont les fonctions :

$$a_{n,k} = e^{-2i\pi \frac{kn}{N}}$$

Le dictionnaire ainsi créé se compose de  $N$  formes d'ondes dont les atomes sont orthogonaux deux à deux. Pour obtenir un dictionnaire de Fourier redondant (*overcomplete*), il suffit de faire un échantillonnage plus fin des fréquences. La périodicité de l'exponentielle rend de fait les atomes de la DFT particulièrement sensibles aux signaux périodiques. Cela permet de modéliser avec parcimonie des signaux de type périodique.

##### *Atomes DCT*

Les atomes associés à la transformée en cosinus discret usuelle ont les fonctions :

$$a_{n,k} = \sqrt{\frac{2}{N}} \cos\left[\frac{k\pi}{N}\left(n + \frac{1}{2}\right)\right]$$

L'avantage de la DCT est d'offrir une décomposition dans l'espace des réels, contrairement à la DFT et de s'adapter ainsi parfaitement aux algorithmes développés dans le cadre des représentations parcimonieuses. Au même titre que la transformée de Fourier, la transformée en cosinus est propice à la reconstruction de signaux périodiques.

L'analyse purement fréquentielle a néanmoins quelques limitations. Elle permet certes de détecter les fréquences dominantes d'un signal, mais elle ne prend pas en compte ses caractéristiques temporelles. Les transformées de Fourier et en cosinus discret ne seront pas adaptées pour représenter des signaux non stationnaires ou encore des discontinuités temporellement localisées.

### 3.1.1.2 Dictionnaires temps-fréquence

L'analyse temps-fréquence d'un signal permet d'identifier à quels instants les fréquences du signal varient. Les transformées associées à l'analyse temps-fréquence peuvent modéliser bien des phénomènes non stationnaires de très courte durée. L'usage d'atomes de Gabor s'est répandu pour représenter des signaux caractérisés comme non stationnaires [Mar10].

Les atomes de Gabor sont des fonctions qui ont pour spécificité d'être localisées en temps et en fréquence. Ils sont définis comme une fréquence oscillant sur une courte période, localisation obtenue par fenêtrage :

$$a_{s,\tau,f}(t) = \frac{1}{s} w\left(\frac{t-\tau}{s}\right) e^{2i\pi f(t-\tau)}$$

où  $\tau$  représente la localisation temporelle,  $s$  est le paramètre qui définit la largeur de la fenêtre  $w$ , dans le domaine fréquentiel. Le choix de la fenêtre n'est pas contraint. On choisit en général des fenêtres aux propriétés fréquentielles satisfaisantes, comme une fenêtre de Hamming. Le fenêtrage induit une découpe de l'onde en petits morceaux : ce sont les ondelettes de Gabor. Alors que l'analyse de Fourier est un outil efficace pour représenter des signaux stationnaires, les ondelettes de Gabor sont, quant à elles, utilisées pour représenter des signaux quasi-stationnaires. Comme le fenêtrage permet de segmenter le signal, on peut ainsi modéliser des zones où apparaissent des phénomènes non stationnaires.

### 3.1.1.3 Dictionnaires adaptatifs

Les dictionnaires adaptatifs sont construits à partir des données sources elles-mêmes en utilisant les méthodes d'apprentissage [MMA06, PFS07]. L'avantage de ces dictionnaires est la grande liberté qu'offre l'adaptabilité pour représenter n'importe quel signal. Cependant, il faut généralement assez de données sources pour l'apprentissage de dictionnaires efficace. De plus, les méthodes de la construction de ce type de dictionnaires sont encore lourdes à mettre en œuvre à l'heure actuelle.

## 3.1.2 Algorithmes de décomposition parcimonieuse

Dans la dernière décennie, plusieurs algorithmes de décomposition parcimonieuse très efficaces ont été proposés. Dans cette section, deux types de méthodes sont décrits : les algorithmes "gloutons" et les algorithmes basés sur la minimisation d'une norme.

### 3.1.2.1 Algorithmes gloutons

Les algorithmes gloutons estiment les représentations parcimonieuses en deux étapes. La première étape est la sélection de fonctions de base avec des coefficients de représentation

non nuls et la seconde étape est l'estimation de ces coefficients non nuls. Toutefois, il est impossible de sélectionner toutes les fonctions de base en une seule fois. Ainsi, la sélection est effectuée de façon itérative.

Soit  $\Gamma$  l'ensemble des fonctions de base correspondant à des coefficients de représentation non nuls. Cet ensemble est initialisé à l'ensemble vide  $\Gamma^0 = \{\emptyset\}$ . Dans la  $i$  ème itération, une seule fonction dans le complément de  $\Gamma^i$  est ajoutée à  $\Gamma^i$ . Ainsi,  $\Gamma^i$  peut être mise à jour à chaque itération. La différence entre les divers algorithmes gloutons est la façon dont une nouvelle fonction de base est choisie pour mettre à jour  $\Gamma^i$ .

### *Matching pursuit (MP)*

L'algorithme du *matching pursuit* (MP) [MZ93] sélectionne séquentiellement les fonctions de base en calculant des produits scalaires entre le signal et les fonctions de base du dictionnaire. A chaque itération, l'algorithme MP calcule une nouvelle approximation du signal. L'erreur d'approximation est alors utilisée dans l'itération suivante pour déterminer les nouvelles fonctions de base à sélectionner.

Soit  $\mathbf{y}$  le vecteur signal d'entrée,  $\mathbf{D}=[\mathbf{d}_1, \mathbf{d}_2, \dots, \mathbf{d}_M]$  la matrice de dictionnaire normalisée et  $\mathbf{d}_i$  le  $i$  ème vecteur de base de  $\mathbf{D}$ . On peut résumer l'algorithme MP comme suit :

Initialiser :  $\hat{\mathbf{y}}^0 = 0, \mathbf{r}^0 = \mathbf{y}, \Gamma^0 = [], \boldsymbol{\omega}^0 = [], k = 1$

**Tant que**  $\|\mathbf{r}^k\|^2 \geq \xi$  **faire**

- Calculer  $\alpha_i = \langle \mathbf{r}^{k-1}, \mathbf{d}_i \rangle$
- Trouver  $i_{\max} = \arg \max_i \alpha_i$
- Mettre à jour les données :
  1.  $\Gamma^k = [\Gamma^k, \mathbf{d}_{i_{\max}}]$
  2.  $\boldsymbol{\omega}^k = [\boldsymbol{\omega}^{k-1}, \alpha_{i_{\max}}]^T$
  3.  $\hat{\mathbf{y}}^k = \hat{\mathbf{y}}^{k-1} + \alpha_{i_{\max}} \mathbf{d}_{i_{\max}}$
  4.  $\mathbf{r}^k = \mathbf{r}^{k-1} - \alpha_{i_{\max}} \mathbf{d}_{i_{\max}}$
  5.  $k = k + 1$

**Fin Tant que**

La preuve de la convergence de l'algorithme MP réside principalement dans le fait que  $\langle \mathbf{r}^k, \mathbf{d}_{i_{\max}} \rangle = 0$ . Pour l'algorithme MP, il n'est pas nécessaire de calculer des inversions de

matrices, ce qui le rend facile à implémenter. Son inconvénient principal est que, bien que la convergence asymptotique soit garantie, le résultat obtenu après n'importe quel nombre d'itérations sera sous-optimal et l'erreur d'approximation peut rester très importante, en particulier pour les dictionnaires non orthogonaux.

L'algorithme *orthogonal matching pursuit* (OMP) [PRK93] est une amélioration de l'algorithme MP. Comme l'algorithme MP, l'algorithme OMP sélectionne la fonction de base la plus corrélée avec le signal à chaque itération. La différence entre l'algorithme MP et l'algorithme OMP réside dans le calcul du résidu  $\mathbf{r}^k$ . A chaque itération, l'algorithme MP met à jour le résidu en soustrayant de  $\mathbf{r}^{k-1}$  la contribution de la nouvelle fonction de base sélectionnée. Tandis que l'algorithme OMP recalcule les contributions de toutes les fonctions de base sélectionnées à chaque itération pour mettre à jour  $\hat{\mathbf{y}}^k$  et  $\mathbf{r}^k$  qui est le résultat de la soustraction de  $\hat{\mathbf{y}}^k$  du signal original. Ainsi, après n'importe quel nombre fini d'itérations, l'algorithme OMP donne l'approximation optimale pour le sous-ensemble de fonctions de base sélectionné dans le dictionnaire. En conséquence, pour des dictionnaires non-orthogonaux, l'algorithme OMP converge en général plus vite que l'algorithme MP.

L'algorithme OMP se résume ainsi :

Initialiser :  $\mathbf{r}^0 = \mathbf{y}, \mathbf{\Gamma}^0 = [], \boldsymbol{\omega}^0 = [], k = 0$

**Tant que**  $\|\mathbf{r}^k\|^2 \geq \xi$  **faire**

- Calculer  $\alpha_i = \langle \mathbf{r}^{k-1}, \mathbf{d}_i \rangle$  pour tous  $\mathbf{d}_i \notin \mathbf{\Gamma}^{k-1}$
- Trouver  $i_{\max} = \arg \max_i \alpha_i$
- Mettre à jour les données :
  1.  $\mathbf{\Gamma}^k = [\mathbf{\Gamma}^{k-1}, \mathbf{d}_{i_{\max}}]$
  2.  $\boldsymbol{\omega}^k = (\mathbf{\Gamma}^k)^\dagger \mathbf{y}$
  3.  $\mathbf{r}^k = \mathbf{y} - \mathbf{\Gamma}^k \boldsymbol{\omega}^k$
  4.  $k = k + 1$

**Fin Tant que**

Bien que l'algorithme OMP améliore la vitesse de convergence par rapport à l'algorithme MP, il requiert la résolution d'un problème inverse à chaque itération. Aussi, l'algorithme tel qu'il est décrit ci-dessus n'est pas utilisable directement dans de nombreuses applications. Une implémentation améliorée de cette méthode, qui est basée sur la factorisation QR, a été proposée dans [BD07].

### Moindres carrés orthogonaux

Un autre algorithme très utilisé est l'algorithme *orthogonal least squares* (OLS) [CBL89]. Il y a quelquefois une confusion entre l'algorithme OLS et l'algorithme OMP dans la littérature. Leur différence est étudiée en détail dans [BD07]. La différence principale entre les deux algorithmes réside dans la stratégie de sélection. L'algorithme OMP sélectionne la nouvelle fonction de base en utilisant le produit scalaire, dans lequel intervient l'angle entre les vecteurs et le résidu courant. L'algorithme OLS, quant à lui, sélectionne l'élément qui approche au mieux le résidu courant, c'est-à-dire qu'il sélectionne la fonction de base avec l'angle le plus petit après projection de cette fonction de base sur le sous-espace orthogonal. L'algorithme OLS sélectionne donc la nouvelle fonction de base de manière à minimiser l'erreur résiduelle après orthogonalisation.

Après sélection d'une nouvelle fonction de base, l'algorithme OLS, aussi bien que l'algorithme OMP, minimise le résidu sur l'ensemble des fonctions de base. La procédure de sélection de l'algorithme OLS peut être résumée ainsi :

Initialiser :  $\mathbf{r}^0 = \mathbf{y}, \mathbf{\Gamma}^0 = [], k = 0$

**Tant que**  $\|\mathbf{r}^k\|^2 \geq \xi$  **faire**

- Trouver  $i_{\max} = \arg \min_i \|\mathbf{\Gamma}'_i (\mathbf{\Gamma}'_i)^\dagger \mathbf{y} - \mathbf{y}\|^2$  où  $\mathbf{\Gamma}'_i = \mathbf{\Gamma}^{k-1} \cup \{\mathbf{d}_i\}$  pour tous  $\mathbf{d}_i \notin \mathbf{\Gamma}^{k-1}$ .
- Mettre à jour
  1.  $\mathbf{\Gamma}^k = [\mathbf{\Gamma}^{k-1}, \mathbf{d}_{i_{\max}}]$
  2.  $\mathbf{w}^k = (\mathbf{\Gamma}^k)^\dagger \mathbf{y}$
  3.  $\mathbf{r}^k = \mathbf{y} - \mathbf{\Gamma}^k \mathbf{w}^k$ .
  4.  $k = k + 1$

**Fin Tant que**

Tout comme l'algorithme OMP, l'algorithme OLS possède également une implémentation rapide basée sur la factorisation QR [BD07].

Les algorithmes gloutons (MP, OMP et OLS) ont été proposés pour construire itérativement une représentation, en sélectionnant l'atome qui maximise l'amélioration de la représentation à chaque itération. Ils sont faciles à implémenter, convergent rapidement et possèdent de bonnes propriétés d'approximation [HZ07]. Toutefois, il n'y a pas de garantie que ces algorithmes calculent des représentations parcimonieuses. Seulement sous certaines conditions, ils peuvent être utilisés pour calculer des représentations parcimonieuses (ou quasi-parcimonieuses) [Tro04].

L'inconvénient majeur de ces algorithmes est leur caractère glouton. Il est en effet possible de construire une solution à partir d'un atome qui ne fait pas partie de la représentation optimale. Aussi, les sélections suivantes serviront seulement à compenser le mauvais choix de départ [HZ07]. Cet inconvénient a conduit au développement des algorithmes de poursuite de base *basis pursuit* (BP) qui permettent de résoudre ce problème.

### 3.1.2.2 Algorithmes basés sur la minimisation de normes

Comme la recherche d'une solution optimale en norme  $l_0$  est un problème NP-complet, des méthodes basées sur la minimisation d'autres normes  $l_p$  avec ( $p \leq 1$ ) [CD99, GR97, CT07, CWB08 et MBJ09] pour trouver des solutions approchées ont été proposées. Ici, nous décrivons principalement des algorithmes basés sur les minimisations de la norme  $l_1$  et de la norme pondérée itérative (la norme  $l_p$ ,  $p < 1$ ), qui sont deux alternatives communément utilisées à la place de la minimisation de la norme  $l_0$ .

#### *Basis pursuit (BP)*

Le principe de poursuite de base *basis pursuit* (BP) proposé en [CD99] est de trouver des représentations de signaux dont les coefficients ont une norme  $l_1$  minimale. Les représentations résultantes sont parcimonieuses, au sens de la norme  $l_0$ , sous certaines conditions [DH01, Fuc04].

De manière formelle, BP résout le problème :

$$\min_w \|w\|_1 \text{ sous contrainte } y = Dw. \quad (3.4)$$

Le problème 3.4 peut être reformulé comme un problème de programmation linéaire, qui consiste à trouver un vecteur  $x$  qui minimise une fonction linéaire  $f^T x$  sous contraintes linéaires :  $Ax < b$ ,  $A_{eq} \cdot x = b_{eq}$ ,  $l \leq x \leq u$ . De nombreuses publications traitant de la résolution de problèmes de programmation linéaire ont été proposées. Pour résoudre un problème d'optimisation BP, on utilise les méthodes développées pour la programmation linéaire. Dans [CD99], les algorithmes BP-*simple* et BP-*interior*, basés respectivement sur l'algorithme du simplexe et sur l'algorithme du point intérieur, ont été appliqués à la résolution de problèmes d'optimisation par BP.

De plus, dans [CD99], l'algorithme BP est aussi appliqué au cas de données bruitées. Prenons en considération des données

$$x = y + e, \quad (3.5)$$

dans lesquelles  $\mathbf{x}$  est le vecteur de signal observé,  $\mathbf{y}$  est le vecteur de signal sans bruit et  $\mathbf{e}$  est un bruit gaussien. Pour trouver la représentation parcimonieuse du signal sans bruit  $\mathbf{y}$ , le principe de l'algorithme BP ne peut pas être appliqué directement. L'alternative *Basis Pursuit De-noising* (BPDN) a été proposée pour pallier ce problème. Elle peut s'écrire comme :

$$\min_{\mathbf{w}} \frac{1}{2} \|\mathbf{x} - \mathbf{D}\mathbf{w}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{w}\|_1. \quad (3.6)$$

La minimisation est composée de deux parties : le résidu et la norme  $l_1$  du vecteur de représentation. Le paramètre  $\lambda$  permet de régler quelle part joue un rôle plus important dans la minimisation. Le choix de  $\lambda$  permet de contrôler le compromis entre la qualité de l'approximation et le degré de parcimonie. Une grande valeur pour  $\lambda$  conduit à des solutions plus parcimonieuses, alors qu'une faible valeur conduit à de meilleures approximations du signal.

La méthode BPDN est équivalente à un problème de programmation quadratique, qui consiste à trouver un vecteur  $\mathbf{x}$  qui minimise une fonction linéaire  $\frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{H} \mathbf{x} + \mathbf{f}^T \mathbf{x}$  sous contraintes linéaires :  $\mathbf{A}\mathbf{x} < \mathbf{b}$ ,  $\mathbf{A}_{eq} \mathbf{x} = \mathbf{b}_{eq}$ ,  $l \leq x \leq u$ . Pour cette raison, les algorithmes de résolution de problèmes de programmation quadratique permettent de résoudre les problèmes BPDN.

#### *FOCal Underdetermined System Solver (FOCUSS)*

L'algorithme FOCUSS proposé dans l'article [GR97] utilise la mesure de diversité  $E^{(p)}(\mathbf{w})$  ( $p \leq 1$ ) définie dans l'équation 3.7 à la place de la norme  $l_0$  et garantit la parcimonie de la solution.

$$E^{(p)}(\mathbf{w}) = \sum_{i=1}^M \text{sgn}(p) |w(i)|^p. \quad (3.7)$$

Il cherche la solution du problème suivant :

$$\mathbf{w} = \arg \min_{\mathbf{w}} E^{(p)}(\mathbf{w}), \text{ sous contrainte } \mathbf{y} = \mathbf{D}\mathbf{w}. \quad (3.8)$$

En utilisant le principe de minimisation par moindres carrés pondérés itératifs (*iteratively reweighted least squares minimization* noté IRLS), l'algorithme FOCUSS donne de façon itérative une solution parcimonieuse :

$$\mathbf{w}_{k+1} = \mathbf{W}_{k+1} (\mathbf{D}\mathbf{W}_{k+1})^\dagger \mathbf{y}, \quad (3.9)$$

où  $\mathbf{W}_{k+1} = \text{diag}(|w_k(1)|^{1-(p/2)}, \dots, |w_k(M)|^{1-(p/2)})$  est la matrice de pondération.

Afin de traiter le bruit dans les mesures, un cadre bayésien est utilisé [REC03].  $\mathbf{w}$ , défini comme suit, est estimé en utilisant un estimateur de type maximum a posteriori (MAP):

$$\mathbf{w} = \arg \min_{\mathbf{w}} J(\mathbf{w}) \quad \text{où} \quad J(\mathbf{w}) = \left[ \|\mathbf{D}\mathbf{w} - \mathbf{y}\|^2 + \gamma E^{(p)}(\mathbf{w}) \right]. \quad (3.10)$$

Le paramètre  $\gamma$  contrôle le compromis entre la qualité de la représentation  $\mathcal{Y}$  et le degré de parcimonie. Une grande valeur pour  $\gamma$  donne des solutions plus parcimonieuses, alors que de petites valeurs conduisent à de meilleures approximations. L'algorithme itératif dérivé pour trouver la solution de l'équation 3.10 est défini par :

$$\mathbf{w}_{k+1} = \mathbf{W}_{k+1} \mathbf{D}_{k+1}^T (\mathbf{D}_{k+1} \mathbf{D}_{k+1}^T + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{y}, \quad (3.11)$$

où  $\mathbf{D}_{k+1} = \mathbf{D}\mathbf{W}_{k+1}$ . Le paramètre  $\lambda$  est proportionnel à  $\gamma$  et doit augmenter avec le niveau de bruit. Les détails sur le choix de  $\lambda$  sont donnés dans [REC03].

## 3.2 Méthode de séparation des spectres SRM

Le principe de la méthode de la séparation de signaux utilisant les représentations parcimonieuses est de construire un dictionnaire, sur lequel les représentations parcimonieuses des signaux à séparer sont disjointes, et puis d'obtenir les estimations de ces représentations en estimant la représentation parcimonieuse du signal observé sur ce dictionnaire, avec un algorithme de décomposition parcimonieuse.

Dans une certaine application de cette méthode, la construction du dictionnaire et l'estimation des représentations parcimonieuses ont des particularités. Comme notre objectif est de traiter des signaux SRM, nous focalisons nos études dans ce domaine. Nous présenterons ci-dessous précisément notre méthode d'estimation des résonances d'intérêt du spectre SRM utilisant les représentations parcimonieuses.

### 3.2.1 Construction du dictionnaire

Dans le domaine fréquentiel, les résonances d'intérêt peuvent être représentées par des fonctions gaussiennes et lorentziennes avec des fréquences centrales qui sont souvent plus ou moins connues. Un dictionnaire composé de fonctions gaussiennes et lorentziennes normalisées peut être construit selon différents paramètres de ces fonctions.

Nous savons que chaque fonction gaussienne ou lorentzienne normalisée possède deux paramètres : la fréquence centrale et la largeur. Les connaissances a priori à propos des fréquences des pics et des largeurs des résonances d'intérêt sont utilisées pour fixer les paramètres des fonctions de ce dictionnaire. Le dictionnaire est construit en utilisant des

paramètres autour des valeurs connues, ce qui permet de réduire le nombre de fonctions de base dans le dictionnaire.

Si on considère un signal SRM composé d'une seule résonance, il peut être modélisé comme une fonction gaussienne :

$$x(f) = a \exp(-((f - f_c) / \alpha)^2). \quad (3.12)$$

La valeur de sa fréquence centrale  $f_c$  se situe dans l'intervalle  $[f_{\min}, f_{\max}]$  et la valeur de sa largeur  $\alpha$  se situe dans l'intervalle  $[\alpha_{\min}, \alpha_{\max}]$ . Le dictionnaire utilisé pour représenter cette résonance est constitué de quelques fonctions de base gaussiennes normalisées. Les fréquences centrales de ces fonctions de base varient dans l'intervalle  $[f_{\min}, f_{\max}]$ , avec un pas de quantification  $\Delta f$ , selon la formule  $f_i = f_{\min} + (i-1)\Delta f$  ( $i = 1, \dots, m_1$  et  $f_{\max} = f_{\min} + (m_1 - 1)\Delta f$ ). Les fonctions de base avec la même fréquence centrale ont différentes largeurs. Les largeurs sont définies par  $\alpha_j = \alpha_1 + (j-1)\Delta\alpha$  ( $j = 1, \dots, m_2$  et  $\alpha_{\max} = \alpha_{\min} + (m_2 - 1)\Delta\alpha$ ). Dans ce cas, il y a  $m_1 \times m_2$  fonctions de base dans le dictionnaire. Le nombre de fonctions de base dans le dictionnaire est déterminé par les intervalles des valeurs possibles pour les paramètres du modèle ( $f_c$  et  $\alpha$ ) et par les pas ( $\Delta\alpha$  et  $\Delta f$ ) dans ces intervalles. Il existe une fonction de base dans le dictionnaire dont les paramètres non linéaires approchent au mieux  $f_c$  et  $\alpha$ . Dans la plupart des cas, les fréquences des pics de résonance peuvent être connues a priori. Ainsi, les fonctions de base représentant la même résonance ont la même fréquence centrale et différentes largeurs.

Le dictionnaire  $D$  utilisé pour représenter un spectre SRM avec  $K$  pics de résonance peut être vu comme la combinaison de  $K$  sous-dictionnaires  $\{D_1, D_2, \dots, D_k, \dots, D_K\}$ . Chaque sous-dictionnaire correspond à une résonance particulière et peut être construit comme expliqué précédemment. Dans la suite, nous supposons que les intervalles des fréquences centrales des résonances différentes ne sont pas superposés. Ainsi, deux fonctions de base issues de deux dictionnaires différents ( $D_i$  et  $D_j$ , où  $i \neq j$ ) ont des paramètres non linéaires forcément différents.

La figure 3.1 montre un spectre SRM simulé comme le mélange de trois résonances et les fonctions de base du dictionnaire construit pour représenter ce spectre. Les fréquences centrales de ces résonances sont supposées connues a priori. Les fonctions de base utilisées pour représenter la même résonance ont la même fréquence centrale. Les lignes noires en figure 3.1 (b) correspondent aux fonctions de base qui donnent les meilleures approximations des trois résonances de la figure 3. 1 (a).

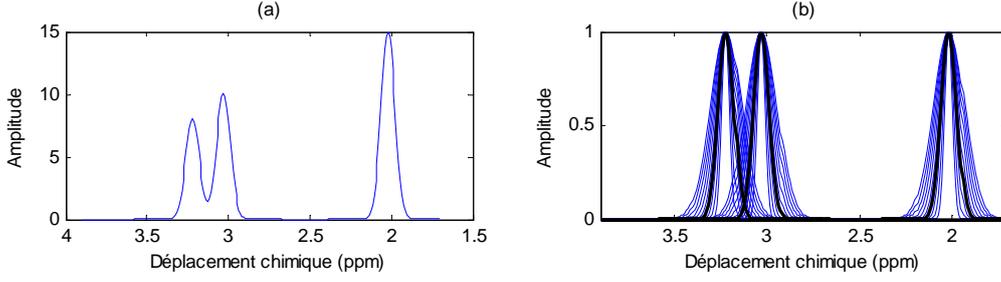


Fig. 3.1 Illustration de la construction du dictionnaire. (a) Spectre SRM simulé avec trois résonances (simulées comme fonctions gaussiennes); (b) fonctions de base (fonctions gaussiennes normalisées) dans le dictionnaire construit pour représenter le spectre dans la figure 3.1 (a) (les courbes noires en gras correspondent aux fonctions de base qui ont des paramètres non linéaires les plus appropriés pour les trois résonances en figure 3.1 (a)).

### 3.2.2 Estimation des résonances à l'aide du dictionnaire construit

Considérons un spectre SRM constitué de  $K$  résonances  $\mathbf{S} = \sum_{k=1}^K \mathbf{s}_k$ , où  $\mathbf{s}_k$  est la  $k$  ième résonance. Le dictionnaire construit en utilisant la connaissance a priori sur ce spectre est noté  $\mathbf{D} = [\mathbf{D}_1, \dots, \mathbf{D}_k, \dots, \mathbf{D}_K] = [\mathbf{d}_1, \mathbf{d}_2, \dots, \mathbf{d}_i, \dots, \mathbf{d}_M]$ , où  $\mathbf{d}_i$  ( $i=1, \dots, M$ ) sont les vecteurs de base et  $\mathbf{D}_k$  ( $k=1, \dots, K$ ) sont les matrices composées des vecteurs de base pour représenter la résonance  $\mathbf{s}_k$ . Si  $\mathbf{w}$  est la représentation la plus parcimonieuse de  $\mathbf{S}$  sur  $\mathbf{D}$ , alors on a :

$$\mathbf{S} = \mathbf{D}\mathbf{w} = \sum_{i=1}^M \mathbf{d}_i w_i = \sum_{k=1}^K \mathbf{D}_k \mathbf{w}_k, \quad (3.13)$$

où  $\mathbf{w} = [w_1^T, w_2^T, \dots, w_k^T, \dots, w_K^T]^T$ . Théoriquement, seuls les vecteurs de  $\mathbf{D}_k$  contribuent à représenter la résonance  $\mathbf{s}_k$ . De plus, seuls les vecteurs de base qui approchent au mieux les résonances d'intérêt ont des coefficients de représentation non nuls. Ainsi la représentation la plus parcimonieuse de  $\mathbf{S}$  sur  $\mathbf{D}$  peut être utilisée pour estimer les résonances d'intérêt. Soit  $\hat{\mathbf{w}}$  ( $[\hat{w}_1^T, \hat{w}_2^T, \dots, \hat{w}_k^T, \dots, \hat{w}_K^T]^T$ ) la représentation parcimonieuse estimée, alors l'estimation  $\hat{\mathbf{s}}_k$  de la résonance  $\mathbf{s}_k$  peut être obtenue selon l'équation 3.14.

$$\hat{\mathbf{s}}_k = \mathbf{D}_k \hat{\mathbf{w}}_k. \quad (3.14)$$

Comme analysé ci-dessus, les estimations des résonances  $\mathbf{s}_k$  ( $k=1, \dots, K$ ) peuvent être réalisées en trouvant la représentation parcimonieuse de  $\mathbf{S}$  sur le dictionnaire  $\mathbf{D}$  construit en utilisant les connaissances a priori sur ce spectre. Cela revient à la résolution du problème de 3.15 :

$$\min_{\mathbf{w}} \|\mathbf{w}\|_0 \text{ sous contrainte } \mathbf{S} = \mathbf{D}\mathbf{w}. \quad (3.15)$$

De nombreux algorithmes ont été proposés pour trouver la représentation parcimonieuse d'un signal. De manière générale, ces algorithmes trouvent des solutions approchées de la minimisation de la norme  $l_0$  en résolvant des problèmes d'optimisation de la forme suivante :

$$\min_{\mathbf{w}} \sum_i \varphi(|w_i|) \text{ sous contrainte } \mathbf{y} = \mathbf{D}\mathbf{w}, \quad (3.16)$$

où  $\varphi(\bullet)$  est une fonction concave semi-monotone croissante. Les normes les plus utilisées pour  $\sum_i \varphi(|w_i|)$  sont la norme  $l_1$  (dans l'algorithme BP) et les normes  $l_p$  ( $0 < p < 1$ ) (dans la méthode FOCUSS). Seulement sous certaines conditions, ces solutions approximatives coïncident avec la représentation la plus parcimonieuse. L'article proposé dans [BEZ08] démontre qu'une solution parcimonieuse acceptable  $\bar{\mathbf{w}}$  est l'unique solution globale du

problème d'optimisation de l'équation 3.16, si  $\|\bar{\mathbf{w}}\|_0 < \frac{1}{2t_D}$ , où  $t_D = \frac{\rho(\mathbf{D})}{1 + \rho(\mathbf{D})}$  et  $\rho(\mathbf{D})$  est la

cohérence de la matrice  $\mathbf{D}$ , définie par  $\rho(\mathbf{D}) = \max_{i,j,j \neq i} \frac{|\mathbf{d}_i^T \mathbf{d}_j|}{\|\mathbf{d}_i\|_2^2}$ .

Dans notre méthode, le dictionnaire pour représenter un spectre SRM se compose de fonctions de base gaussiennes ou lorentziennes. La cohérence du dictionnaire  $\mathbf{D}$  est déterminée par des paramètres (fréquences centrales et largeurs) des fonctions de base. Les fonctions de base utilisées pour représenter une même résonance possèdent la même fréquence centrale, ce qui conduit à la grande cohérence du dictionnaire  $\mathbf{D}$ . En conséquence, les algorithmes proposés dans la littérature ne donnent pas une bonne approximation de la résolution du problème exposé dans l'équation 3.15.

Toutefois, on peut noter que la décomposition parcimonieuse dans cette application possède des propriétés intéressantes. Par exemple, le nombre de résonances d'intérêt est connu a priori, donc on peut connaître le nombre d'éléments non nuls du vecteur de représentation attendu  $\mathbf{w}$ . De plus, la matrice de dictionnaire  $\mathbf{D}$ , le spectre SRM  $\mathcal{S}$  et le vecteur  $\mathbf{w}$  sont en général non négatifs. Ces propriétés permettent d'ajouter des contraintes pour adapter les algorithmes de décomposition parcimonieuse proposés dans la littérature afin de mieux estimer la représentation parcimonieuse des spectres SRM sur le dictionnaire construit.

### 3.2.3 Décompositions parcimonieuses des spectres SRM

En ajoutant des contraintes supplémentaires, nous avons adapté les trois algorithmes présentés en section 3.1.2 pour les décompositions parcimonieuses de spectres SRM.

Le premier consiste à utiliser l'algorithme glouton. Soit  $\mathbf{D}=[\mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2, \dots, \mathbf{D}_K]$ , où  $\mathbf{D}_k$  est la matrice composée des vecteurs de base représentant la même résonance d'intérêt et  $K$  est le nombre de résonances d'intérêt. Trois contraintes supplémentaires sont ajoutées dans l'exécution de cet algorithme : (1) le nombre d'éléments non nuls du vecteur de représentation décide du nombre d'itérations de cet algorithme ; (2) un seul vecteur de base de  $\mathbf{D}_k$  (ou bien deux vecteurs, puisqu'il faut parfois une fonction gaussienne et une fonction lorentzienne pour représenter au mieux une résonance) peut être sélectionné ; (3) ce vecteur de base doit correspondre à un coefficient positif. On peut résumer cet algorithme glouton adapté comme suit :

Initialiser :  $\mathbf{r}^0 = \mathbf{S}, \mathbf{\Gamma}^0 = [], \mathbf{\Gamma}_D^0 = [], \mathbf{\Gamma}' = [], k = 0$

**Tant que**  $\mathbf{\Gamma}^k$  contient moins que  $K$  ou  $2K$  vecteurs de base

- Recherche de  $i_{\max} = \arg \min_i f(\mathbf{d}_i)$  ou  $i_{\max} = \arg \max_i f(\mathbf{d}_i)$  pour tout  $\mathbf{d}_i \notin \mathbf{\Gamma}_D^{k-1}$  et  $\mathbf{D}_{i_{\max}}$  (la matrice composée des vecteurs de base utilisés pour représenter la même résonance  $\mathbf{d}_{i_{\max}}$ )
- Mise à jour  $\mathbf{\Gamma}^k = [\mathbf{\Gamma}^{k-1}, \mathbf{d}_{i_{\max}}]$ ,  $\mathbf{w}^k = (\mathbf{\Gamma}^k)^\dagger \mathbf{y}$ ,  $\mathbf{\Gamma}_D^k = [\mathbf{\Gamma}_D^{k-1}, \mathbf{D}_{i_{\max}}]$ ,  $\mathbf{r}^k = \mathbf{y} - \mathbf{\Gamma}^k \mathbf{w}^k$
- Si  $\mathbf{w}^k > 0$ ,  $\mathbf{\Gamma}_D^k = \mathbf{\Gamma}_D^k \cap \overline{\mathbf{\Gamma}'}$  ( $\overline{\mathbf{\Gamma}'}$  est le complément de  $\mathbf{\Gamma}'$ ),  $\mathbf{\Gamma}' = []$  et  $k = k + 1$ , sinon  $\mathbf{\Gamma}^k = [\mathbf{\Gamma}^{k-1}]$ ,  $\mathbf{\Gamma}' = [\mathbf{\Gamma}, \mathbf{D}_{i_{\max}}]$ ,  $\mathbf{r}^k = \mathbf{r}^{k-1}$  et  $k = k + 1$

**Fin Tant que**

Ici,  $f(\mathbf{d}_i)$  peut être obtenu comme dans l'algorithme OMP par le calcul du produit  $\mathbf{d}_i$  par  $\mathbf{r}^{k-1}$  ou comme dans l'algorithme OLS  $\|\mathbf{\Gamma}'_i (\mathbf{\Gamma}'_i)^\dagger \mathbf{y} - \mathbf{y}\|^2$ , où  $\mathbf{\Gamma}'_i = \mathbf{\Gamma}^{k-1} \cup \{\mathbf{d}_i\}$ . Par la suite, cet algorithme adapté est appelé « OMP adapté » ou « OLS adapté », selon quel  $f(\mathbf{d}_i)$  est utilisé.

Au contraire des algorithmes gloutons, les algorithmes basés sur la minimisation d'une norme mettent à jour l'ensemble du vecteur de représentation à chaque itération. Par conséquent, on ne peut pas contrôler le nombre de ses éléments non nuls. La contrainte de non négativité du vecteur de représentation est ajoutée dans ce type d'algorithme, afin d'améliorer ses performances pour notre application.

Le deuxième algorithme adapté est basé sur le principe de la poursuite de base (BP). Il consiste à résoudre le problème de la minimisation de la norme  $l_0$  en minimisant  $\mathbf{f}^T \mathbf{w}$  sous la contrainte  $\mathbf{S} = \mathbf{D}\mathbf{w}$ ,  $\mathbf{w} \geq 0$ , où  $\mathbf{f} = [1, \dots, 1]^T$  a la même dimension que  $\mathbf{w}$ . Par la suite, cet algorithme est appelé « BP non négatif ».

En ajoutant la contrainte de non négativité, nous adaptions aussi l'algorithme FOCUSS. L'algorithme FOCUSS trouve une solution de manière itérative selon la formule suivante :

$$\mathbf{w}_{k+1} = \mathbf{W}_{k+1} \mathbf{D}_{k+1}^T (\mathbf{D}_{k+1} \mathbf{D}_{k+1}^T + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{S},$$

dans laquelle  $\mathbf{D}_{k+1} = \mathbf{D} \mathbf{W}_{k+1}$  et  $\mathbf{W}_{k+1} = \text{diag}(|w_k(1)|^{1-(p/2)}, \dots, |w_k(M)|^{1-(p/2)})$  ( $p \leq 1$ ). A chaque itération, les valeurs négatives de la solution mise à jour sont mises à la valeur zéro pour assurer la non négativité de la solution. Dans notre méthode, pour des raisons d'efficacité de calcul, la valeur de  $\lambda$  est mise à la valeur  $C\varepsilon^2$ , où  $\varepsilon$  représente la puissance du bruit estimée et  $C$  est une constante choisie par une analyse minutieuse des données simulées. Pour l'initialisation de l'algorithme,  $\mathbf{w}_0$  est mise à la valeur de la solution des moindres carrés  $\mathbf{D}^\dagger \mathbf{S}$ , où  $\dagger$  représente la pseudo-inverse de Moore–Penrose. Par la suite, cet algorithme est appelé « FOCUSS non négatif ».

Les performances de ces trois algorithmes adaptés sont comparées dans les expérimentations qui seront montrées dans la section suivante.

### 3.3 Expérimentations sur des données simulées

Dans cette partie, nous comparons d'abord les performances des algorithmes présentés dans la section 3.2.3 pour trouver les décompositions parcimonieuses des signaux simulés sur un dictionnaire gaussien. Nous évaluons aussi notre méthode d'estimation des résonances d'intérêt de spectres SRM en utilisant des spectres simulés.

#### 3.3.1 Comparaison de différents algorithmes de décomposition parcimonieuse

##### 3.3.1.1 Données simulées

On construit une matrice de dictionnaire composée de vecteurs de base gaussiens normalisés avec 128 points de données. Les fréquences centrales de ces vecteurs de base varient dans l'intervalle donné  $[f_{\min}, f_{\max}] = [44, 84]$  avec un pas d'échantillonnage  $\Delta f = 1$ . Les vecteurs de base avec la même fréquence centrale ont différentes largeurs variant dans l'intervalle  $[\alpha_{\min}, \alpha_{\max}] = [1, 5]$  avec un pas d'échantillonnage  $\Delta \alpha = 1$ . La figure. 3.2 (a) montre quelques fonctions de base du dictionnaire.

Dans chaque expérience, on crée un signal qui est la combinaison linéaire de cinq vecteurs de base du dictionnaire avec des coefficients positifs. Les cinq vecteurs de base et les coefficients de combinaison sont décidés au hasard chaque fois. La figure 3.2 (b) montre un signal simulé. Différents algorithmes de décomposition parcimonieuse sont utilisés pour estimer les représentations parcimonieuses des signaux simulés.

### 3.3.1.2 Résultats et analyses

La figure 3.3 montre les résultats d'une expérience obtenus par différents algorithmes (BP non négatif, FOCUSS non négatif, OMP adapté et OLS adapté). Le signal simulé est montré en figure 3.2 (b). On peut voir en figure 3.3 que, dans cette expérience, l'algorithme FOCUSS non négatif a estimé au mieux la représentation parcimonieuse de ce signal.

Dans chaque expérience, nous avons calculé l'erreur relative du vecteur de représentation estimé par chaque algorithme, qui est définie comme la moyenne des erreurs d'estimation de tous les coefficients de représentation divisée par la moyenne des cinq coefficients de représentation non nuls. Les moyennes des erreurs relatives de 50 expériences avec les signaux simulés différents de ces quatre algorithmes (BP non négatif, FOCUSS non négatif, OMP adapté et OLS adapté) sont respectivement 0,0854, 0,0119, 0,0560 et 0,0427, ce qui démontre une nouvelle fois la supériorité de l'algorithme FOCUSS non négatif sur ses concurrents.

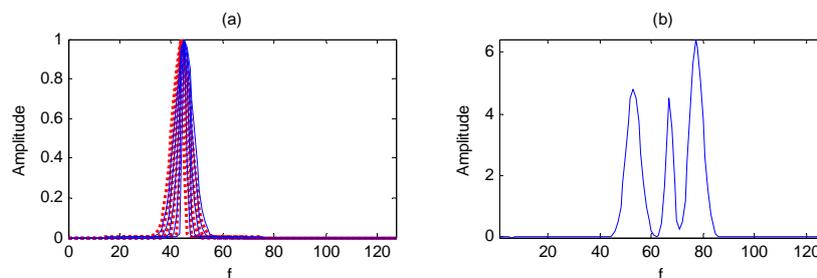


Fig. 3.2 Exemple de fonctions de base du dictionnaire et d'un signal simulé. (a) Fonctions de base (les lignes continues et pointillées correspondent respectivement à deux fréquences centrales différentes avec  $\Delta f = 1$ ) ; (b) signal simulé.

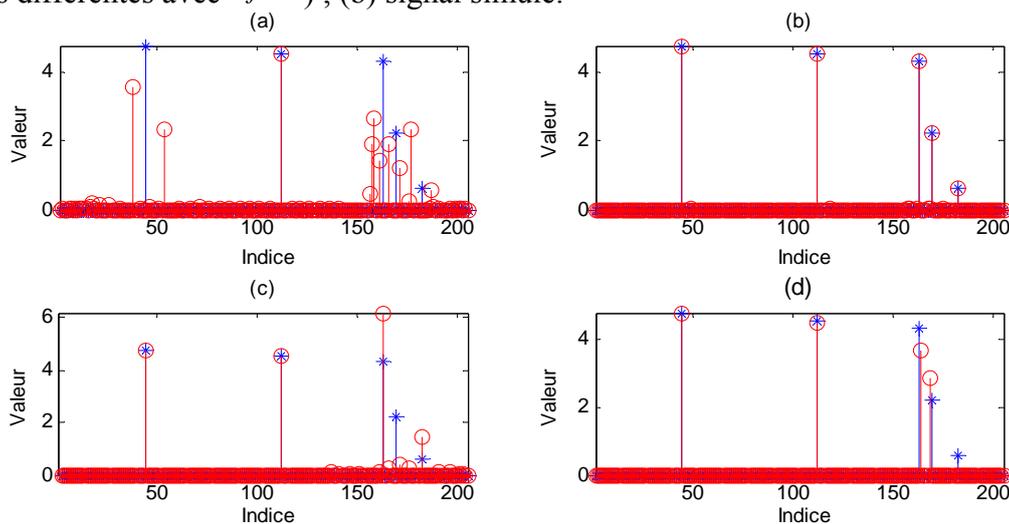


Fig. 3.3 Comparaison des vecteurs de représentation réels (étoiles) et des résultats estimés avec différents algorithmes (cercles). (a) BP non négatif ; (b) FOCUSS non négatif ; (c) OMP adapté ; (d) OLS adapté.

### 3.3.2 Analyse de l'algorithme FOCUSS non négatif

Les expériences présentées dans cette section ont pour but d'analyser les performances de l'algorithme FOCUSS non négatif pour estimer les représentations parcimonieuses de signaux simulés avec des pics gaussiens.

#### 3.3.2.1 Données simulées

Chaque signal simulé avec 128 points de données est la combinaison linéaire de  $l$  fonctions gaussiennes normalisées avec des coefficients positifs déterminés au hasard. Les fréquences centrales de ces fonctions sont notées  $f_i$  ( $i=1, \dots, l$ ). Les largeurs de ces fonctions sont choisies parmi l'ensemble  $\{\alpha_j = \alpha_1 + (j-1) \times \Delta\alpha, j=1, \dots, J\}$ .

L'algorithme FOCUSS non négatif est utilisé pour estimer les représentations parcimonieuses des signaux simulés sur un dictionnaire, qui se compose de  $l \times J$  fonctions de base (gaussiennes normalisées) avec les fréquences centrales  $f_i$  ( $i=1, \dots, l$ ) et les largeurs  $\{\alpha_j = j\Delta\alpha, j=1, \dots, J\}$ . Nous avons créé quelques expérimentations. Dans chaque expérimentation, les valeurs de  $l$ ,  $f_{i+1} - f_i$ ,  $\Delta\alpha$ ,  $J$  sont déterminées et puis 200 signaux sont simulés.

#### 3.3.2.2 Résultats et analyses

Les nombres de fausses estimations pour les 200 signaux simulés avec les mêmes valeurs de  $l$ ,  $f_{i+1} - f_i$ ,  $\Delta\alpha$ ,  $J$  sont montrés dans les tableaux 3.I et 3.II.

Tab. 3.I Nombres de fausses estimations ( $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J = 10$ ).

$f_{i+1} - f_i \backslash l$	1	2	3	4	5	6
3	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	2
1	0	0	0	1	2	4

Tab. 3.II Nombres de fausses estimations ( $\Delta\alpha = 1$  et  $J = 5$ ).

$f_{i+1} - f_i \backslash l$	1	2	3	4	5	6
3	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0

On constate dans le tableau 3.I ( $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J = 10$ ) que lorsque le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour composer les signaux simulés augmente ( $l$  varie de 1 à 6) et la différence entre les fréquences centrales de deux fonctions adjacentes diminue ( $f_{i+1} - f_i$  est réduit de 3 à 1), la possibilité d'arriver à une fausse estimation pour l'algorithme FOCUSS non négatif augmente (de 0 à 2% dans nos expériences).

Les figures 3.4 à 3.8 montrent des exemples de fausses estimations. On constate que, dans ces cas de fausses estimations, les superpositions des pics gaussiens sont vraiment importantes et quelques pics, surtout les petits, sont noyés totalement dans les autres. Dans ce cas, le signal simulé peut avoir plusieurs représentations parcimonieuses sur le dictionnaire construit. Il est donc possible que l'algorithme FOCUSS non négatif trouve l'une d'elles, qui n'est pas la plus parcimonieuse. Ce phénomène se retrouve dans toutes les fausses estimations. Ceci s'explique par le fait que l'algorithme FOCUSS non négatif ne trouve qu'une solution approximative de la minimisation de la norme  $l_0$ , qui n'est pas toujours la solution la plus parcimonieuse.

En comparant les résultats dans le tableau 3.I ( $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J = 10$ ), et ceux dans le tableau 3.II ( $\Delta\alpha = 1$  et  $J = 5$ ), on peut constater que, dans le cas où la différence de largeur entre les fonctions de base avec la même fréquence centrale est assez grande ( $\Delta\alpha = 1$ ), l'algorithme FOCUSS non négatif peut estimer correctement les représentations parcimonieuses de tous les signaux simulés. Dans le cas  $\Delta\alpha = 1$ , bien que les fonctions gaussiennes composant les signaux simulés puissent se superposer aussi sérieusement que dans le cas  $\Delta\alpha = 0,5$ , en raison du nombre réduit de fonctions de base dans le dictionnaire, il y a moins de possibilités pour qu'un signal simulé ait plusieurs représentations parcimonieuses sur le dictionnaire construit. Donc, dans ce cas, l'algorithme FOCUSS non négatif n'aura aucun problème pour trouver la bonne représentation.

Malgré ces fausses estimations mentionnées, en général la performance de l'algorithme FOCUSS non négatif est satisfaisante. Notre objectif est de traiter des signaux SRM. Considérant que les pics de spectre SRM se superposent moins sérieusement que dans les expériences ci-dessus ( $f_{i+1} - f_i = 1$ ), cet algorithme pourra bien réaliser l'estimation des représentations parcimonieuses des résonances d'intérêt de spectres SRM dans notre méthode.

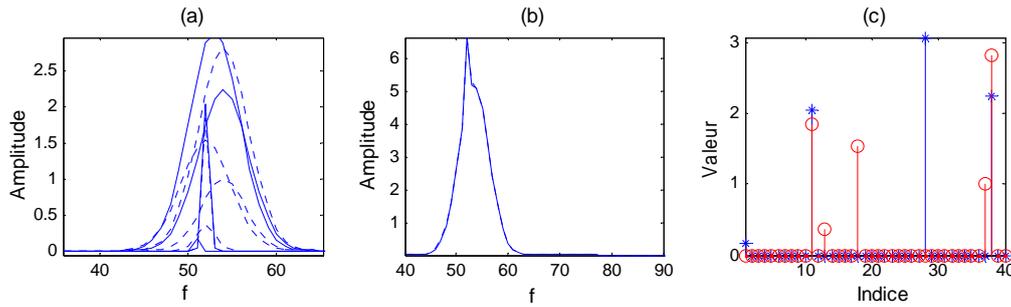


Fig. 3.4 Exemple de fausses estimations ( $l = 4$ ,  $f_{i+1} - f_i = 1$ ,  $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J = 10$ ). (a) Comparaison des pics simulés (lignes continues) avec les pics estimés (lignes pointillées) ; (b) comparaison du signal simulé (ligne continue) avec le signal estimé (ligne pointillée) ; (c) comparaison des coefficients de représentation réels (étoiles) avec les coefficients de représentation estimés (cercles).

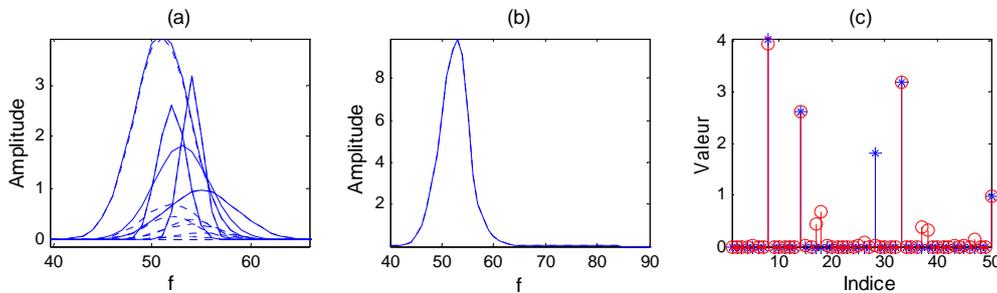


Fig. 3.5 Exemple de fausses estimations ( $l = 5$ ,  $f_{i+1} - f_i = 1$ ,  $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J = 10$ ). (a) Comparaison des pics simulés (lignes continues) avec les pics estimés (lignes pointillées) ; (b) comparaison du signal simulé (ligne continue) avec le signal estimé (ligne pointillée) ; (c) comparaison des coefficients de représentation réels (étoiles) avec les coefficients de représentation estimés (cercles).

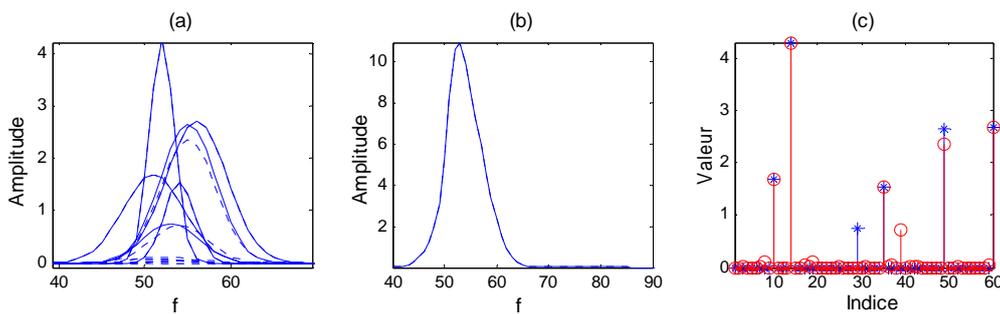


Fig. 3.6 Exemple de fausses estimations ( $l = 6$ ,  $f_{i+1} - f_i = 1$ ,  $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J = 10$ ). (a) Comparaison des pics simulés (lignes continues) avec les pics estimés (lignes pointillées) ; (b) comparaison du signal simulé (ligne continue) avec le signal estimé (ligne pointillée) ; (c) comparaison des coefficients de représentation réel (étoiles) avec les coefficients de représentation estimé (cercles).

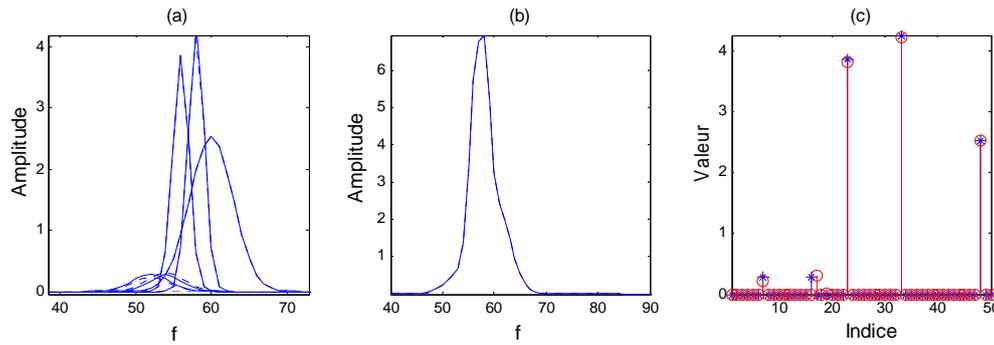


Fig. 3.7 Exemple de fausses estimations ( $l=5$ ,  $f_{i+1} - f_i = 2$ ,  $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J=10$ ). (a) Comparaison des pics simulés (lignes continues) avec les pics estimés (lignes pointillées) ; (b) comparaison du signal simulé (ligne continue) avec le signal estimé (ligne pointillée) ; (c) comparaison des coefficients de représentation réels (étoiles) avec les coefficients de représentation estimés (cercles).

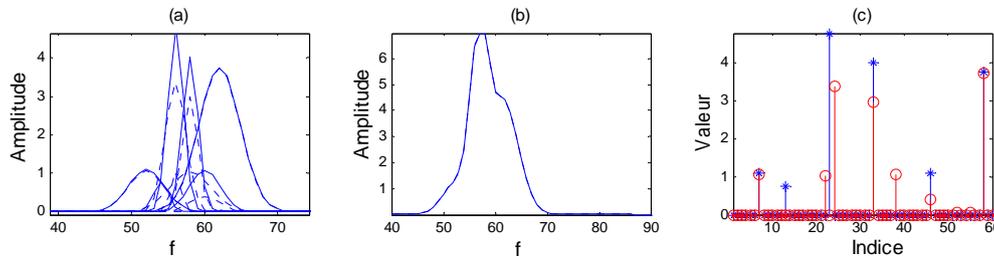


Fig. 3.8 Exemple de fausses estimations ( $l=6$ ,  $f_{i+1} - f_i = 2$ ,  $\Delta\alpha = 0,5$  et  $J=10$ ). (a) Comparaison des pics simulés (lignes continues) avec les pics estimés (lignes pointillées) ; (b) comparaison du signal simulé (ligne continue) avec le signal estimé (ligne pointillée) ; (c) comparaison des coefficients de représentation réels (étoiles) avec les coefficients de représentation estimés (cercles).

### 3.3.3 Séparation des spectres SRM simulés

Nous avons simulé plusieurs types de spectres SRM (SRM 1H et SRM 31P pour le cerveau, ainsi que SRM 1H pour la prostate) pour évaluer notre méthode.

#### 3.3.3.1 SRM 1H du cerveau humain

##### *Données simulées*

Des spectres SRM 1H du cerveau humain ont été simulés pour évaluer notre méthode. Un spectre simulé avec 512 points de données contient seize résonances et un bruit gaussien. Chaque résonance est simulée comme une fonction gaussienne représentée en figure 3.9 (a). Les paramètres de ces fonctions sont résumés dans le tableau 3.III ( $f_k$  : la fréquence centrale,

$d_k$  : la largeur et  $a_k$  : l'amplitude). Ces paramètres sont déterminés par un médecin à partir de spectres réels.

Tab. 3.III Paramètres du spectre SRM 1H simulé.

Métabolite	$k$	$f_k$ (ppm)	$\alpha_k$ (ppm)	$a_k$
Cr	1	3,91	0,03	7,00
Glu/Gln 1	2	3,77	0,03	4,00
Glu/Gln 2	3	3,71	0,04	3,00
mI	4	3,56	0,03	6,00
Tau	5	3,42	0,06	1,00
Cho	6	3,22	0,03	8,00
Cr/PCr	7	3,03	0,03	10,00
GABA 1	8	3,01	0,03	1,00
Glu/Gln 3	11	2,45	0,05	2,00
Glu/Gln 4	12	2,35	0,05	3,00
GABA 2	9	2,31	0,03	2,00
Glu/Gln 5	13	2,14	0,04	3,00
NAA	14	2,02	0,03	15,00
GABA 3	10	1,91	0,03	1,00
Lac1	15	1,33	0,03	2,00
Lac2	16	1,26	0,03	2,00

Afin de tester la robustesse de notre méthode, plusieurs spectres avec différents rapports signal-sur-bruit (SNR) (SNR = 25, 30, 35 et 40 dB) ont été simulés. Le SNR est défini comme le rapport entre l'amplitude maximale des résonances simulées sur l'écart-type du bruit. Pour chaque niveau de bruit, un ensemble de 100 spectres est généré. La figure 3.9 (b) montre un spectre simulé avec SNR = 30 dB.

Dans les expériences, les fréquences centrales des résonances d'intérêt  $f_k$  ( $k=1,\dots,16$ ) listées dans le tableau 3.III sont connues, ainsi que les intervalles des valeurs possibles de leurs largeurs  $0,01 \leq \alpha \leq 0,10$  (ppm). Lors de la construction du dictionnaire, les fonctions de base sont définies à partir de ces fréquences centrales connues  $f_k$  et des largeurs variant sur l'intervalle  $0,01 \leq \alpha \leq 0,10$  avec un pas d'échantillonnage  $\Delta\alpha = 0,01$  (ppm). L'algorithme

FOCUSS non négatif est utilisé pour estimer la représentation parcimonieuse d'un spectre simulé sur le dictionnaire construit. Le paramètre de régularisation  $\lambda$  de cet algorithme est fixé à la valeur  $C\epsilon^2$  avec  $C = 0,4$ .

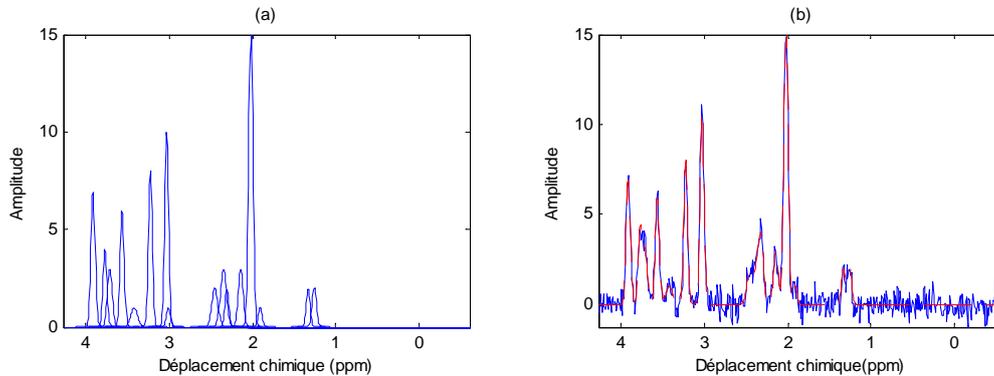


Fig. 3.9 Spectre SRM 1H du cerveau humain simulé. (a) Les seize résonances simulées ; (b) spectre observé simulé (SNR = 30 dB).

### Résultats et analyses

La figure 3.10 montre les résonances estimées dans une expérience avec SNR = 30 dB. La comparaison des résonances estimées avec les résonances simulées démontre que les résonances sont correctement estimées. Les racines carrées des erreurs quadratiques moyennes relatives (RRMSE : *Relative Root Mean Square Error*) des amplitudes des résonances pour 100 spectres simulés à chaque niveau du bruit sont données en figure 3.11. La RRMSE d'un paramètre est définie comme :

$$100 \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \left( \frac{v - \hat{v}_l}{v} \right)^2}, \quad (3.17)$$

où  $v$  est la valeur réelle de ce paramètre,  $\hat{v}_l$  est la valeur estimée de ce paramètre pour le signal  $l$  et  $L$  est le nombre de simulations. Comme on peut le voir sur la figure 3.11, les performances d'estimation baissent avec l'augmentation du niveau de bruit. On constate aussi que les petites résonances  $k = 5, 8, 11, 14, 15$  et  $16$  présentent de plus grandes erreurs d'estimation. En effet, le SNR défini globalement est plus grand pour elles, ce qui démontre la difficulté d'obtenir une bonne estimation pour les résonances de petite amplitude.

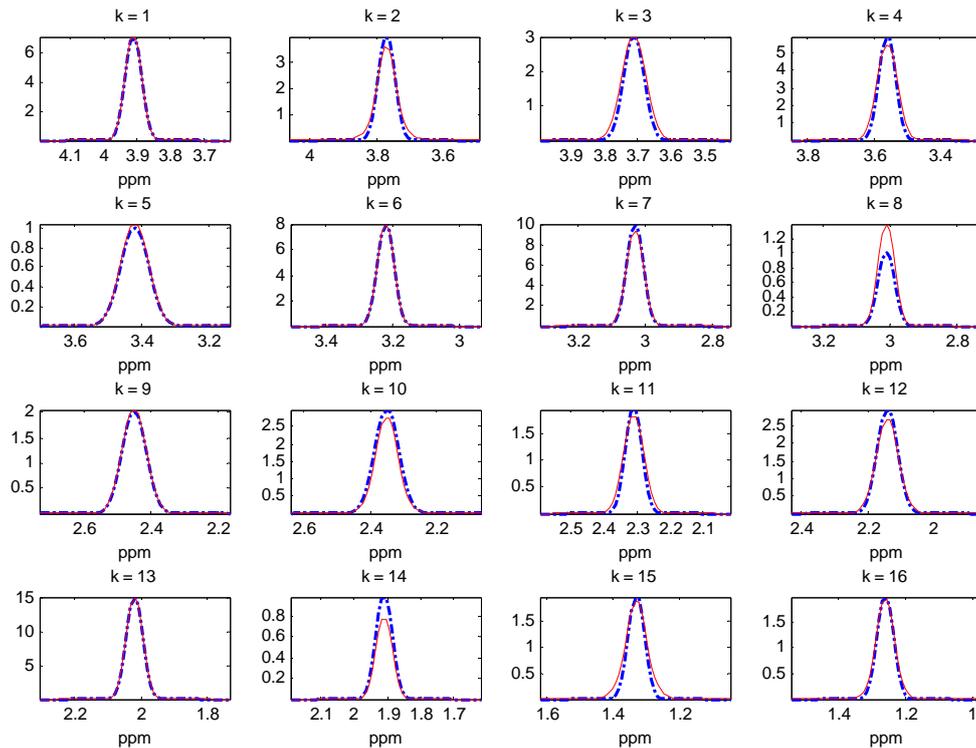


Fig. 3.10 Comparaison des résonances estimées (lignes continues) et simulées (lignes pointillées) correspondant au spectre simulé en figure 3.9 (b).

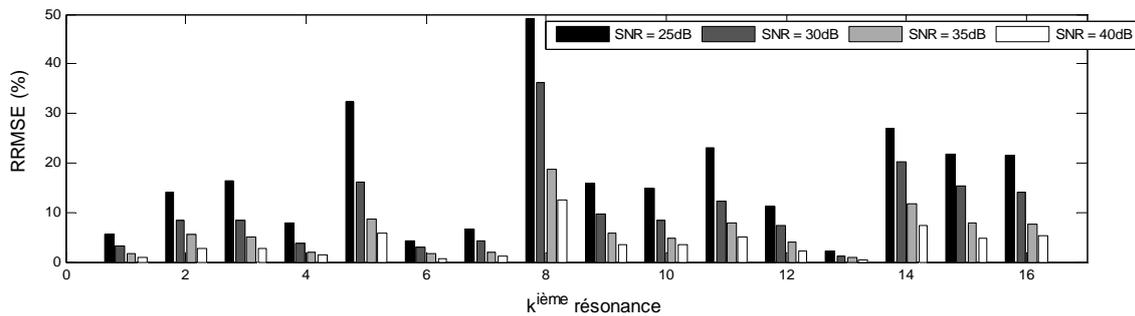


Fig. 3.11 RRMSEs (%) des amplitudes de résonances d'intérêt à différents niveaux de bruit.

### 3.3.3.2 SRM 31P du cerveau humain

#### Données simulées

Des spectres SRM 31P du cerveau humain ont été également simulés pour valider notre méthode. Un spectre SRM 31P simulé de cerveau humain avec 512 points de données se compose de onze résonances et d'un bruit gaussien. Chaque résonance est simulée comme une fonction lorentzienne. Les paramètres des résonances simulées se réfèrent à ceux dans [VVV97] et sont résumés dans le tableau 3.IV ( $f_k$  : la fréquence centrale,  $d_k$  : la largeur,  $a_k$  : l'amplitude). En figure 3. 12 (a), on voit les onze résonances simulées. Comme lors des expériences sur les spectres SRM 1H du cerveau humain, à chaque niveau de bruit (SNR = 25,

30, 35 et 40 dB), 100 spectres sont simulés. La figure 3.12 (b) montre un spectre simulé avec  $SNR = 30$  dB.

La simulation 31P est un peu différente de la simulation SRM 1H. En plus des connaissances a priori des fréquences centrales de chaque résonance, la connaissance des doublets ATP (pics  $\alpha$ -ATP et  $\gamma$ -ATP) et des triplets (pics  $\beta$ -ATP) utilisée dans la littérature [GOB06, SSS04] est également intégrée dans la construction du dictionnaire pour notre méthode. Pour les pics triplets, ils ont la même largeur ( $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3$ ) et leurs amplitudes sont liées par la relation  $a_1 = a_2 / 2 = a_3$ . Pour les pics doublets, ils ont la même largeur ( $\alpha_4 = \alpha_5; \alpha_6 = \alpha_7$ ) et la même amplitude ( $a_4 = a_5; a_6 = a_7$ ).

Nous incluons ces nouvelles connaissances a priori dans le dictionnaire des fonctions de base constituées par des combinaisons de fonctions lorentziennes. Ces combinaisons de fonctions respectent les contraintes mentionnées ci-dessus pour les doublets et les triplets. Les largeurs de toutes ces fonctions lorentziennes utilisées pour construire le dictionnaire sont prises dans l'intervalle  $10 \leq \alpha \leq 400$  (Hz) avec un pas d'échantillonnage  $\Delta\alpha = 10$  (Hz).

### Résultats et analyses

Les résonances estimées du spectre simulé en figure 3.12 (b) sont données en figure 3.13. Comme le montre cette figure, les résonances estimées approchent très bien les résonances simulées. Les RRMSEs des amplitudes des résonances aux quatre différents niveaux de bruit ont été calculées. Les résultats sont présentés sur la figure 3.14. On constate que les erreurs d'estimation sur toutes les résonances augmentent avec le niveau de bruit. On constate également que les erreurs d'estimation pour les résonances  $k = 10$  et  $11$  sont plus grandes que les autres à tous les niveaux de bruit. Ces erreurs proviennent du fait que les deux pics sont très proches et que leur contribution au mélange est d'autant plus difficile à estimer. Bien que la résonance  $k = 9$  soit également proche des deux précédentes  $k = 10$  et  $11$ , en raison de sa grande amplitude, ses erreurs d'estimation sont beaucoup plus faibles.

Tab. 3.IV Paramètres du spectre SRM 31P simulé.

$k^{\text{ième}}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$f_k$ (Hz)	-86	-70	-54	152	168	292	308	360	440	490	530
$\alpha_k$ (Hz)	50	50	50	50	50	50	50	25	285,7	25	200
$a_k$	4,5	9,0	4,5	9,0	9,0	9,0	9,0	18,0	14,6	7,2	7,5

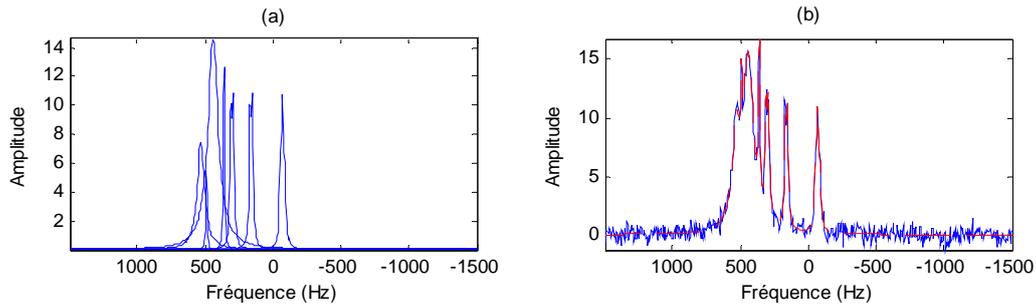


Fig. 3.12 Spectre SRM 31P simulé de cerveau humain. (a) Les onze résonances simulées ; (b) spectre observé simulé (SNR = 30 dB).

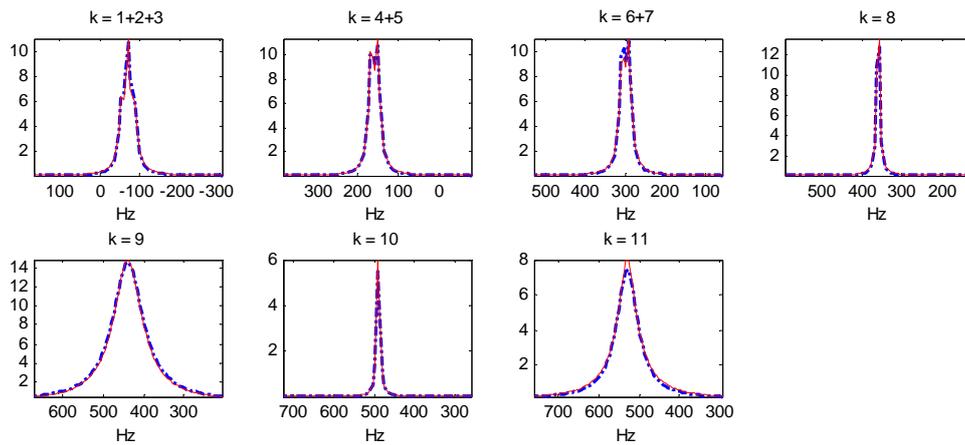


Fig. 3.13 Comparaison entre les résonances estimées (lignes continues) et simulées (lignes pointillées) correspondant au spectre simulé en figure 3.12 (b).

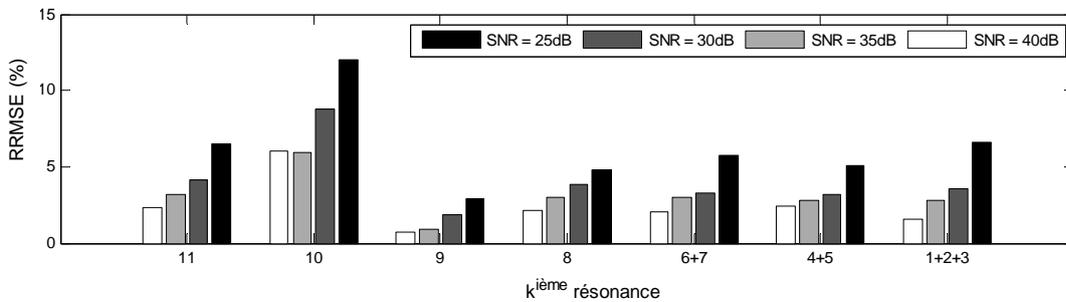


Fig. 3.14 RRMSEs (%) des amplitudes de résonances d'intérêt à différents niveaux de bruit.

### 3.3.3.3 SRM 1H de la prostate

#### Données simulées

Différent du spectre SRM 1H du cerveau humain, le spectre de la prostate possède moins de résonances d'intérêt et la forme spécifique du couple de la résonance du citrate peut varier d'un voxel à l'autre. Depuis les triplets tous positifs jusqu'à l'alternance de lobes positifs et négatifs, de nombreux profils différents peuvent être observés sur la résonance du

citrate. Partant de ces particularités, nous avons effectué des simulations d'expérience sur les spectres SRM 1H de la prostate.

Un spectre SRM 1H de la prostate simulé se compose des résonances de quatre métabolites principaux et d'un bruit gaussien. Les résonances de la choline, de la créatine et des polyamines sont respectivement simulées avec un seul pic, tandis que la résonance du citrate est simulée comme la combinaison de cinq pics contigus (trois pics positifs et deux pics négatifs), ou bien seulement trois pics positifs, comme le montrent les figures 3.15 (a) et 3.16 (a). Chaque pic est la combinaison d'une lorentzienne et d'une gaussienne formée de 512 points de données. Les paramètres du spectre simulé sont donnés dans le tableau 3.V. Afin de tester la robustesse de notre méthode pour différents niveaux de bruit, des spectres à différents niveaux de bruit ont été simulés (SNR = 170, 35, 15,5 et 10). Ici, le SNR est défini comme la hauteur du pic de choline sur l'écart-type du bruit, comme défini dans [POS06]. Pour chaque niveau de bruit, un ensemble de 100 spectres est simulé afin d'obtenir une évaluation correcte des incertitudes des résultats d'estimation, et afin de vérifier la validité de notre méthode. Les figures 3.15 (b) et figure 3.16 (b) illustrent les spectres simulés de la prostate avec SNR = 15.5.

A la différence des spectres SRM 1H simulés du cerveau humain, pour les spectres SRM 1H simulés de la prostate, on ne connaît a priori que des intervalles des fréquences centrales et des largeurs des résonances à estimer. Les fréquences centrales exactes ne sont pas connues a priori. En échantillonnant ces intervalles avec  $\Delta f = 0,01$  ppm et  $\Delta \alpha = 0,01$  ppm, nous passons en revue toutes les valeurs possibles de ces paramètres. A partir de ces valeurs, un dictionnaire est construit. Afin de s'assurer que la représentation parcimonieuse d'un spectre SRM simulé sur le dictionnaire construit est non négative, les amplitudes des vecteurs de base correspondant aux pics négatifs sont forcées à la valeur -1.

Tab. 3.V Paramètres du spectre SRM 1H simulé de la prostate.

Métabolite	Choline				Polyamines				Creatine				Citrate																			
$f_k$ (ppm)	3,21				3,11				3,02				2,81				2,74 <sup>1</sup>				2,64				2,53 <sup>1</sup>				2,47			
$\alpha_k \times 10^{-1}$ (ppm)	0,4	1,2	0,8	2,0	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2	0,8	1,4	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2	0,4	1,2		
$a_k$	1,2	2,8	0,9	2,1	1,2	2,8	3,0	7,0	-0,9	-2,1	1,8	4,2	-0,9	-2,1	3,0	7,0																
Forme <sup>2</sup>	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L		

<sup>1</sup> Paramètres des deux pics négatifs ; <sup>2</sup>G = fonction gaussienne ; L = fonction lorentzienne

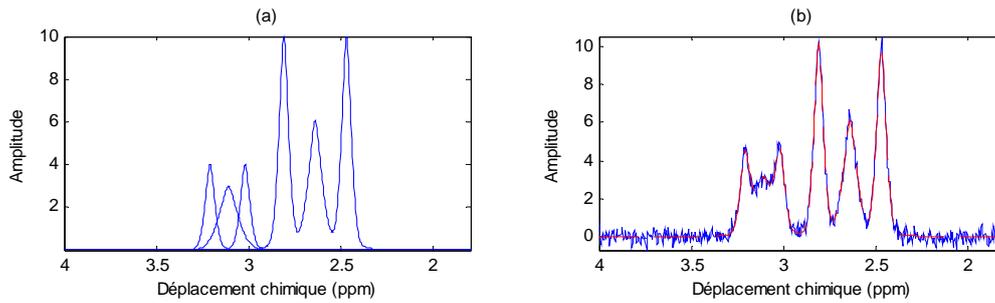


Fig. 3. 15 Spectre SRM 1H de la prostate simulé (la résonance du citrate est simulée avec trois pics positifs et deux négatifs). (a) Résonances simulées des quatre principaux métabolites ; (b) spectre observé simulé (SNR = 15.5).

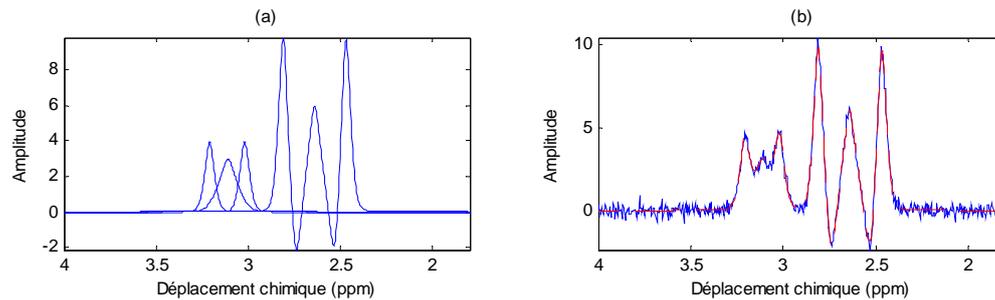


Fig. 3. 16 Spectre SRM 1H de la prostate simulé (la résonance du citrate est simulée avec trois pics positifs uniquement). (a) Résonances simulées des quatre principaux métabolites ; (b) spectre observé simulé (SNR = 15.5).

### Résultats et analyses

La figure 3.17 montre les résultats d'estimation des résonances composant le spectre de la figure 3.15(b), tandis que la figure 3.18 présente les résultats d'estimation des résonances du spectre donné en figure 3.16(b). Comme on peut voir sur ces figures, les résonances sont bien estimées dans les deux cas. Les résultats d'estimation de nombres de spectres simulés à différents niveaux de bruit sont décrits en figure 3.19 et 3.20. La figure 3.19 correspond aux résultats d'estimation des spectres simulés avec alternance positive/négative des pics du citrate. La figure 3.20, quant à elle, permet de visualiser les résultats d'estimation sur les spectres simulés avec des pics du citrate uniquement positifs. D'après les résultats statistiques présentés en figure 3.19 et 3.20, il n'y a pas de différence significative entre les résultats d'estimation des deux types de spectres de la prostate, à tous les niveaux de bruit. De plus, en raison du mélange des résonances de la choline, des polyamines et de la créatine, les erreurs d'estimation de ces résonances sont plus importantes que les erreurs d'estimation du citrate. Pour la même résonance, les erreurs d'estimation augmentent avec le niveau de bruit, comme lors des précédentes expérimentations. Mais les erreurs restent raisonnables, puisque, pour SNR = 15,5, l'erreur maximale est de 15%.

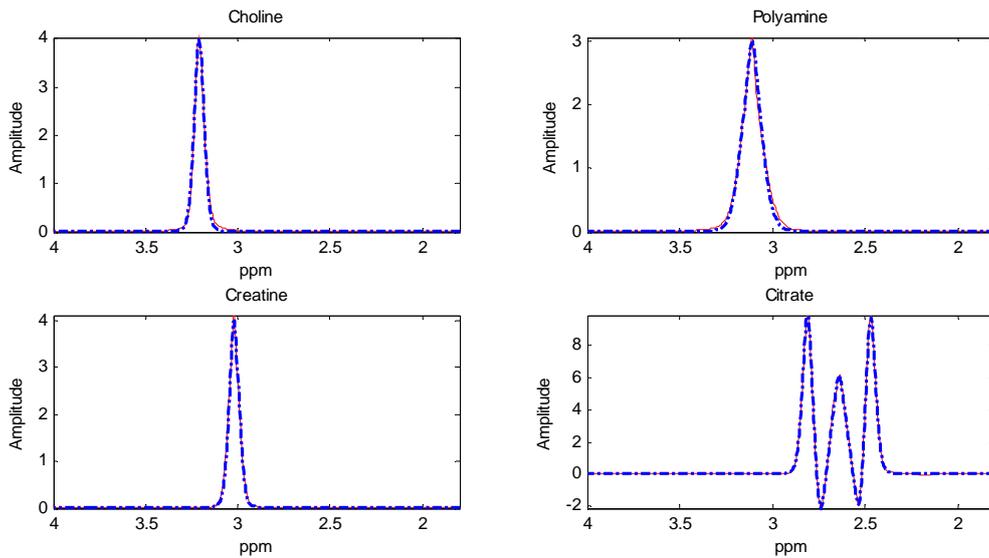


Fig. 3.17 Comparaison des résonances estimées (lignes pointillées) et simulées (lignes continues) correspondant au spectre simulé en figure 3. 15 (b).

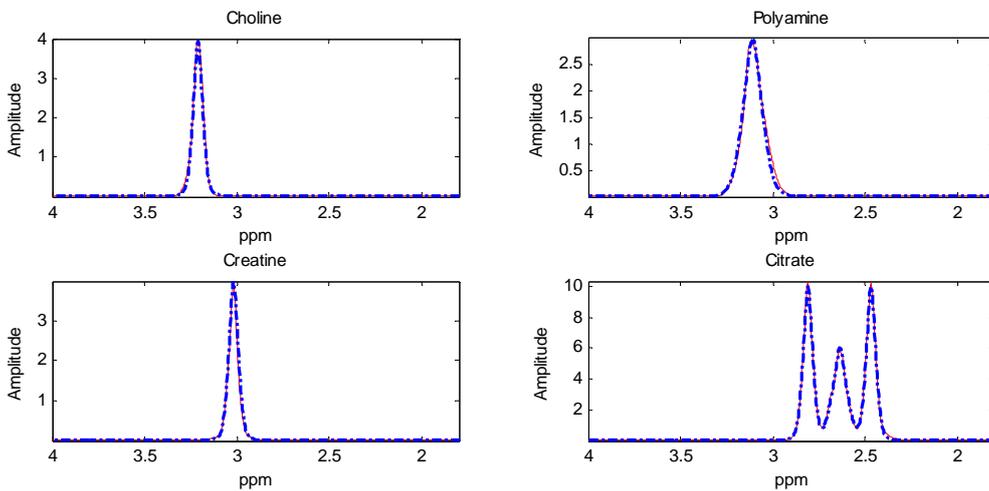


Fig. 3.18 Comparaison des résonances estimées (lignes pointillées) et simulées (lignes continues) correspondant au spectre simulé en figure 3. 16 (b).

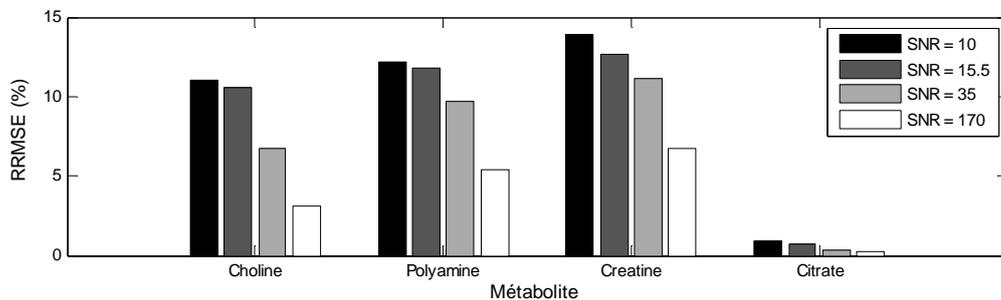


Fig. 3.19 RRMSEs (%) des surfaces des résonances en figure 3.15 (a), à différents niveaux de bruit.

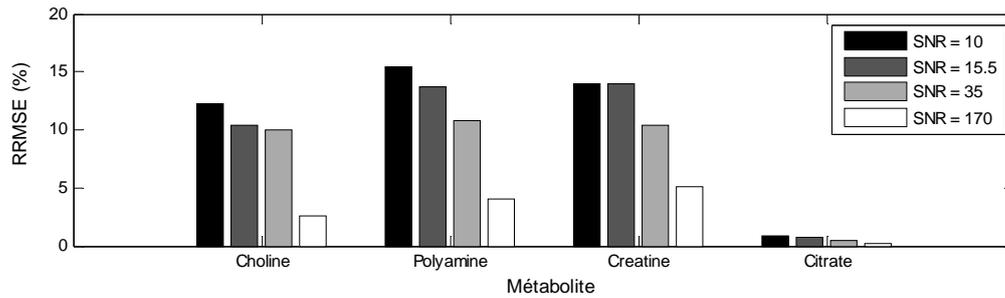


Fig. 3.20 RRMSEs (%) des surfaces des résonances en figure 3.15 (a), à différents niveaux de bruit.

### 3.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre une nouvelle méthode pour l'estimation des résonances d'intérêt à partir d'un seul spectre SRM mesuré. Dans cette méthode, un dictionnaire est construit selon les connaissances a priori sur les résonances à estimer, sur lequel les représentations parcimonieuses de ces résonances sont disjointes. En estimant la représentation parcimonieuse du spectre qui se compose de ces résonances, on peut finalement obtenir l'estimation de ces résonances.

A cause de la grande cohérence du dictionnaire construit, il est difficile, pour un algorithme de décomposition parcimonieuse proposé dans la littérature, de bien estimer les représentations parcimonieuses des spectres SRM. En ajoutant la contrainte de la non négativité de la représentation parcimonieuse, les performances de ces algorithmes pour résoudre notre problème peuvent être améliorées. Nous avons effectué des études pour comparer des algorithmes adaptés, et l'algorithme FOCUSS non négatif s'est avéré le meilleur. En outre, des expériences ont démontré que, dans les cas où les pics gaussiens ne se superposent pas suffisamment, cet algorithme peut atteindre les décompositions parcimonieuses désirées. Nous avons également évalué notre méthode par des données SRM simulées à partir de données SRM réelles ou de données utilisées souvent dans la littérature.

## Chapitre 4 Méthodes de quantification SRM

---

Comme présenté au chapitre 2, un signal SRM observé contient non seulement les résonances d'intérêt, mais également un bruit de fond (appelé *baseline* dans cette thèse). La présence de la *baseline* peut entraver la bonne quantification des contributions de chacun des métabolites d'intérêt dans le spectre observé. Par conséquent, une méthode de quantification SRM efficace doit permettre de quantifier les signaux d'intérêt correctement, malgré la perturbation de la *baseline*. La plupart des méthodes classiques dans le domaine fréquentiel prennent l'hypothèse que la *baseline* est un spectre de variation très lente dans l'intervalle de fréquence étudiée, ce qui permet de l'enlever dans une phase de prétraitement par un filtrage, ou bien de la modéliser comme pour les autres signaux d'intérêt [PMV08]. Cependant, en raison du manque de connaissance a priori et de son chevauchement important avec les signaux d'intérêt, la suppression de la *baseline* reste la faiblesse principale des méthodes de quantification SRM dans la littérature de ce domaine.

La méthode utilisant les représentations parcimonieuses présentée au chapitre 3 n'a pas pris en compte le phénomène de la *baseline*. Dans ce chapitre, nous avons proposé d'adapter cette méthode pour estimer les résonances des métabolites d'intérêt et la *baseline* du spectre SRM de manière efficace.

### 4.1 Problèmes sous-jacents

Dans le cas réel, un spectre observé  $\mathbf{x}$  peut être vu comme la somme des résonances d'intérêt  $\mathbf{s}_k$  ( $k = 1, \dots, K$ ), d'une *baseline*  $\mathbf{B}$  (perturbation) et d'un bruit gaussien  $\mathbf{e}$ , i.e. :

$$\mathbf{x} = \mathbf{S} + \mathbf{B} + \mathbf{e} = \sum_{k=1}^K \mathbf{s}_k + \mathbf{B} + \mathbf{e}, \quad (4.1)$$

où  $\mathbf{S}$  représente le spectre d'intérêt qui est la somme des résonances d'intérêt.

Dans la méthode utilisant les représentations parcimonieuses présentée au chapitre 3, une matrice de dictionnaire est construite à partir des connaissances a priori sur les résonances d'intérêt et on a :

$$\mathbf{S} = \mathbf{D}\mathbf{w}, \quad (4.2)$$

où  $\mathbf{w}$  est le vecteur de représentation parcimonieuse de  $\mathbf{S}$  sur  $\mathbf{D}$ . On peut estimer  $\mathbf{w}$  à partir de  $\mathbf{S} + \mathbf{e}$ . Ensuite, les résonances d'intérêt  $\mathbf{s}_k$  ( $k = 1, \dots, K$ ) peuvent être obtenues en calculant :

$$\mathbf{s}_k = \mathbf{D}_k \mathbf{w}_k, \quad (4.3)$$

où  $\hat{\boldsymbol{w}} = [\hat{\boldsymbol{w}}_1^T, \hat{\boldsymbol{w}}_2^T, \dots, \hat{\boldsymbol{w}}_k^T, \dots, \hat{\boldsymbol{w}}_K^T]^T$  est le vecteur de représentation estimé et  $\boldsymbol{D}_K$  se compose des vecteurs de base représentant la résonance  $s_k$ .

Dans le cas réel, le vecteur observé est  $\boldsymbol{x}$  et  $\boldsymbol{S} + \boldsymbol{e}$  est inconnu. On a donc :

$$\boldsymbol{x} = \boldsymbol{D}\boldsymbol{w} + \boldsymbol{B} + \boldsymbol{e}. \quad (4.4)$$

A cause du chevauchement entre le spectre d'intérêt et la *baseline*, la représentation parcimonieuse de  $\boldsymbol{x}$  sur  $\boldsymbol{D}$  est la somme des représentations parcimonieuses du spectre d'intérêt et de la *baseline*. On ne peut pas estimer pertinemment  $\boldsymbol{w}$  à partir de  $\boldsymbol{x}$  uniquement. Par exemple, la figure 4.1 (a) montre un spectre SRM 1H réel du cerveau, qui contient une *baseline* et un spectre d'intérêt. Nous avons utilisé directement notre méthode présentée au chapitre 3 pour estimer la représentation parcimonieuse de ce spectre réel sur le dictionnaire construit à partir des connaissances a priori sur les résonances d'intérêt. A partir de la représentation parcimonieuse estimée, nous avons calculé les estimations des résonances d'intérêt, ce qui est montré en figure 4.1 (b). Sans enlever la *baseline* de ce spectre, nous avons trouvé que les résonances d'intérêt étaient surestimées. Par conséquent, on doit trouver une stratégie d'élimination de la *baseline* pour estimer précisément les résonances d'intérêt.

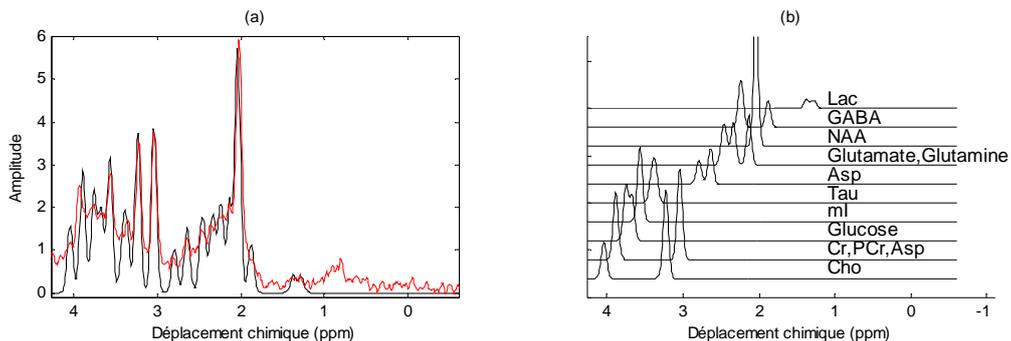


Fig. 4.1 Estimation des résonances d'intérêt d'un spectre sans enlever la *baseline*. (a) Un spectre SRM 1H réel du cerveau et le résultat de l'estimation du spectre d'intérêt obtenu avec notre méthode utilisant les représentations parcimonieuses ; (b) résonances d'intérêt estimées.

## 4.2 Méthodes

Quelques méthodes dans le domaine fréquentiel existent pour ôter la *baseline* dans la phase de prétraitement [Bro95, BDW99]. Ces méthodes utilisent, dans une première étape, des fonctions mathématiques (splines, polynômes, ondelettes, fonctions gaussiennes et lorentziennes) pour estimer la *baseline* et la soustraire du spectre observé. L'estimation des spectres est ensuite effectuée dans la deuxième étape, en utilisant les données après la soustraction. Cependant, en raison du peu de connaissance a priori sur la *baseline* et du chevauchement sévère entre la *baseline* et le spectre d'intérêt, une grande partie de

l'information issue du spectre d'intérêt est enlevée en même temps que la *baseline* dans la première étape, ce qui conduit à de mauvaises estimations des résonances d'intérêt dans l'étape suivante.

Dans le cadre de ma thèse, deux méthodes sont proposées pour la quantification SRM in vivo. La première méthode estime la *baseline* et les résonances des métabolites d'intérêt en même temps à partir du spectre observé. Les fonctions de base représentant la *baseline* sont ajoutées dans le dictionnaire construit pour représenter les résonances des métabolites. La seconde méthode utilise un filtre linéaire pour enlever la *baseline*. Le problème est qu'une partie du spectre d'intérêt est également enlevée. Pour retrouver les informations perdues relatives au spectre d'intérêt, le même filtre est aussi utilisé sur les fonctions de base représentant les résonances d'intérêt, ce qui permet de reconstruire le spectre d'intérêt. Nous détaillons par la suite les deux méthodes proposées.

#### 4.2.1 Méthode utilisant les représentations parcimonieuses

Le dictionnaire construit présenté au chapitre 3.2 contient uniquement des fonctions de base pouvant représenter les résonances d'intérêt dans le spectre observé. Nous ajoutons ici des fonctions de base supplémentaires pour représenter la *baseline* dans le spectre observé. Cela conduit à la construction d'un nouveau dictionnaire. Le nouveau dictionnaire construit est noté  $\mathbf{D}'$ , où  $\mathbf{D}' = [\mathbf{D}, \mathbf{D}_B]$ , dans lequel  $\mathbf{D}_B$  se compose des vecteurs de base représentant la *baseline*. Le vecteur du spectre observé  $\mathbf{x}$  peut être représenté comme :

$$\mathbf{x} = \mathbf{S} + \mathbf{B} + \mathbf{e} = \mathbf{D}'\mathbf{w}' + \mathbf{e}, \quad (4.5)$$

où  $\mathbf{w}'$  est le vecteur de représentation parcimonieuse. Nous proposons deux types de fonctions de base pour représenter la *baseline*.

Le premier type consiste à utiliser des polynômes. Fixant le degré  $q$  d'un polynôme, la matrice  $\mathbf{D}_B$  contient des vecteurs de base qui sont les puissances  $0, 1, \dots, q$  du vecteur fréquence  $\mathbf{f}$  et on note  $\mathbf{D}_B = [(\mathbf{f}^0)^T, (\mathbf{f}^1)^T, \dots, (\mathbf{f}^q)^T]^T$ .

Le deuxième type consiste à utiliser des fonctions d'ondelettes. Nous notons une fonction d'ondelettes  $\Psi(s, \tau)$ , où  $s$  et  $\tau$  sont respectivement le facteur de translation et le facteur d'échelle de cette fonction. La matrice  $\mathbf{D}_B$  est composée des vecteurs de base issus des fonctions d'ondelettes avec différents facteurs de translation et d'échelle. Compte tenu de la forme de la *baseline*, nous pouvons limiter ces facteurs de translation et d'échelle à des valeurs permettant aux fonctions d'ondelettes de représenter au mieux la *baseline*. Plus précisément, si  $\mathbf{D}_B$  est construit en utilisant les ondelettes *coiflet* (coif5) [Dau92], il contient

des vecteurs de base avec de grands facteurs d'échelle, comme le montre la figure 4.2. De plus, si les positions des pics de la *baseline* sont connues, comme le montre la figure 4.3 (b), nous pouvons limiter les facteurs de translation des vecteurs de base, comme le montre la figure 4.3 (b), afin de réduire le nombre de fonctions de base présentes dans le dictionnaire  $\mathbf{D}_B$ .

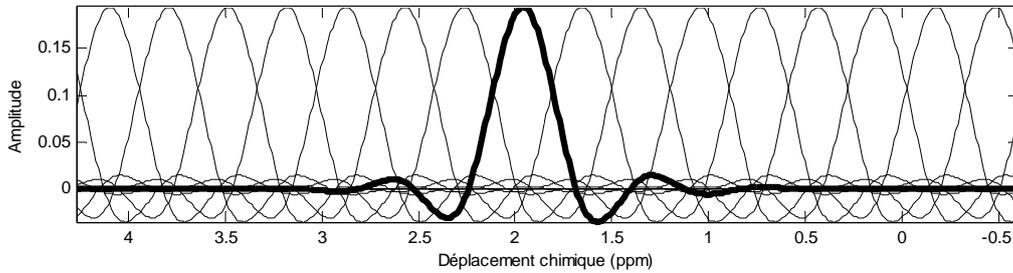


Fig. 4.2 Vecteurs de base de l'ondelette *coif5* utilisés pour représenter le vecteur *baseline* avec 512 points.

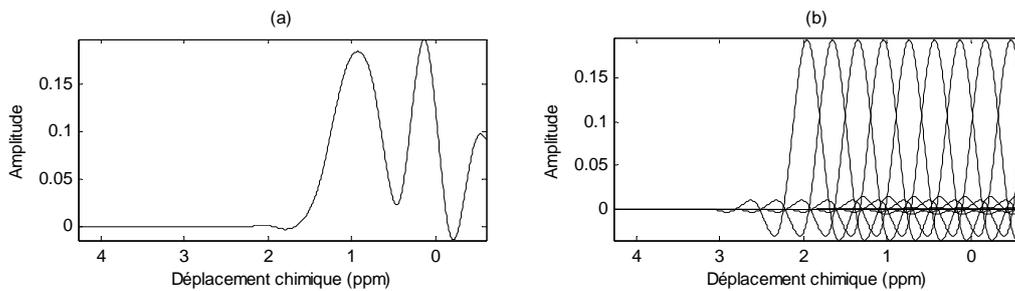


Fig. 4.3 Une *baseline* simulée et les fonctions de base correspondantes utilisées pour la représenter.

Pour distinguer les signaux d'intérêt et la *baseline*, il est supposé que les fonctions de bases utilisées pour modéliser la *baseline* ne peuvent pas représenter les signaux d'intérêt. En calculant la représentation parcimonieuse de  $\mathbf{x}$  sur le dictionnaire  $\mathbf{D}'$ , la *baseline*  $\mathbf{B}$  et les contributions des métabolites  $\mathbf{S}$  peuvent être estimées en même temps. Soit  $\mathbf{w}' = [\mathbf{w}^T, \mathbf{w}_B^T]^T$  avec  $\mathbf{w}$  correspondant à  $\mathbf{D}$  et  $\mathbf{w}_B$  correspondant à  $\mathbf{D}_B$ , respectivement, l'estimation de la *baseline* est donc obtenue par  $\hat{\mathbf{B}} = \mathbf{D}_B \mathbf{w}_B$  et l'estimation des contributions des métabolites par  $\hat{\mathbf{B}} = \mathbf{D}_B \mathbf{w}_B$ .

Comme la représentation parcimonieuse et non négative de  $\mathbf{S}$  sur le dictionnaire  $\mathbf{D}$  peut être utilisée pour estimer les résonances des métabolites individuels d'intérêt (voir le chapitre 3), les contraintes de parcimonie et de non négativité peuvent continuer d'être ajoutées à  $\mathbf{w}$  dans ce cas. Quant à  $\mathbf{w}_B$ , ni contrainte parcimonieuse, ni contrainte non négative n'est raisonnable. Afin d'estimer  $\mathbf{w}'$ , nous proposons la solution suivante :

$$\mathbf{w}' = \underset{\mathbf{w}}{\operatorname{argmin}} J(\mathbf{w}') \quad \text{où } J(\mathbf{w}) = \|\mathbf{D}'\mathbf{w}' - \mathbf{x}\|^2 + \gamma \|\mathbf{w}\|_0, \text{ sous contrainte } \mathbf{w} \geq 0. \quad (4.6)$$

En raison des bonnes performances de l'algorithme FOCUSS non négatif démontrées au chapitre 3, il est encore utilisé ici pour trouver la solution de 4.6. Cette dernière équation peut aussi être écrite de la façon suivante :

$$\mathbf{w}' = \underset{\mathbf{w}}{\operatorname{argmin}} J(\mathbf{w}') \quad \text{où } J(\mathbf{w}) = \|\mathbf{D}'\mathbf{w}' - \mathbf{x}\|^2 + \gamma E^p(\mathbf{A}\mathbf{w}'), \text{ sous contrainte } \mathbf{A}\mathbf{w}' \geq 0, \quad (4.7)$$

où  $\mathbf{A} = \operatorname{diag}([\mathbf{I}, \mathbf{0}])$ ,  $\mathbf{I} = [1, \dots, 1]$  est de la même taille que  $\mathbf{w}$  et  $\mathbf{0}$  est un vecteur à coefficients nuls de la même taille que  $\mathbf{w}_B$ . La formule itérative pour résoudre l'équation 4.7 est la suivante :

$$\mathbf{w}'_{k+1} = \mathbf{W}_{k+1} \mathbf{D}_{k+1}^T (\mathbf{D}_{k+1} \mathbf{D}_{k+1}^T + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{x}, \quad (4.8)$$

où  $\mathbf{D}_{k+1} = \mathbf{D}\mathbf{W}_{k+1}$ ,  $\mathbf{W}_{k+1} = \mathbf{A}^{-(1/2)} \operatorname{diag}(|w'_k(1)|^{1-(p/2)}, \dots, |w'_k(M)|^{1-(p/2)})$ . Puisque la matrice diagonale  $\mathbf{A}$  contient des coefficients nuls sur la diagonale, on ne peut pas calculer  $\mathbf{A}^{-(1/2)}$ . Toutefois, on peut remarquer que  $\mathbf{W}_{k+1}$  peut être approchée par  $\operatorname{diag}(|w_k(1)|^{1-(p/2)}, \dots, |w_k(L)|^{1-(p/2)}, \omega, \dots, \omega)$ , où  $\omega$  est une constante avec une grande valeur et  $L$  est le nombre de vecteurs dans  $\mathbf{D}$ . Pour trouver la solution de l'équation 4.6, on utilise finalement la formule itérative 4.8 sous condition  $\mathbf{D}_{k+1} = \mathbf{D}\mathbf{W}_{k+1}$  et  $\mathbf{W}_{k+1} = \operatorname{diag}(|w_k(1)|^{1-(p/2)}, \dots, |w_k(L)|^{1-(p/2)}, \omega, \dots, \omega)$ . De plus, comme nous l'avons présenté dans l'algorithme FOCUSS non négatif au chapitre 3, les valeurs négatives lors de la mise à jour de  $\mathbf{w}$  sont mises à zéro à chaque itération, afin de garantir sa non négativité. Dans l'initialisation de l'algorithme itératif,  $\mathbf{w}'_0$  est posé comme la solution des moindres carrés  $\mathbf{D}^\dagger \mathbf{x}$ , où  $^\dagger$  désigne le pseudo-inverse de Moore-Penrose.

Lorsque le vecteur de représentation parcimonieuse  $\overline{\mathbf{w}}'$  est estimé avec l'algorithme de poursuite proposé, les estimations des résonances d'intérêt  $\mathbf{s}_i$  ( $i=1, \dots, K$ ) peuvent être obtenues par  $\overline{\mathbf{s}}_i = \mathbf{D}_i \overline{\mathbf{w}}_i$  et l'estimation de la *baseline* par  $\overline{\mathbf{B}} = \mathbf{D}_B \overline{\mathbf{w}}_B$ , où  $\overline{\mathbf{w}}' = [\overline{\mathbf{w}}^T, \overline{\mathbf{w}}_B^T]^T$  et  $\overline{\mathbf{w}} = [\overline{\mathbf{w}}_1^T, \overline{\mathbf{w}}_2^T, \dots, \overline{\mathbf{w}}_K^T]^T$ .

#### 4.2.2 Méthode utilisant les représentations parcimonieuses et le filtre linéaire

Une autre stratégie est proposée pour traiter le spectre SRM contenant la *baseline*. Dans cette méthode, un filtre linéaire est d'abord utilisé pour enlever la composante représentant des variations lentes du spectre SRM observé. On suppose que la *baseline* et une partie du spectre d'intérêt ont été supprimées lors du filtrage et que le spectre restant après le filtrage conserve uniquement une partie du spectre d'intérêt. Notre idée consiste à estimer la représentation parcimonieuse du spectre restant sur un nouveau dictionnaire, dans lequel les vecteurs de base

représentent en fait les résonances filtrées avec le filtre utilisé pour la suppression de la *baseline*.

Soit  $g(\square)$  l'opérateur pour symboliser l'effet d'un filtrage linéaire sur un spectre SRM.  $\mathbf{x}_h = g(\mathbf{x})$  est le résultat du filtrage effectué dans le spectre observé  $\mathbf{x}$ .  $\mathbf{x}_i = \mathbf{x} - \mathbf{x}_h$  est la composante enlevée de  $\mathbf{x}$  par le filtre. On suppose que presque toute la *baseline*  $\mathbf{B}$  a été éliminée du spectre  $\mathbf{x}$  à l'aide de ce filtre. A cause du mélange entre la *baseline*  $\mathbf{B}$  et le spectre d'intérêt  $\mathbf{S}$ , une partie de  $\mathbf{S}$  a été perdue également. Du fait de la propriété linéaire du filtre utilisé, on peut écrire  $\mathbf{x}_h = \mathbf{S}_h + \xi_{\mathbf{B}} + \mathbf{e}_h$  où  $\mathbf{S}_h = g(\mathbf{S})$ ,  $\xi_{\mathbf{B}} = g(\mathbf{B})$  et  $\mathbf{e}_h = g(\mathbf{e})$ . La valeur  $\xi_{\mathbf{B}}$  devra être rendue aussi petite que possible en choisissant un filtre approprié pour devenir négligeable.

Afin de représenter  $\mathbf{S}_h$ , tous les vecteurs de base  $\{\mathbf{d}_1, \mathbf{d}_2, \dots, \mathbf{d}_M\}$  dans le dictionnaire  $\mathbf{D}$  (voir l'équation 4.2) sont aussi filtrés par le même filtre. Un nouveau dictionnaire  $\mathbf{D}_h$  constitué des composantes restantes  $g(\mathbf{d}_i)$  ( $i=1, \dots, M$ ) est ainsi construit.  $\mathbf{x}_h$  peut être représenté par :

$$\mathbf{x}_h = \mathbf{D}_h \mathbf{w} + \xi_{\mathbf{B}} + \mathbf{e}_h, \quad (4.9)$$

Enfin, le vecteur de représentation parcimonieuse  $\mathbf{w}$  du spectre d'intérêt  $\mathbf{S}$  sur le dictionnaire  $\mathbf{D}$  dans l'équation 4.2 peut être estimé en calculant la solution parcimonieuse de l'équation 4.9 avec l'algorithme FOCUSS non négatif.

Dans notre méthode, nous avons utilisé un filtre d'ondelettes discret issu de l'ondelette mère coiflet, ce qui assure la bonne représentation de la *baseline* [YGS98]. On peut remarquer que si l'on enlève trop de composantes dans un spectre SRM par le filtre, la composante restante  $\mathbf{S}_h$  ne contiendra pas assez d'information pour reconstruire  $\mathbf{S}$ .

Une fois que le vecteur de représentation  $\bar{\mathbf{w}} = [\bar{\mathbf{w}}_1^T, \bar{\mathbf{w}}_2^T, \dots, \bar{\mathbf{w}}_K^T]^T$  est estimé à partir de 4.9, l'estimation des résonances d'intérêt peut être obtenue par  $\bar{\mathbf{s}}_i = \mathbf{D}_i \bar{\mathbf{w}}_i$  et l'estimation de la *baseline* par  $\bar{\mathbf{B}} = \mathbf{x} - \mathbf{D} \bar{\mathbf{w}}$ .

### 4.3 Evaluations et résultats

Les méthodes proposées ont été évaluées en utilisant des données SRM simulées. Une comparaison avec d'autres méthodes a aussi été effectuée pour montrer les performances de nos méthodes. Nous essayons de rendre les simulations les plus réalistes possibles, en utilisant les modèles couramment proposés dans le domaine.

### 4.3.1 Quantifications des spectres SRM 1H simulés du cerveau humain

#### 4.3.1.1 Données simulées

Un spectre SRM 1H simulé du cerveau humain contient 16 résonances d'intérêt, une *baseline* et un bruit gaussien. Les résonances d'intérêt simulées sont celles présentées en section 3.3.3.1. La *baseline* simulée est obtenue à partir d'un spectre SRM 1H réel du cerveau humain. Le spectre d'intérêt simulé et la *baseline* simulée sont montrés en figure 4.4 (a).

Afin de tester la robustesse des diverses méthodes sous différentes conditions de *baseline* et de bruit, plusieurs spectres observés avec différents rapports signal-sur-bruit (SNR = 25, 30, 35 et 40 dB) et différents rapports signal-sur-*baseline* (SBR = 5, 10, 15 et 20 dB) ont été simulés. Le SNR est défini comme le rapport de la plus grande amplitude des résonances simulées sur l'écart-type du bruit et le SBR comme le rapport de puissances entre le spectre d'intérêt simulé et la *baseline* simulée.

Pour une *baseline* donnée et un certain niveau du bruit, un ensemble de 100 spectres est simulé dans le but d'obtenir des résultats d'évaluation les plus fiables possibles et de vérifier la robustesse des différentes méthodes. La figure 4.4 (b) montre un spectre observé simulé avec SNR = 30 dB et SBR = 10 dB, ce qui correspond au cas courant des spectres réels.

Les méthodes présentées en section 4.2 sont utilisées pour estimer les résonances d'intérêt. Les fréquences centrales des résonances constituent la connaissance a priori. Les vecteurs de base du dictionnaire construit, utilisés pour représenter les résonances d'intérêt, sont les mêmes que ceux présentés en section 3.3.3.1.

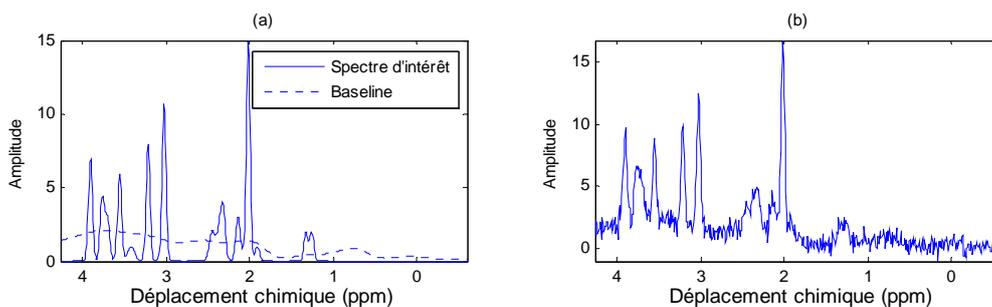


Fig. 4.4 Spectre SRM 1H simulé d'un cerveau humain avec 16 résonances et une *baseline*. (a) Spectre d'intérêt simulé et *baseline* simulée ; (b) spectre observé simulé (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB).

#### 4.3.1.2 Résultats de la première méthode proposée

Nous allons présenter les résultats de la première méthode proposée, qui consiste à intégrer les modèles de *baseline* dans le dictionnaire. Nous avons proposé deux types de

modèles basés sur les bases polynomiales et ondelettes. Nous commençons par le premier type.

Dans cette expérience, le dictionnaire représentant la *baseline* est construit à partir des fonctions de base polynomiales. Par la suite, cette méthode est appelée “méthode polynôme”. Ici, un polynôme de degré 15 est utilisé pour modéliser la *baseline*, la matrice  $\mathbf{D}_B$  correspondante est notée  $\mathbf{D}_B = [(\mathbf{f}^0)^T, (\mathbf{f}^1)^T, \dots, (\mathbf{f}^{15})^T]^T$ , où  $\mathbf{f} = [0, 1, 2, \dots, N-2, N-1]$  et  $N$  est le nombre de points de données dans le spectre simulé.

Les figures 4.5 et 4.6 donnent les résultats d'estimation d'un spectre simulé de type similaire à la figure 4.4 (b) (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB). On peut voir sur la figure 4.5 que la composante haute fréquence de la *baseline* n'est pas bien estimée dans ce cas. La raison est que les résonances d'intérêt sont mélangées avec la composante haute fréquence de la *baseline*. Il est donc difficile de les séparer. Sur la figure 4.6, on peut voir que la plupart des 16 résonances d'intérêt sont estimées avec une faible erreur, sauf la résonance  $k=14$ , qui se trouve en fait à l'endroit où la *baseline* est mal estimée.

Les figures 4.7 et 4.8 illustrent les résultats d'estimation de la méthode polynôme sous différentes conditions de bruit et de *baseline*. La figure 4.7 démontre que, pour la plupart des résonances d'intérêt, l'erreur d'estimation augmente avec le niveau de bruit. Pour la résonance  $k=14$ , les erreurs d'estimation ne changent pas beaucoup avec l'augmentation du niveau de bruit et restent toujours relativement élevées par rapport aux autres résonances. Ainsi, on peut en conclure que, contrairement aux autres résonances, pour lesquelles les erreurs d'estimation sont principalement causées par la présence de bruit, les erreurs d'estimation de cette résonance sont principalement causées par son chevauchement avec la *baseline*. On peut aussi conclure, à partir des résultats de la figure 4.8 que, pour la plupart des résonances, leurs erreurs d'estimation n'augmentent pas avec l'augmentation des niveaux de la *baseline*, tandis que les erreurs d'estimation des résonances  $k = 9, 11, 12, 14$  augmentent beaucoup avec le niveau de *baseline*, en particulier pour la résonance  $k = 14$ . En conclusion, bien que la méthode polynôme puisse limiter l'influence de la *baseline* dans l'estimation des résonances d'intérêt, elle ne l'élimine pas complètement, en raison du chevauchement de la *baseline* avec des résonances des métabolites.

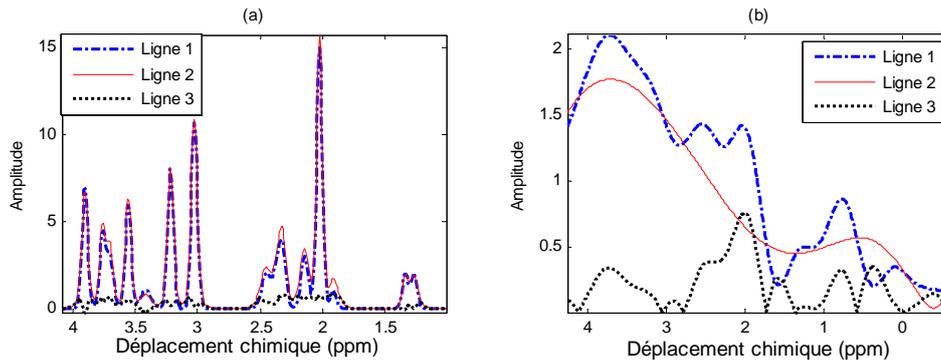


Fig. 4.5 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode polynôme dans une expérience (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) (Ligne 1 : signal simulé ; Ligne 2 : signal estimé ; Ligne 3 : erreur d'estimation.).

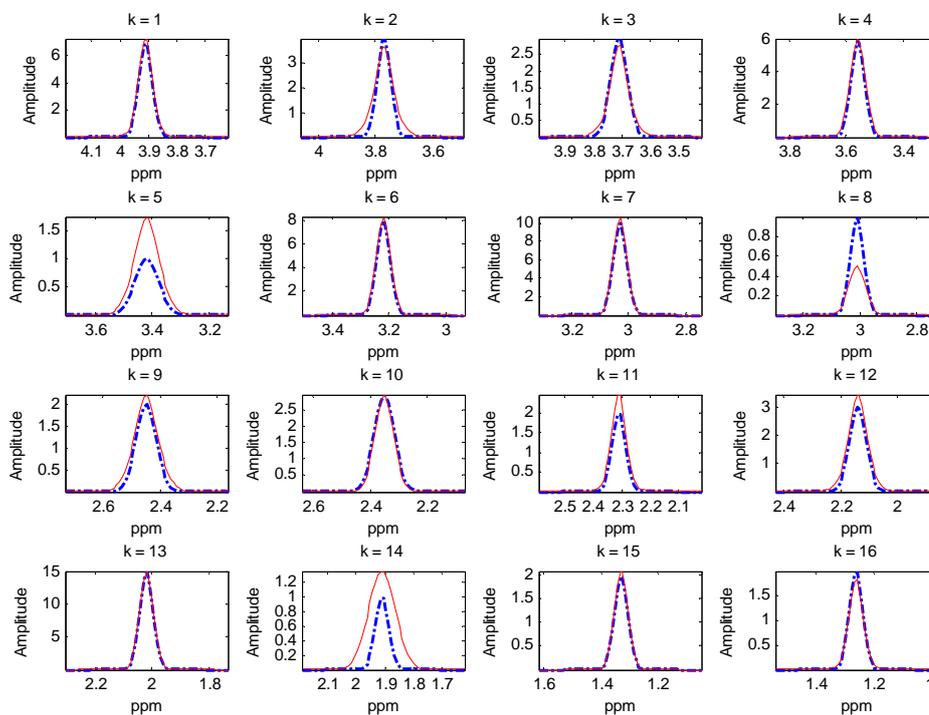


Fig. 4.6 16 résonances estimées par la méthode polynôme dans une expérience avec SNR = 30 dB et SBR = 10 dB (Lignes pointillées : résonances simulées ; lignes continues : résonances estimées.).

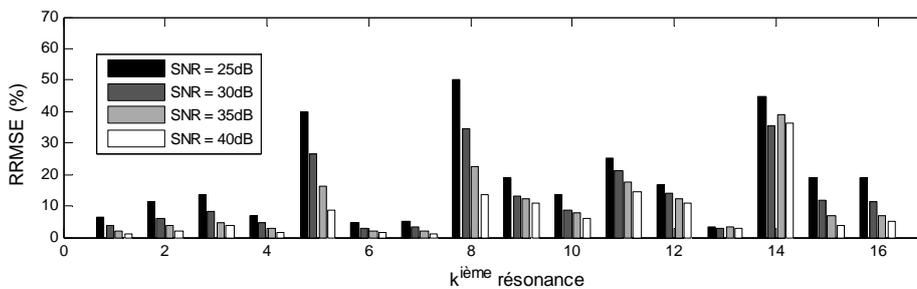


Fig. 4.7 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode polynôme sous différentes conditions de bruit (SBR = 10 dB).

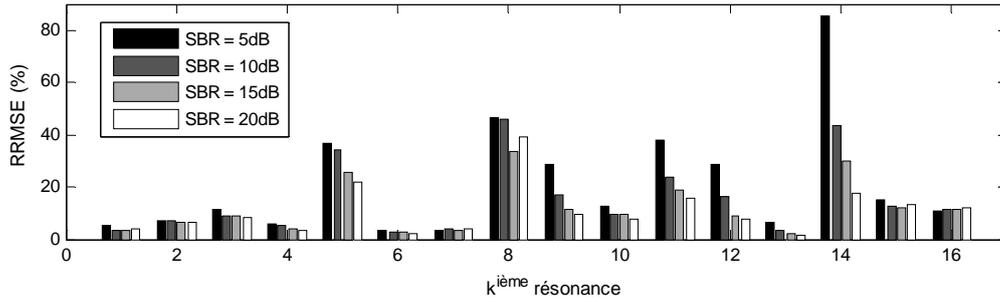


Fig. 4.8 Comparaison des RRMSEs (%) des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode polynôme sous différentes conditions de *baseline* (SNR = 30 dB).

Dans la suite, la méthode représentant la *baseline* avec des fonctions de base d'ondelettes sera mentionnée sous le nom de "méthode ondelette". Elle a été utilisée aussi pour quantifier les spectres SRM 1H simulés du cerveau humain. Les fonctions de base d'ondelettes utilisées ici correspondent aux coefficients d'approximation d'une décomposition d'ondelettes *coiflets* discrètes (*coif5*) à 5-niveaux, comme illustré par la figure 4.2.

Les figures 4.9 et 4.10 donnent les résonances d'intérêt et la *baseline* estimées à partir d'un spectre simulé (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) avec la méthode ondelette. Sur la figure 4.9, on constate que la composante hautes fréquences de la *baseline* est mieux estimée, en comparaison des résultats obtenus par la méthode polynôme (voir la figure 4.5). En conséquence, les 16 résonances sont mieux estimées, comme le montre la figure 4.10.

Nous avons également évalué les résultats d'estimation de la méthode ondelette sous différentes conditions de bruit et de *baseline*. Des résultats sont donnés en figures 4.11 et 4.12. La figure 4.11 démontre que les erreurs d'estimation des résonances d'intérêt augmentent avec le niveau de bruit, en particulier pour les résonances avec de petites amplitudes ( $k = 5, 8, 11, 14$ ). En réalité, les SNR pour ces résonances sont plus petits que le SNR pour le spectre entier (défini sur le plus grand pic), il est donc compréhensible que les résultats soient moins bons. Une autre raison est que ces pics sont souvent à côtés des grands pics, ils sont noyés dans ces grands pics et donc « invisibles ». Nous obtenons ici des résultats similaires aux expériences présentées en section 3.3.3.1, dans lesquelles aucune *baseline* n'est ajoutée aux spectres simulés. De plus, comme le montre la figure 4.12, bien que les erreurs d'estimation des résonances  $k = 11, 12$  augmentent avec les niveaux de *baseline*, les augmentations sont plus faibles, en comparaison des résultats obtenus par la méthode polynôme. Ceci s'explique par le fait que les vecteurs de base d'ondelettes utilisés ici représentent mieux la *baseline* et moins les spectres des métabolites d'intérêt, permettant donc de mieux séparer les résonances d'intérêt et la *baseline*.

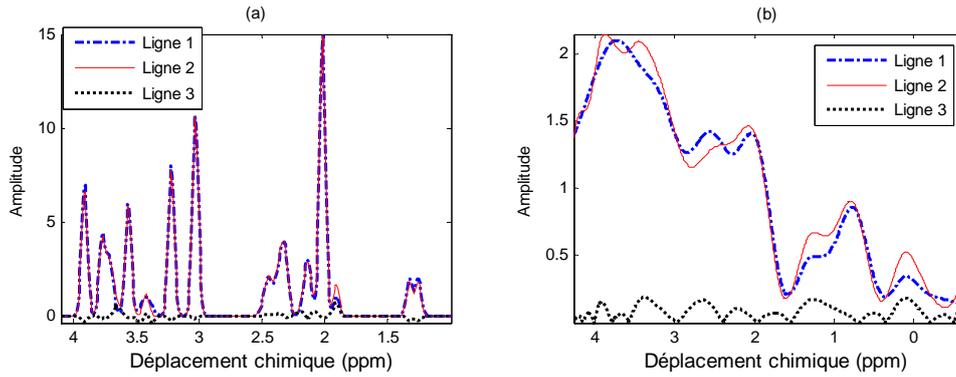


Fig. 4.9 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode ondelette dans une expérience (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) (Ligne 1 : signal simulé ; Ligne 2 : signal estimé ; Ligne 3 : erreur d'estimation.).

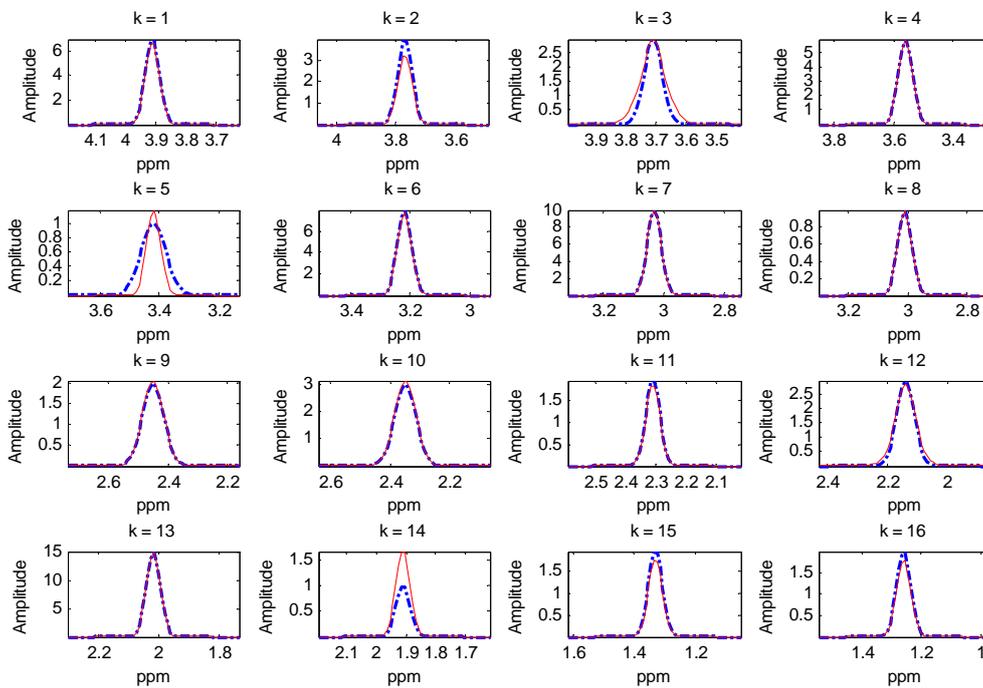


Fig. 4.10 Résonances estimées par la méthode ondelette dans une expérience de simulation avec SNR = 30 dB et SBR = 10 dB (Ligne pointillée : résonances simulées ; ligne continue : résonances estimées.)

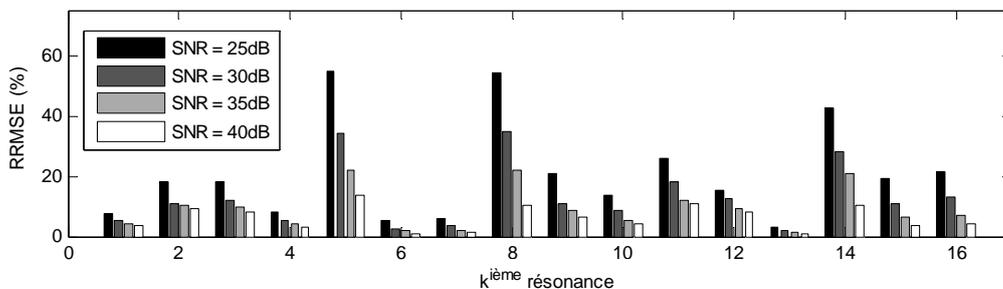


Fig. 4.11 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode ondelette sous différentes conditions de bruit (SBR = 10 dB).

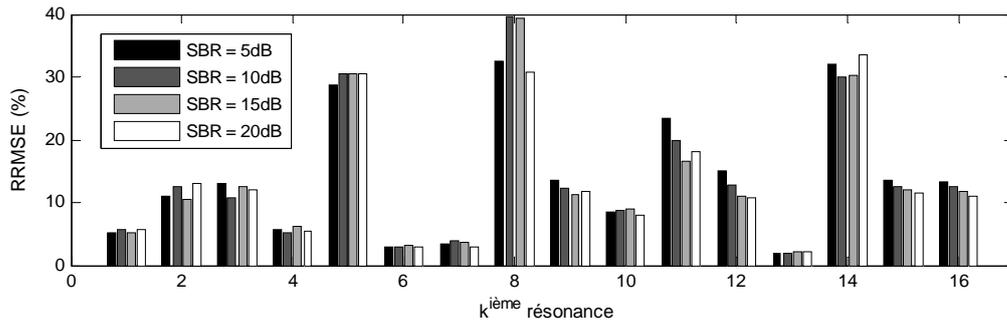


Fig. 4.12 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode ondelette sous différentes conditions de *baseline* (SNR = 30 dB).

#### 4.3.1.3 Résultats de la deuxième méthode proposée

Dans cette section, nous présentons les analyses de la performance de la méthode utilisant les représentations parcimonieuses et le filtre linéaire sur les données SRM 1H simulées du cerveau humain. Cette méthode est notée "méthode filtrage" par la suite. Le filtrage en ondelettes du signal est réalisé à l'aide d'une décomposition d'ondelette *coiflets* discrètes (*coif5*) à 5-niveaux. On construit un nouveau signal à partir des coefficients d'approximation de cette décomposition.

Le même filtrage est appliqué à la fois sur le spectre observé et sur tous les vecteurs de base du dictionnaire. On suppose que le spectre filtré ne contient que de petites composantes de *baseline* qui peuvent être négligées. La figure 4.13 montre les résultats du filtrage du spectre de la figure 4.4 (b) et de quelques vecteurs de base. Sur la figure 4.14, on donne les composantes enlevées d'un spectre observé par le filtrage. Cette figure montre que, lorsqu'on utilise un filtre d'ondelette pour enlever la *baseline* dans un spectre observé, une partie du spectre d'intérêt est aussi enlevée par cette opération.

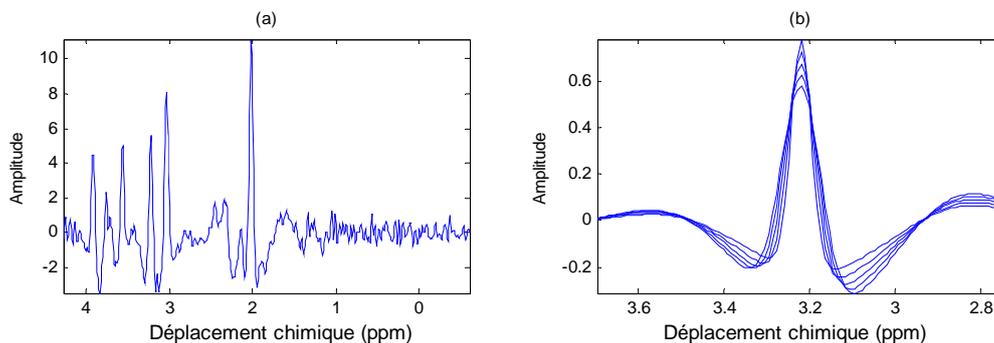


Fig. 4.13 Résultats du filtrage. (a) Le résultat du filtrage du spectre de la figure 4.4 (b) ; (b) les résultats du filtrage de quelques vecteurs de base gaussiens.

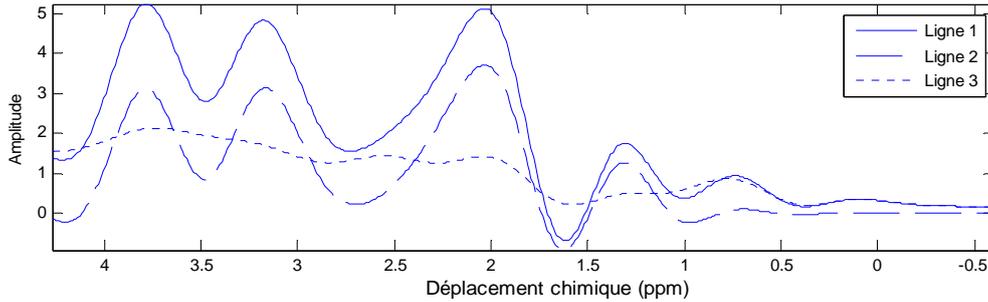


Fig. 4.14 Composantes enlevées avec le filtrage en ondelettes. (Ligne 1 : composante enlevée du spectre observé ; Ligne 2 : composante enlevée du spectre d'intérêt ; Ligne 3 : composante enlevée de la *baseline*.)

Les figures 4.15 et 4.16 donnent les résultats estimés sur un spectre simulé (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) avec la méthode filtrage. Comme l'indique la figure 4.15, l'erreur d'estimation de la *baseline* simulée est très faible. Les figures 4.17 et 4.18 donnent des résultats d'estimation de la méthode filtrage sous différentes conditions de bruit et de *baseline*. Lorsque les niveaux de bruit dans les spectres observés augmentent, les erreurs d'estimation augmentent également, comme le montre la figure 4.17. Les mêmes résultats sont aussi constatés pour la première méthode et dans la situation où le spectre observé ne contient que le spectre d'intérêt. De plus, la figure 4.18 permet d'indiquer que, quand les niveaux de *baseline* augmentent, les erreurs d'estimation des résonances d'intérêt changent légèrement. Ceci s'explique par le fait que, quel que soit le niveau de *baseline* dans le spectre, la *baseline* sera enlevée par le filtre d'ondelettes et n'influencera plus les estimations des résonances d'intérêt. Ainsi, nous pouvons conclure que la méthode filtrage permet de traiter la *baseline* de façon optimale par rapport à la première méthode. Cependant, on peut noter que, si le chevauchement entre la *baseline* et le spectre d'intérêt est trop important, lorsque la *baseline* est enlevée avec le filtre d'ondelettes, l'information restante ne permet pas de reconstruire le spectre d'intérêt de façon satisfaisante. Ainsi, pour l'implémentation de la méthode filtrage, nous devons trouver un compromis entre la suppression de la *baseline* et la sauvegarde de l'information des résonances d'intérêt.

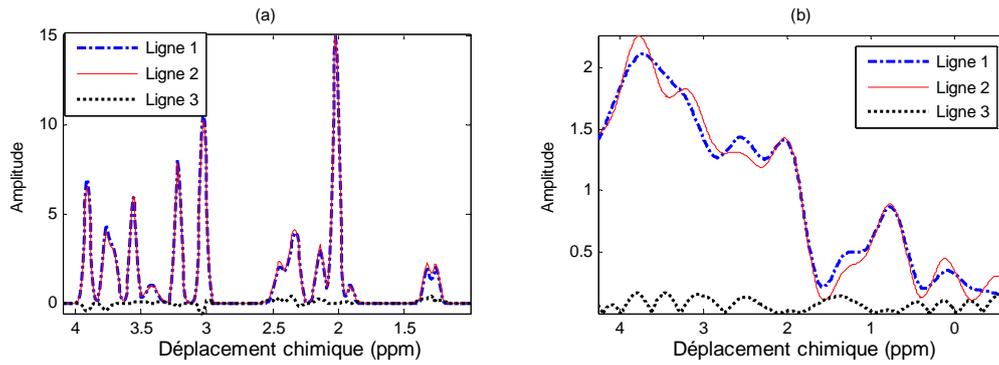


Fig. 4.15 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode filtrage dans une expérience (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) (Ligne 1 : signal simulé, Ligne 2 : signal estimé, Ligne 3 : erreur d'estimation.).

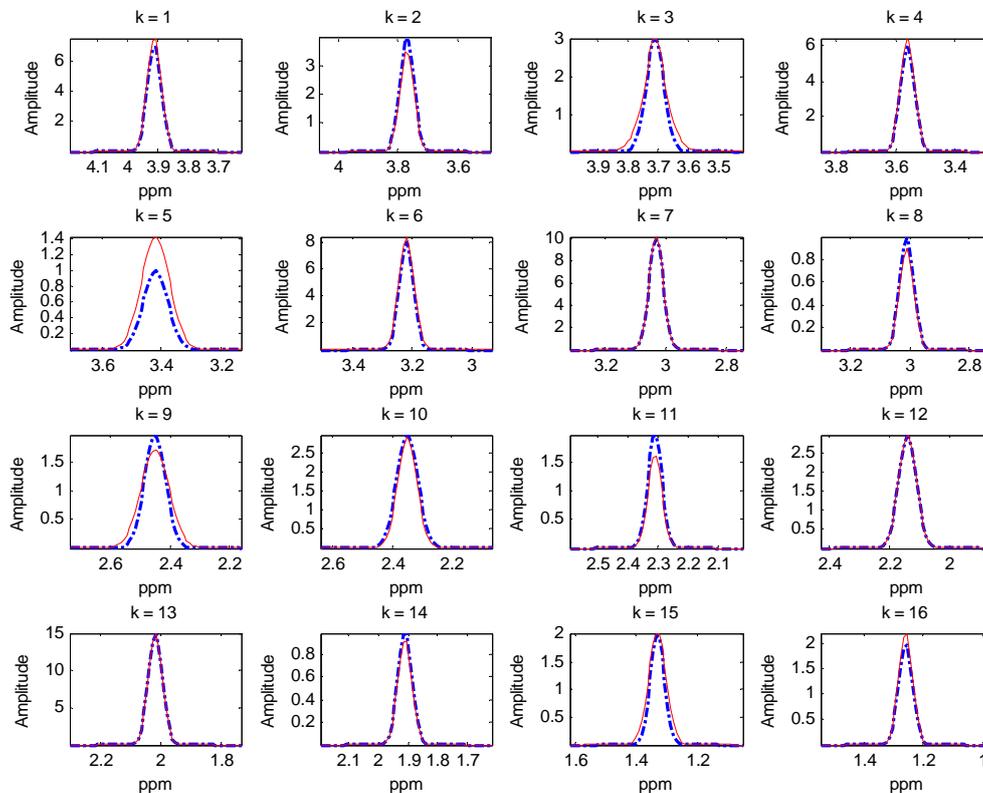


Fig. 4.16 Résonances d'intérêt estimé par la méthode filtrage dans une expérience simulée avec SNR = 30 dB et SBR = 10 dB (Lignes pointillées : résonances simulées ; lignes continues : résonances estimées.).

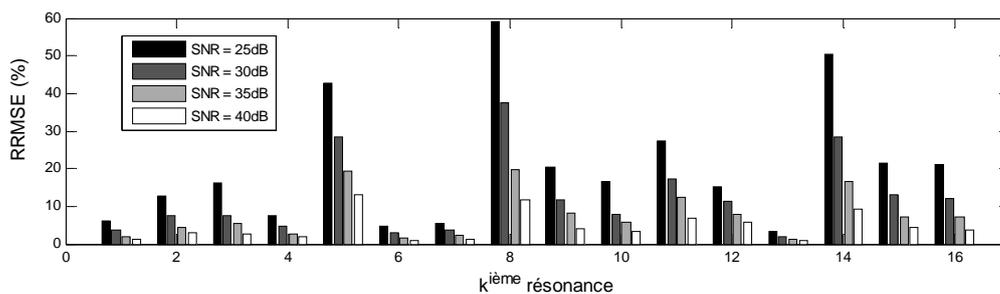


Fig. 4.17 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode filtrage sous différentes conditions de bruit (SBR = 10 dB).

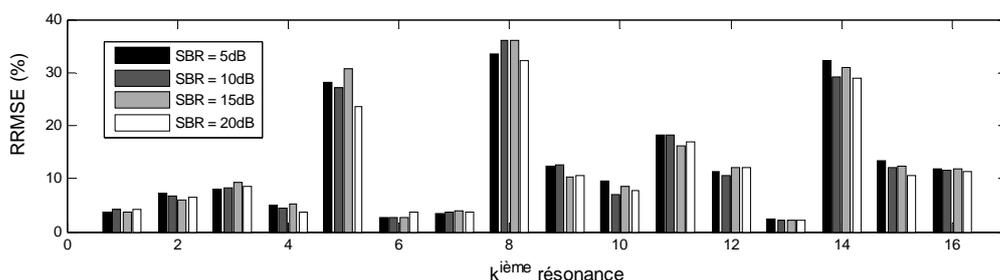


Fig. 4.18 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode filtrage sous différentes conditions de *baseline* (SNR = 30 dB).

#### 4.3.1.4 Résultats de la comparaison avec la méthode plus récente du domaine

Dans notre travail, les performances des trois méthodes proposées sont comparées avec une autre méthode de quantification SRM proposée récemment dans le domaine [GMA06], qui est notée “méthode non linéaire” par la suite. La comparaison avec d'autres méthodes sera présentée dans la suite de cette thèse pour montrer la supériorité de nos approches. Nous nous contentons dans notre étude d'utiliser cette méthode comme référence pour l'étude de la comparaison. Cette méthode consiste à utiliser l'algorithme de Levenberg–Marquardt pour estimer les paramètres du modèle non linéaire du spectre des métabolites et un filtre d'ondelettes pour enlever la *baseline* par des soustractions itératives. Pour plus de détails, les lecteurs peuvent se référer à l'article [GMA06].

Nous avons utilisé 100 spectres simulés (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) comme dans les simulations précédentes. La même connaissance a priori est utilisée pour les quatre méthodes : la méthode de référence et nos trois méthodes. Les RRMSEs des amplitudes des résonances d'intérêt sont données en figure 4.19. On constate que les trois méthodes que nous avons proposées conduisent à de meilleurs résultats d'estimation que la méthode proposée dans [GMA06]. En effet, dans celle-ci, quand le filtre d'ondelettes est passé pour enlever la

*baseline* du spectre, deux situations se produisent : quelques composantes des résonances d'intérêt sont aussi enlevées, ou la *baseline* n'est pas totalement enlevée. Ces deux situations peuvent conduire à une mauvaise estimation des résonances d'intérêt et il n'y a pas d'amélioration prévue dans les itérations suivantes.

En comparant les trois méthodes proposées dans nos travaux, la méthode ondelette et la méthode filtrage donnent les meilleurs résultats. Comme analysé précédemment, la méthode polynôme ne peut pas bien estimer les résonances  $k = 9, 11, 12, 14$  qui se mélangent très fortement avec les composantes hautes fréquences de la *baseline*. En ce qui concerne la méthode ondelette et la méthode filtrage, qui utilisent des fonctions d'ondelettes à large échelle, elles permettent de mieux séparer la *baseline* du spectre d'intérêt que la méthode polynôme.

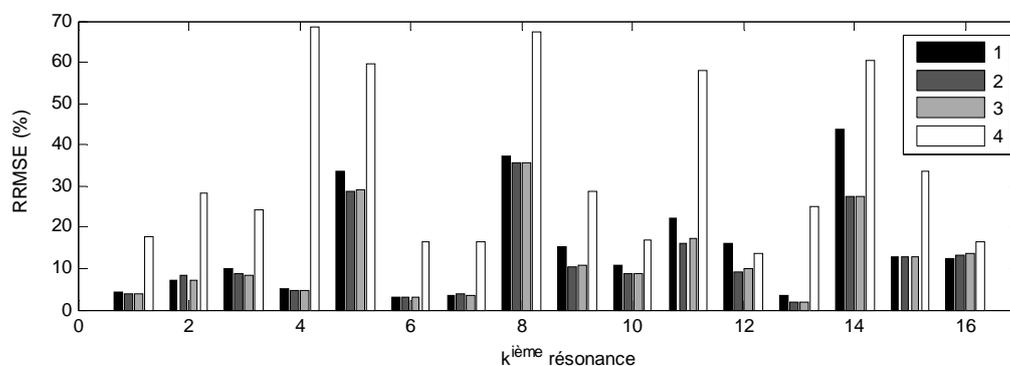


Fig. 4.19 Comparaison des RRMSEs (%) d'amplitude des résonances d'intérêt obtenues avec les différentes méthodes (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) (1 : la méthode polynôme ; 2 : la méthode ondelette ; 3 : la méthode filtrage ; 4 : la méthode non linéaire).

### 4.3.2 Quantifications des spectres SRM 31P simulés du cerveau humain

Nous avons également testé nos méthodes sur des spectres SRM 31P du cerveau humain, pour montrer la généralité et la robustesse de nos techniques.

#### 4.3.2.1 Données simulées

Un spectre SRM 31P du cerveau humain simulé avec 512 points de données se compose de onze résonances d'intérêt, d'une *baseline* et d'un bruit gaussien. Les paramètres des résonances simulées ont été présentés dans le tableau 3.IV. La *baseline* est simulée comme la somme de trois fonctions lorentziennes, dont les paramètres sont résumés dans le tableau 4.I ( $f_k$  : fréquence,  $d_k$  : largeur,  $a_k$  : amplitude). La figure 4.20 (a) montre le spectre d'intérêt simulé, ainsi que la *baseline* simulée.

Des spectres avec différent rapports signal-sur-bruit (SNR = 25, 30, 35 et 40 dB) et différent rapports signal-sur-*baseline* (SBR = 5, 10, 15 et 20 dB) ont été simulés. Pour une *baseline* et un niveau du bruit donnés, nous générons un ensemble de 100 spectres. La figure 4.20 (b) donne un exemple des spectres simulés avec SNR = 30 dB et SBR = 10 dB.

Comme dans les expériences sur les spectres SRM 1H simulés du cerveau humain, les trois méthodes (la méthode polynôme, la méthode ondelette et la méthode filtrage) sont utilisées pour estimer les résonances d'intérêt des spectres 31P simulés. Les connaissances a priori utilisées ici, ainsi que les vecteurs de base du dictionnaire construit pour représenter le spectre de métabolites d'intérêt, sont les mêmes que ceux utilisés dans les expériences sur les spectres simulés sans *baseline* en section 3.3.3.2.

Tab. 4.I Paramètres de la *baseline* simulée dans les spectres SRM 31P simulés du cerveau humain.

$k$	1	2	3
$f_k$ (Hz)	-800	200	800
$\alpha_k$ (Hz)	2500	3000	2500
$a_k$	3.2	3.4	5.3

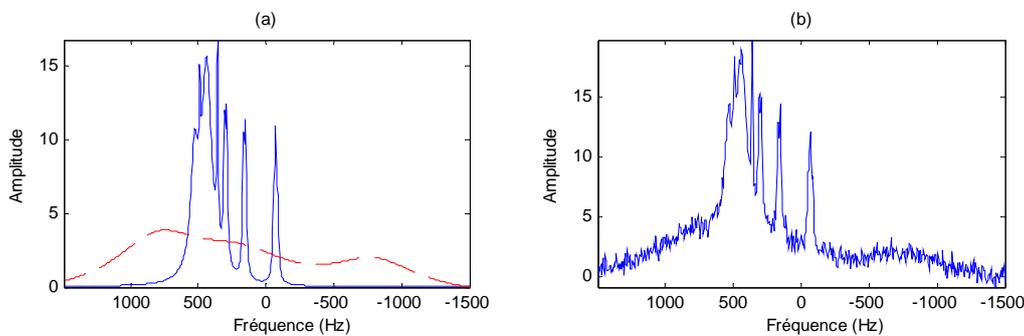


Fig. 4.20 Spectre SRM 31P simulé du cerveau humain. (a) Spectre d'intérêt simulé et *baseline* simulée ; (b) spectre observé simulé (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB).

#### 4.3.2.2 Résultats

Les fonctions polynomiales utilisées sont les mêmes que celles présentées en section 4.3.1. Puisque les *baselines* des spectres SRM 31P contiennent moins de composantes haute fréquences par rapport aux *baselines* des spectre SRM 1H, nous utilisons ici les ondelettes *coif5* à 6 niveaux de résolution pour définir les fonctions de base du dictionnaire dans la méthode ondelette et dans la méthode filtrage.

Les figures 4.21, 4.24 et 4.27 montrent les spectres d'intérêt et les *baselines* estimés à partir d'un spectre observé simulé (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) avec les trois méthodes. On peut constater que les trois méthodes estiment la *baseline* avec de faibles erreurs d'estimation, toutefois, la méthode ondelette et la méthode filtrage donnent de meilleures approximations avec la *baseline* simulée.

Les figures 4.22, 4.25 et 4.28 illustrent quelques résultats de quantification avec les trois méthodes sous différentes conditions de bruit. Pour les trois méthodes, les erreurs de quantification des résonances d'intérêt augmentent avec l'augmentation du bruit. Comme le montrent les figures 4.23, 4.26 et 4.29, lorsque le niveau de *baseline* augmente, les erreurs d'estimation de la méthode polynôme augmentent pour les résonances ( $k = 4+5$ ), alors que les erreurs d'estimation pour les méthodes ondelette et filtrage changent peu. Des résultats similaires ont aussi été observés pour les expériences sur les spectres SRM 1H simulés. Cependant, le chevauchement de la *baseline* et des résonances d'intérêt pour les spectres SRM 31P simulés est moins important que pour les spectres SRM 1H simulés (moins de composantes hautes fréquences de la *baseline* simulée sont présentes), les trois méthodes sont capables d'estimer la *baseline* simulée avec de très faibles erreurs.

Nous comparons également les performances de nos trois méthodes avec la méthode proposée dans [GMA06] sur la quantification des spectres SRM 31P simulés. La figure 4.30 montre les RRMSEs des amplitudes des résonances obtenues par les quatre méthodes pour la quantification des spectres SRM 31P simulés avec SNR = 30 dB et SBR = 10 dB. Comme le montre la figure 4.30, les résultats de quantification de la méthode non linéaire sont moins bons que ceux obtenus par nos trois méthodes, notamment pour les pics  $k = 9, 10$  et  $11$ .

Le spectre SRM 31P montré sur la figure 4.20 (b) est aussi quantifié avec la méthode "routine AMARES" de l'application MRUI [NCD01] qui est basée sur l'optimisation non linéaire proposée dans [VVV97] et largement utilisée dans la communauté des signaux SRM. Dans cette méthode, la présence de *baseline* dans les signaux à étudier n'est pas prise en compte. Nous avons donc utilisé un prétraitement qui est l'outil de correction de *baseline* fourni dans MRUI pour réduire la *baseline* avant l'application de la méthode AMARES pour estimer les résonances d'intérêt. Les connaissances a priori ont aussi été prises en compte dans la méthode AMARES, comme dans les simulations précédentes. Pour les trois pics  $k = 1+2+3$ , les estimations se sont révélées totalement erronées. La moyenne des erreurs relatives d'estimation des amplitudes des huit autres résonances était de 51%. Toutefois, si l'on ôte la *baseline* des spectres simulés, la moyenne des erreurs relatives d'estimation des

amplitudes des onze résonances chute à 4,64% seulement, ce qui est un excellent taux d'estimation. Ceci démontre que les grandes erreurs de quantification des spectres avec baseline proviennent des échecs de suppression de la *baseline*. Comme prouvé précédemment, les *baselines* sont toujours présentes dans les spectres SRM et posent de sérieux problèmes de quantification. C'est pour cela qu'il est si important pour les méthodes de quantification SRM de posséder à la fois une technique d'élimination de la *baseline* et une technique d'estimation des résonances fiables.

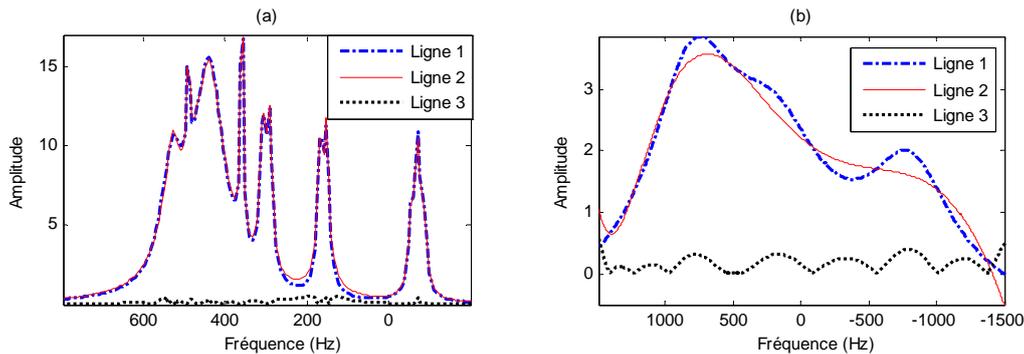


Fig. 4.21 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode polynôme dans une expérience (SNR = 30 dB, SBR = 10 dB, Ligne 1 : signal simulé, Ligne 2 : signal estimé et Ligne 3 : erreur d'estimation).

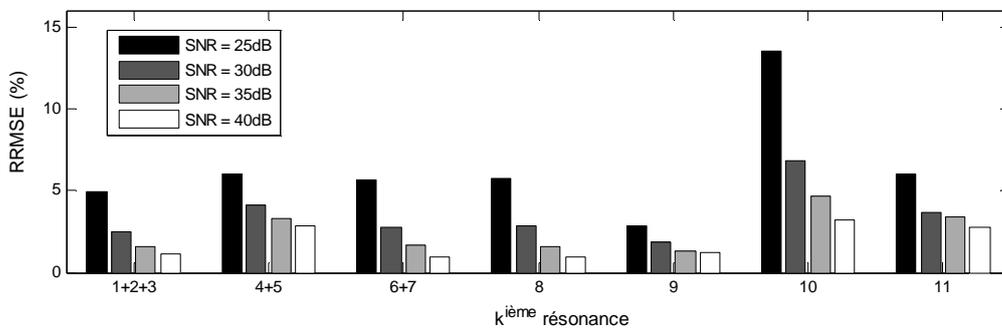


Fig. 4.22 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances obtenues avec la méthode polynôme sous différentes conditions de bruit (SBR = 10 dB).

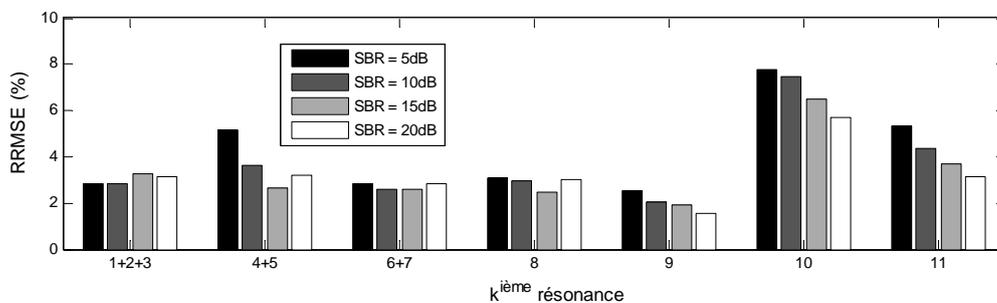


Fig. 4.23 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode polynôme sous différentes conditions de *baseline* (SNR = 30 dB).

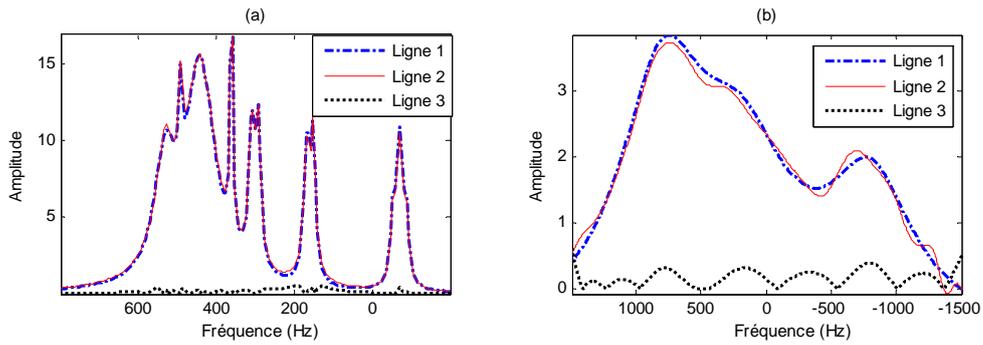


Fig. 4.24 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode ondelette dans une expérience (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) (Ligne 1 : signal simulé ; Ligne 2 : signal estimé ; Ligne 3 : erreur d'estimation.).

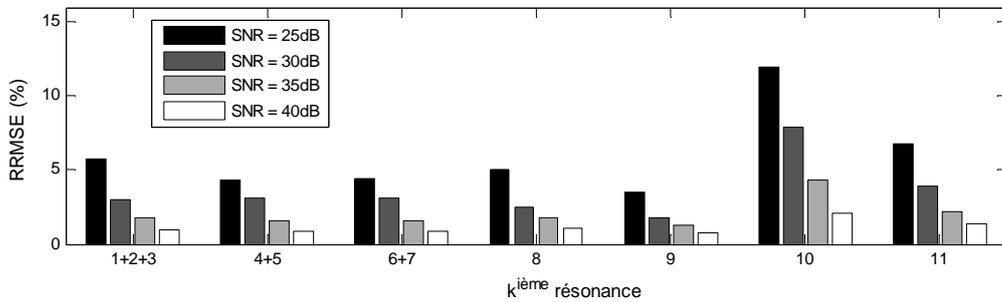


Fig. 4.25 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode ondelette sous différentes conditions de bruit (SBR = 10 dB).

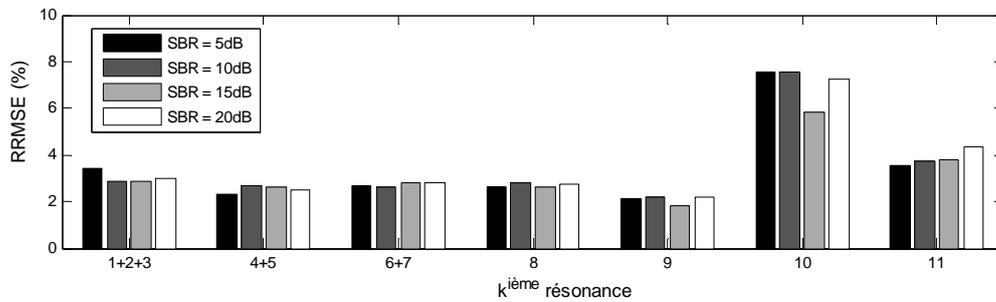


Fig. 4.26 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode ondelette sous différentes conditions de *baseline* (SNR = 30 dB).

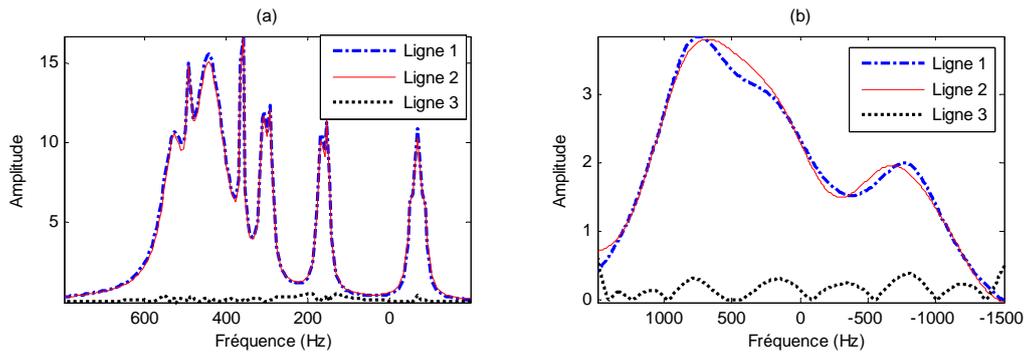


Fig. 4.27 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode filtrage dans une expérience (SNR = 30 dB et SBR = 10 dB) (Ligne 1 : signal simulé ; Ligne 2 : signal estimé ; Ligne 3 : erreur d'estimation.).

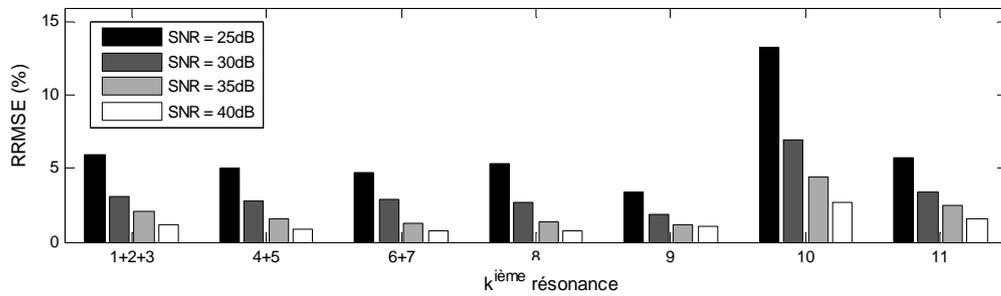


Fig. 4.28 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode filtrage sous différentes conditions de bruit (SBR = 10 dB).

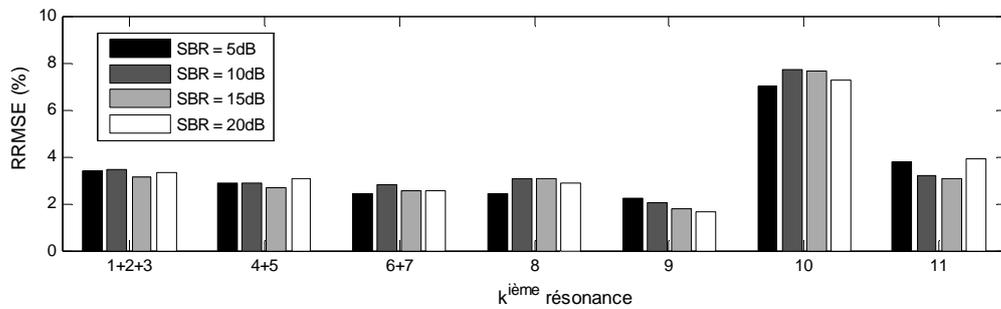


Fig. 4.29 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec la méthode filtrage sous différentes conditions de *baseline* (SNR = 30 dB).

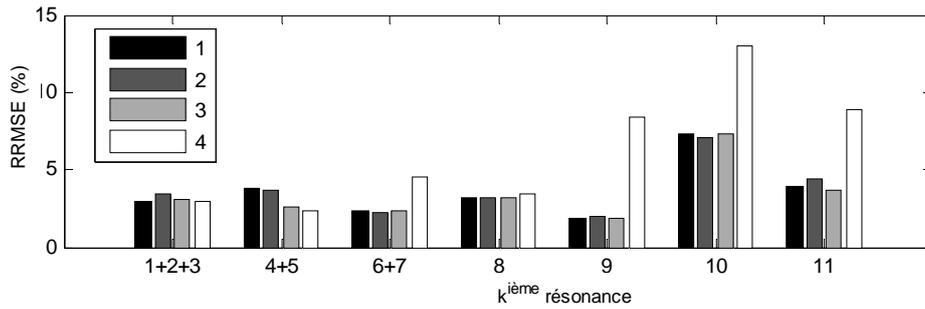


Fig. 4.30 Comparaison des RRMSEs (%) des amplitudes des résonances d'intérêt obtenues avec les différentes méthodes (SNR = 30 dB and SBR = 10 dB) (1 : la méthode polynôme ; 2 : la méthode ondelette ; 3 : la méthode filtrage ; 4 : la méthode non linéaire).

### 4.3.3 Quantifications des spectres SRM 1H simulés de la prostate

Dans nos études, nous avons également testé nos méthodes sur les données des spectres de la prostate, grâce à la collaboration avec le centre de lutte contre le cancer de Dijon.

#### 4.3.3.1 Données simulées

Un spectre SRM 1H de la prostate simulé avec 512 points de données se compose des résonances de quatre métabolites, d'une *baseline* et d'un bruit gaussien. La composition du spectre est plus simple, mais avec une plus grande complexité du modèle, car une partie du spectre est négative. Le tableau 3.V donne les paramètres des résonances de quatre métabolites principaux : la choline, les polyamines, la créatine et le citrate qui composent le spectre d'intérêt. La *baseline* est simulée avec un polynôme de degré 4 défini par  $B(f) = \sum_{i=0}^4 a_i f^i$ , où  $a_0 = -21$ ,  $a_1 = 77$ ,  $a_2 = 0$ ,  $a_3 = -178$  et  $a_4 = 124$ . Les paramètres de ce polynôme dérivent d'une mise en correspondance (*fitting*) d'un spectre réel de la prostate avec la fonction polynôme. La figure 4.31 (a) montre les tracés du spectre d'intérêt simulé et de la *baseline* simulée.

Des spectres observés avec plusieurs rapports signal-sur-bruit ont été simulés (SNR = 170, 35, 15,5 et 10). Ici, le SNR est défini comme la hauteur du pic de choline divisée par l'écart-type du bruit. Pour chaque niveau de bruit, un ensemble de 100 spectres observés est créé dans le but d'obtenir une bonne évaluation des résultats de chaque méthode, en termes de taux d'erreurs et de robustesse. Sur la figure 4.31 (b) est représenté un spectre simulé de la prostate avec SNR = 15,5.

Les vecteurs de base du dictionnaire construit, utilisés pour représenter les résonances d'intérêt, sont les mêmes que ceux présentés en section 3.3.3.4.

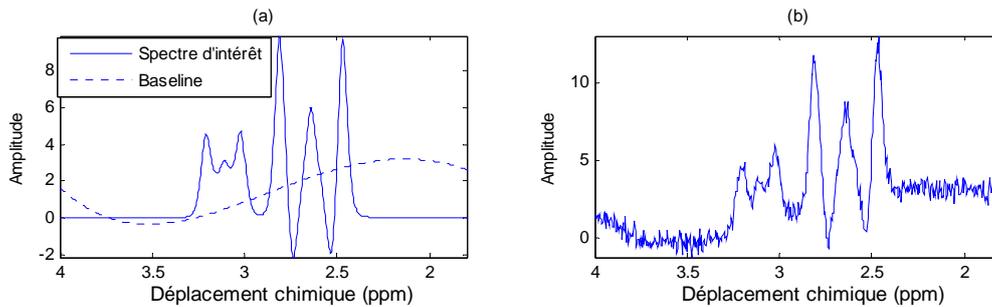


Fig. 4.31 Spectre SRM 1H simulé de la prostate. (a) Spectre d'intérêt simulé et *baseline* simulée ; (b) spectre observé simulé (SNR = 15,5).

#### 4.3.3.2 Résultats

Nous avons utilisé les trois méthodes : la méthode polynôme, la méthode ondelette, la méthode filtrage, pour quantifier les spectres SRM 1H simulés de la prostate. Les fonctions polynomiales de base utilisées ici sont basées sur un polynôme de degré 4. En considérant la *baseline* simulée, les fonctions de base d'ondelettes de la méthode ondelette et de la méthode filtrage sont basées sur des ondelettes *coif5* à 7 niveaux de résolution.

Les figures 4.32, 4.33 et 4.34 illustrent les spectres d'intérêt et les *baselines* estimés respectivement avec les trois méthodes dans une expérience (SNR = 15,5). Comme la *baseline* est simulée à l'aide d'un polynôme, la méthode polynôme qui utilise des vecteurs de base polynomiaux obtient les meilleures estimations de *baseline* par rapport à la méthode ondelette et à la méthode filtrage.

Afin de mieux comparer les performances des trois méthodes, nous avons utilisé les trois méthodes pour traiter un ensemble de 100 spectres simulés avec SNR = 15,5 et nous avons calculé les RRMSEs des surfaces des quatre résonances pour chaque méthode. La figure 4.35 montre les résultats des calculs et prouve que la méthode polynôme n'est pas supérieure aux deux autres méthodes pour l'estimation des surfaces des pics des métabolites d'intérêt, bien qu'elle élimine mieux la *baseline* sur les spectres simulés. Ceci s'explique par le fait que les erreurs d'estimation de la *baseline* de la méthode ondelette et de la méthode filtrage ne sont pas assez grandes pour perturber l'estimation des représentations parcimonieuses des résonances d'intérêt avec l'algorithme FOCUSS non négatif.

Le rapport de la somme des surfaces des pics de la choline, de la créatine et des polyamines sur la surface de la résonance du citrate, noté  $(\text{Cho}+\text{Cr}+\text{PA})/\text{Cit}$ , est souvent utilisé pour distinguer les spectres SRM des tissus sains et des tissus cancéreux de la prostate. Il est important pour le diagnostic du cancer de la prostate. Dans [POS06], les RRMSEs (voir la formule 3.17) du  $(\text{Cho}+\text{Cr}+\text{PA})/\text{Cit}$  sont utilisées pour comparer les performances de la

méthode de mise en correspondance (*fitting*) dans le domaine temporel (TDF : *time domain fitting*) [VVV97] et de la méthode d'analyse dans le domaine fréquentiel (FDA : *frequency domain analysis*) [Nel01] dans la quantification des données SRM de la prostate. Les RRMSEs du rapport (Cho+Cr+PA)/Cit obtenues avec les deux méthodes (TDF et FDA) ainsi qu'avec nos méthodes, sous différentes conditions de bruit, sont présentées au tableau 4.II. Les résultats de la méthode TDF et de la méthode FDA dans le tableau 4.II proviennent des résultats de ces deux méthodes sur les spectres simulés des tissus sains de la prostate montrés dans [POS06]. Les spectres simulés dans [POS06] sont presque concordants avec les spectres simulés dans notre travail. De plus, la définition du SNR et les niveaux du bruit utilisés dans notre travail sont les mêmes que dans [POS06]. Comme le montre le tableau 4.II, les RRMSEs du rapport (Cho+Cr+PA)/Cit obtenues avec nos méthodes sont beaucoup plus petites que celles obtenues avec la méthode TDF et la méthode FDA. Ceci montre une nouvelle fois les meilleures performances de nos méthodes.

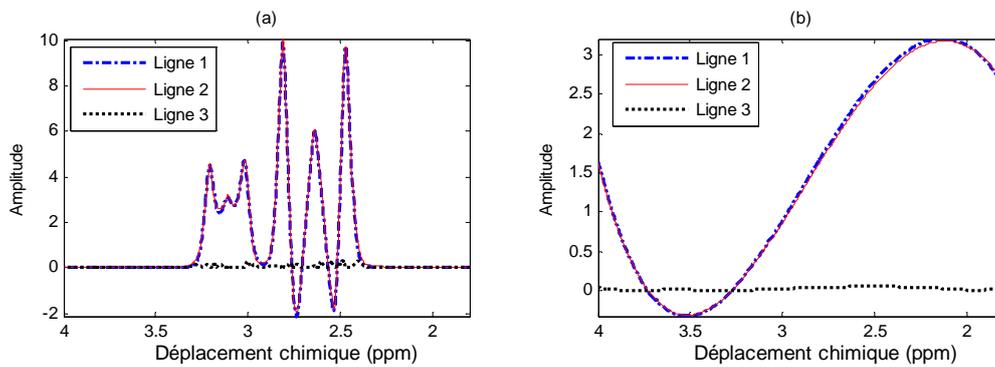


Fig.4.32 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode polynôme dans une expérience (SNR = 15,5) (Ligne 1 : signal simulé ; Ligne 2 : signal estimé ; Ligne 3 : erreur d'estimation).

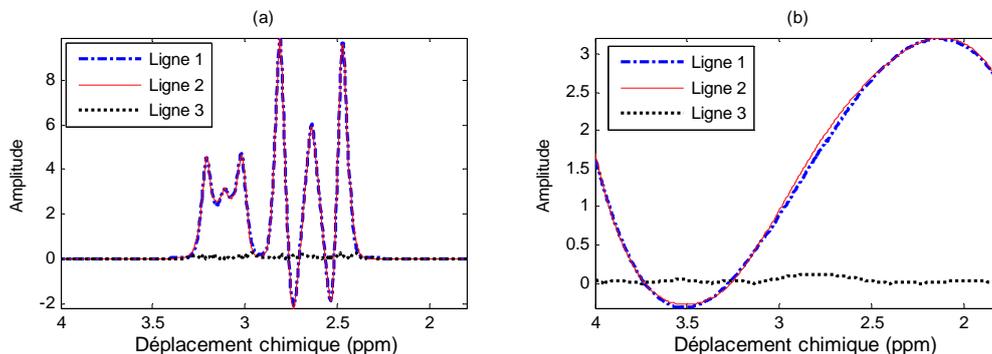


Fig.4.33 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode ondelette dans une expérience (SNR = 15,5) (Ligne 1 : signal simulé ; Ligne 2 : signal estimé ; Ligne 3 : erreur d'estimation).

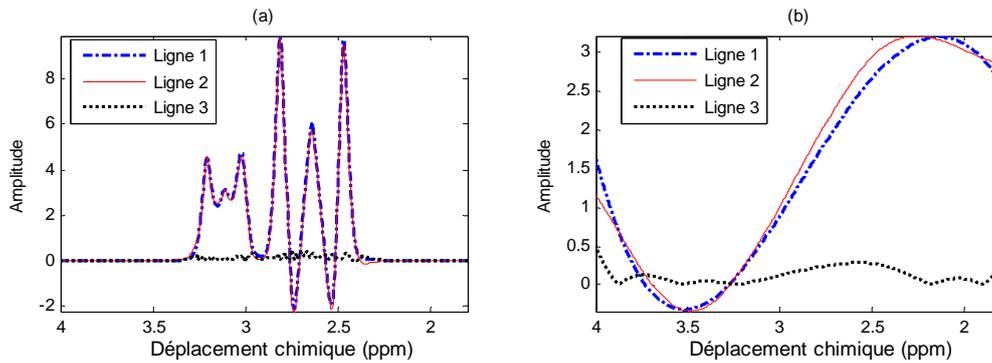


Fig. 4.34 Spectre d'intérêt estimé (a) et *baseline* estimée (b) par la méthode filtrage dans une expérience (SNR = 15,5) (Ligne 1 : signal simulé ; Ligne 2 : signal estimé ; Ligne 3 : erreur d'estimation).

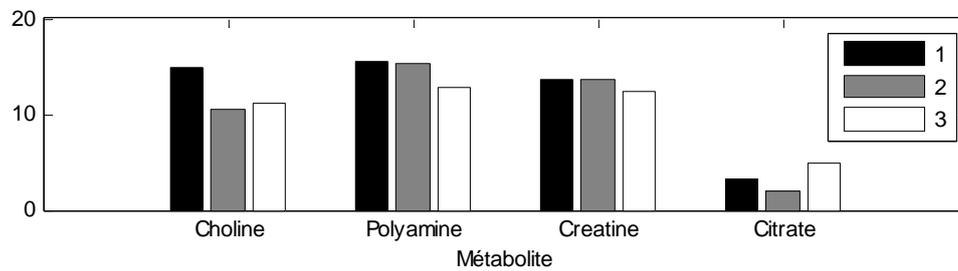


Fig. 4.35 Comparaison des RRMSEs (%) des surfaces des pics des métabolites d'intérêt obtenues par les différentes méthodes (SNR = 15,5) (1 : la méthode polynôme ; 2 : la méthode ondelette ; 3 : la méthode filtrage).

Tab. 4.II RRMSEs (%) du (Cho+Cr+PA)/Cit des différentes méthodes sous différentes conditions de bruit.

	SNR = 10	SNR = 15.5	SNR = 35	SNR = 170
FDA	24,22	21,56	18,40	18,31
TDA	27,43	27,06	26,75	26,58
Méthode polynôme	4,56	4,27	3,65	3,25
Méthode ondelette	7,07	4,58	2,65	2,48
Méthode filtrage	5,75	4,59	2,95	2,83

#### **4.3.4 Comparaison des trois méthodes proposées**

Dans les expérimentations présentées ci-dessus, trois types de *baselines* sont simulés, respectivement avec des fonctions d'ondelettes, des fonctions lorentziennes et des fonctions polynômes. La méthode ondelette et la méthode polynôme sont basées sur la même stratégie, mais elles utilisent différentes fonctions de base représentant la *baseline*. La méthode ondelette utilise des fonctions d'ondelettes qui peuvent représenter au mieux la *baseline* et moins bien les spectres d'intérêt. Par conséquent, la méthode ondelette a de meilleures performances sur l'estimation des trois types de *baseline*, tandis que la méthode polynôme ne peut bien estimer que les *baselines* simulées comme un polynôme qui contient peu de composantes haute fréquence. Quant à la méthode ondelette et à la méthode filtrage, elles sont basées sur des stratégies différentes, mais elles utilisent les mêmes fonctions d'ondelettes. Elles atteignent des performances similaires dans les expérimentations de simulation. Toutefois, la méthode filtrage utilise moins de fonctions de base dans le dictionnaire construit, elle a donc une meilleure efficacité de calcul, notamment pour traiter les données d'Imagerie Spectroscopique par Résonance Magnétique (IRSM) concernant un grand nombre de spectres en multivoixels. Du fait de la meilleure performance de la méthode filtrage par rapport aux deux autres, nous l'avons appliquée aux quantifications de spectres SRM réels et les résultats seront présentés dans la section suivante.

### **4.4 Quantification des données SRM réelles**

#### **4.4.1 Quantification SRM au cours du temps pour le suivi de tumeurs du cerveau**

Nous avons utilisé la méthode filtrage pour quantifier les données issues d'exams du cerveau in vivo de six patients présentant des lésions au cerveau (données fournies par le CHU de Caen). Les spectres SRM ont été enregistrés sur ces patients tous les six mois à 1,5 T avec PRESS et un temps d'écho de 35 ms dans deux régions opposées du cerveau. Les deux régions choisies par le praticien correspondent à une région tumorale (zone 1) et une zone présumée saine (zone 2) de l'hémisphère controlatéral. Les rapports des amplitudes estimées des pics de trois métabolites (NAA, Cho, mI) sur l'amplitude estimée du pic de Cr sont calculés à chaque examen pour étudier la progression de la maladie. Les résultats pour un patient sont montrés dans le tableau 4.III, révélant des informations quantitatives sur la tumeur. La figure 4.36 donne deux spectres observés sur un patient pendant le même examen pour les zones 1 et 2 respectivement, ainsi que les résultats de séparation des résonances de chaque métabolite d'intérêt.

Comme attendu, le rapport NAA/Cr est faible dans la zone tumorale, tandis que Cho/Cr, ml/Cr et Lac/Cr sont élevés. On peut voir aussi dans le tableau 4.III que la méthode proposée est capable de détecter les changements spectraux et métaboliques du patient sous traitement, même dans le côté controlatéral (zone 2). Par exemple, les petites variations spectrales entre le 09/12/2006 et le 20/06/2007 sont dues à des variations biologiques normales et à la chimiothérapie, celles entre le 20/06/2007 et 22/11/2007 sont dues soit aux effets de début de traitement, de début des infiltrations, ou au métabolisme glycolique. Dans la zone de la tumeur (zone 1), cette méthode est capable de détecter une bonne réponse initiale au traitement du patient entre le 09/12/2006 et le 20/06/2007. Elle permet aussi la détection d'une réaction gliale, qui n'est pas toujours facile, comme, par exemple, les petits changements dans le lactate (Lac) (témoins de changements métaboliques spontanés ou sous thérapie). Les résultats de quantification de ces spectres peuvent aider les médecins à analyser la progression des métabolites des tumeurs du cerveau à différents moments de la thérapie.

Pour le traitement des spectres RM in vivo avec 512 points, la durée du calcul prend, en moyenne,  $3,12 \pm 0,3$  secondes sur un PC (processeur AMD Core 2 GHz et 2 Go de RAM) sous MATLAB v 7.1 version Microsoft Windows XP. Cette performance permet de donner les informations utiles aux médecins quasiment en temps réel.

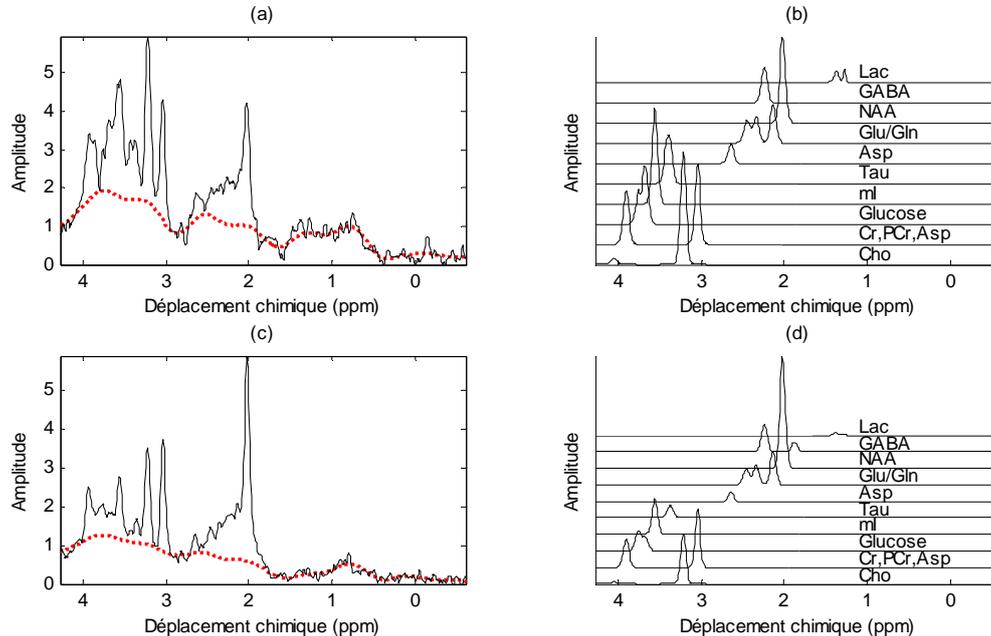


Fig. 4.36 Résultats de séparation de spectres in vivo au temps d'acquisition 09/12/2006. (a) Le spectre observé du tissu tumoral (zone 1) et la *baseline* estimée (ligne pointillée) ; (b) les résonances estimées du spectre (a) ; (c) le spectre observé d'un tissu normal dans l'hémisphère controlatéral (zone 2) et la *baseline* estimée (ligne pointillée) ; (d) les résonances estimées du spectre (b).

Tab. 4.III Résultats de quantification d'un patient avec la date d'acquisition : région tumorale (zone 1), région saine (zone 2)

Région et date	NAA/Cr	Cho/Cr	mI/Cr
Zone1 date : 2006-12-09	1,0767	1,2930	1,2149
Zone2 date : 2006-12-09	1,6548	0,8296	0,6036
Zone1 date : 2007-06-20	1,3022	1,1325	1,1125
Zone2 date : 2007-06-20	1,7019	0,8957	0,6658
Zone1 date : 2007-11-22	1,2654	1,3288	1,4344
Zone2 date : 2007-11-22	1,5489	1,3732	1,1583

#### 4.4.2 Quantification des données SRM réelles de la prostate

Les études SRM in vivo de la prostate ont été réalisées sur un appareil d'acquisition de tout le corps à 3 T (Siemens Magnetom Trio TIM) avec un examen pelvien multi-canal à bobine multi-éléments (8 canaux). Une séquence de tranches de 3 mm avec suppression de graisse en pondération T2 avec écho spin rapide (TR/TE/Echo Train Length (ETL) : 3400 ms/85 ms/13) a été utilisée pour acquérir les images obliquement dans le plan axial, le plan sagittal et les plans coronaux, ces derniers étant orientés perpendiculairement ou parallèlement à la zone périphérique de la prostate (ZP) dans l'axe du mur rectal. Des images 3D T2 avec écho spin rapide (TR/TE/ETL : 3000 ms/143 ms/109, épaisseur des tranches: 1,5 mm) ont été acquises dans le même plan axial oblique.

Dans la spectroscopie in vivo, des données d'imagerie spectroscopique 3D (*three-dimensional MR spectroscopic imaging data* : 3D-MRSI) ont été acquises en utilisant un examen, dont les signaux de l'eau et des lipides ont été retirés, pour la détection quantitative de la choline et du citrate. Les données ont été acquises comme des tableaux spectraux à phase encodée de dimensions 16 x 12 x 8 (interpolé à 16 x 16 x 8) avec des FOV (*Field of View*) 3D de 10 x 7 x 6 cm<sup>3</sup> à 12 x 8 x 6 cm<sup>3</sup> conduisant à une résolution spectrale de 0,28 à 0,36 cm<sup>3</sup> (0,21 à 0,28 cm<sup>3</sup> après interpolation), TR/TE : 720/140 ms et un temps d'acquisition inférieur à 13 minutes.

Sur la figure 4.37 est représentée l'image de prostate T2 et le tableau bidimensionnel du spectre correspondant (une tranche) d'un examen ISRM 3D d'un patient atteint d'un cancer de la prostate. Les voxels entourés en noir dans la figure 4.37 correspondent à des tissus atteints,

dont les spectres présentent des pics de choline relativement élevés. Nous avons utilisé la méthode de filtrage pour estimer les résonances d'intérêt dans les spectres de la figure 4.37 et nous avons calculé les rapports des surfaces des pics des métabolites d'intérêt. Les connaissances a priori utilisées sont les intervalles des valeurs possibles pour les paramètres non linéaires (fréquences centrales et largeurs de bande) des pics des métabolites d'intérêt. Le filtre d'ondelettes utilisé pour enlever la *baseline* est basé sur les ondelettes *coif5* à huit niveaux de résolution. En plus des résonances des principaux métabolites (choline, polyamine, créatine et citrate), quelques faux pics dans la plage 2,0 à 2,4 ppm sont présents également dans certains spectres observés, comme le premier spectre de la première ligne de la figure 4.37. Pour limiter la perturbation de ces faux pics dans l'estimation des résonances d'intérêt, nous avons mis à zéro les résultats de filtrage des vecteurs observés et des vecteurs de base dans cette plage avant l'estimation de la représentation parcimonieuse du spectre d'intérêt.

Les résonances d'intérêt estimées par la méthode de filtrage à partir des spectres de la figure 4.37 sont données en figure 4.38 et les composantes résiduelles, qui sont les différences entre les spectres originaux et les sommes des spectres d'intérêt estimés et des *baselines* estimées, sont montrés en figure 4.39. Les rapports estimés (choline/citrate (Cho/Cit) et (choline+créatine+polyamine)/citrate (Cho+Cr+PA)/Cit) correspondant aux spectres de la figure 4.37 sont détaillés dans le tableau 4.III.

En spectroscopie clinique de la prostate, la forme spécifique de la résonance double du citrate peut varier d'un voxel à l'autre. A partir de triplets positifs jusqu'à des alternances de lobes positifs et négatifs complexes, différents profils spectraux sont observés pour la résonance du citrate. Notre approche permet de prendre en compte toutes ces formes de pics du citrate pour la quantification des spectres SRM de la prostate, ce qui limite la sous-estimation des intégrales des pics souvent rencontrée dans la littérature lorsque les portions négatives de la résonance citrate ne sont pas prises en compte. Notre méthode permet en plus d'éliminer les faux pics de la plage 2,0 à 2,4 ppm dus aux contaminations par des lipides de la zone autour de la glande prostatique. D'un point de vue plus quantitatif, à partir des spectres de la figure 4.37, des rapports moyens de Cho/Cit et (Cho+Cr+PA)/Cit respectivement de  $0,19 \pm 0,04$  et  $0,37 \pm 0,04$  ont été trouvés par notre méthode dans des voxels de prostate saine, valeurs très proches des valeurs publiées dans la littérature [SHR07].

Quand seuls les intervalles des valeurs possibles pour les paramètres non linéaires sont utilisés comme connaissance a priori et que le dictionnaire contient 474 vecteurs de base, le calcul sur un spectre SRM de prostate in vivo de 512 points de données prend en moyenne

3,10 ± 0,02 secondes avec l'implémentation sur un PC (AMD Core processor 2 GHz et 2 Go de RAM) sous MATLAB v 7.1 pour Microsoft Windows XP.

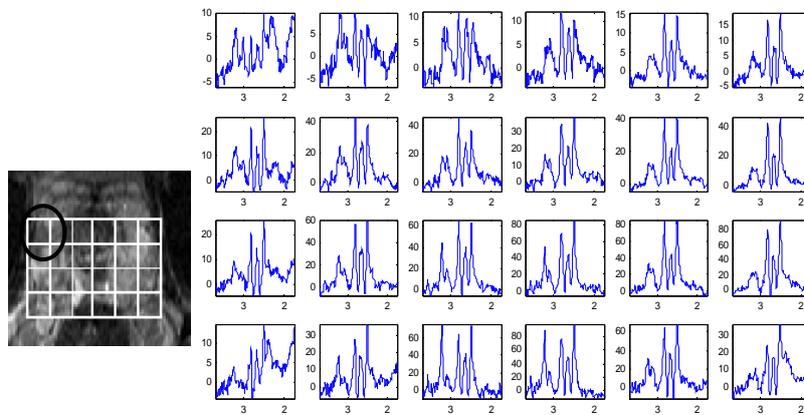


Fig. 4.37 Image T2 de la prostate avec position surimposée des voxels de l'examen de SRM et les spectres SRM observés correspondants.

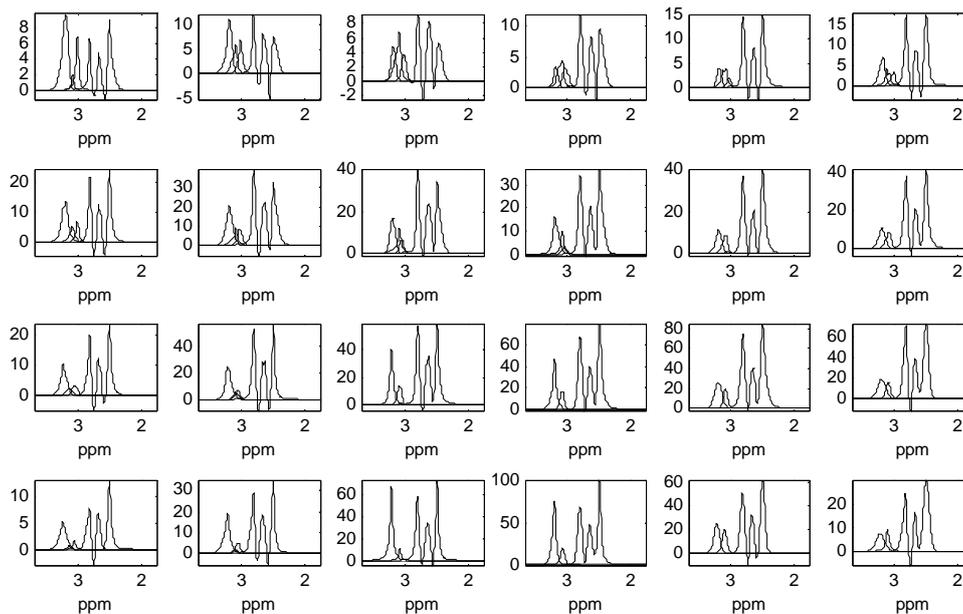


Fig. 4.38 Résonances d'intérêt estimées correspondant aux spectres de la figure 4.37.

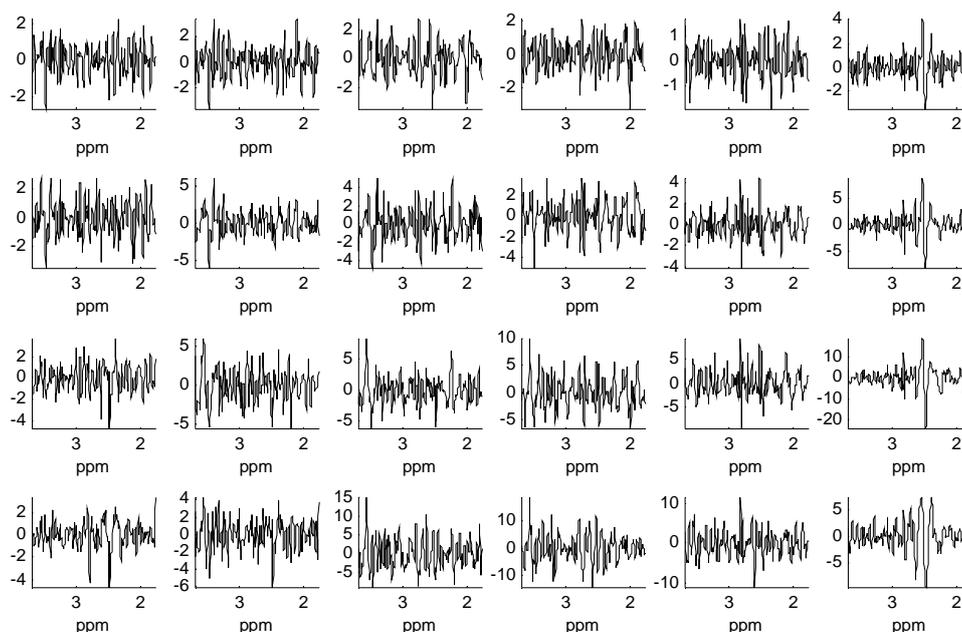


Fig. 4.39 Différences entre les spectres originaux de la figure 4.37 et la somme des spectres d'intérêt estimés et des *baselines* estimées.

Tab. 4.IV Les rapports estimés( Cho/Cit et (Cho+Cr+PA)/Cit) correspondant aux spectres de la figure 4.37.

Cho/Cit						(Cho+Cr+PA)/Cit					
1,01	0,60	0,25	0,13	0,14	0,24	1,52	1,18	0,87	0,55	0,39	0,46
0,50	0,38	0,26	0,27	0,19	0,19	0,79	0,62	0,49	0,41	0,34	0,32
0,33	0,33	0,29	0,28	0,24	0,20	0,51	0,46	0,42	0,39	0,34	0,29
0,34	0,38	0,45	0,36	0,23	0,20	0,42	0,50	0,52	0,46	0,38	0,32

## 4.5 Fusion de données SRM et IRM : études préliminaires

### 4.5.1 Introduction

L'imagerie à résonance magnétique pondérée en T2 (IRM pondérée T2) est utilisée depuis de nombreuses années pour la détection des cancers de la prostate. Cependant, l'IRM pondérée T2 seule n'est capable de détecter que des tumeurs plus grosses que 0,5 cm<sup>3</sup> avec seulement 65% à 74% d'efficacité [CKL02]. Avec l'avancée des techniques, la spectroscopie du proton par résonance magnétique (SRM 1H), l'IRM pondérée en diffusion (*diffusion-weighted MRI*, DWI MRI) et l'IRM dynamique (*dynamic contrast enhanced MRI*, DCE MRI) sont également utilisées à la détection de tumeurs de la prostate.

Les tumeurs de la prostate donnent un faible signal en IRM pondérée T2, un rapport élevé de la somme des surfaces des pics de la choline et de la créatine sur la surface des pics

du citrate ((Cho+Cr)/Cit), un faible coefficient de diffusion apparent (*apparent diffusion coefficient*, ADC) en IRM pondérée en diffusion et une haute perméabilité en IRM dynamique en comparaison des tissus prostatiques sains [LLH09]. Des études publiées ont montré des taux de localisation supérieurs à 80% dans la détection des tumeurs en combinant ces méthodes [FHS06, HVT07 et MSH08].

La détection automatique des tumeurs utilisant les images IRM est un sujet vaste dans la littérature [CHG98, KMV99, KWN99 et KWN01]. De nombreuses techniques basées sur le seuillage, la croissance de régions, l'agrégation (*clustering*), les champs de Markov cachés, les algorithmes de classification et les réseaux de neurones ont été publiées. En ce qui concerne la détection automatique de tumeurs de la prostate, des techniques utilisant les images IRM multispectrales de la prostate [LLH09, OHL09], ainsi que les images SRM [LPD05], ont vu le jour. Néanmoins, peu de techniques utilisant les images IRM multispectrales et les images SRM en même temps ont été proposées. Cependant, certaines études ont montré que les informations métaboliques données par SRM combinée avec les informations anatomiques de l'IRM peuvent améliorer significativement la détection de tumeurs de la prostate [JMS07]. Nous proposons dans cette section une étude sur la fusion de ces deux types de données. Notre objectif est de développer une méthode de localisation automatique permettant le suivi pathologique du cancer de la prostate avant et après le traitement thérapeutique. Dans la section suivante, les résultats préliminaires de notre technique de localisation automatique de la lésion de la prostate sont présentés.

## **4.5.2 Méthode**

### **4.5.2.1 Informations d'images T2 et de spectres SRM**

Durant la procédure d'acquisition des données d'imagerie SRM, de nombreuses coupes d'images sont acquises. Chaque image peut être partitionnée en un certain nombre d'éléments de volume, chacun d'eux étant caractérisé par un spectre SRM, comme le montre la figure 4.40 (a). Le capteur SRM produit un tableau de volumes contigus (dont la taille varie de 0,24 à 0,34 cm<sup>3</sup>) qui peuvent recouvrir entièrement la prostate. Comme les deux examens SRM et IRM sont réalisés pendant le même examen, les ensembles de données peuvent être superposés directement, voir figure 4.40 (b) [KVH96].

Les intensités des images T2 dans les zones pathologiques sont relativement sombres par rapport au cas normal. Quant aux spectres SRM, ils subissent à la fois une augmentation du pic spectral de la choline et une diminution des pics du citrate et des polyamines dans des zones pathologiques. C'est cette concordance entre les changements sur les images IRM et sur

les spectres SRM qui conduit aux meilleures identifications de zones tumorales [JMS07]. Notre étude porte sur l'extraction des informations quantitatives de ces deux sources et leur modélisation, puis leur fusion, pour localiser la zone cancéreuse.

On peut obtenir les informations quantitatives sur les intensités des images T2 directement. Cependant, il est compliqué d'extraire des informations quantitatives des spectres SRM. Généralement, les données SRM peuvent être utilisées pour l'identification des tissus cancéreux de deux façons différentes. Dans l'une d'elles, les spectres SRM (avec ou sans correction de *baseline*) sont comparés avec les spectres de référence, puis les résultats quantitatifs de cette comparaison sont utilisés pour identifier les zones tumorales [TMM03]. Dans l'autre, les amplitudes relatives des résonances de certains métabolites importants sont utilisées, car elles reflètent mieux les caractères pathologiques des tissus observés [Dev05]. Comme il est difficile de trouver les spectres de référence, nous utilisons les données SRM de la deuxième façon. Nous quantifions l'information des spectres SRM de la prostate en calculant le rapport entre la surface du pic de la choline et la surface des pics du citrate (Cho/Cit) pour chaque spectre, avec la méthode filtrage présentée au début du chapitre 4.

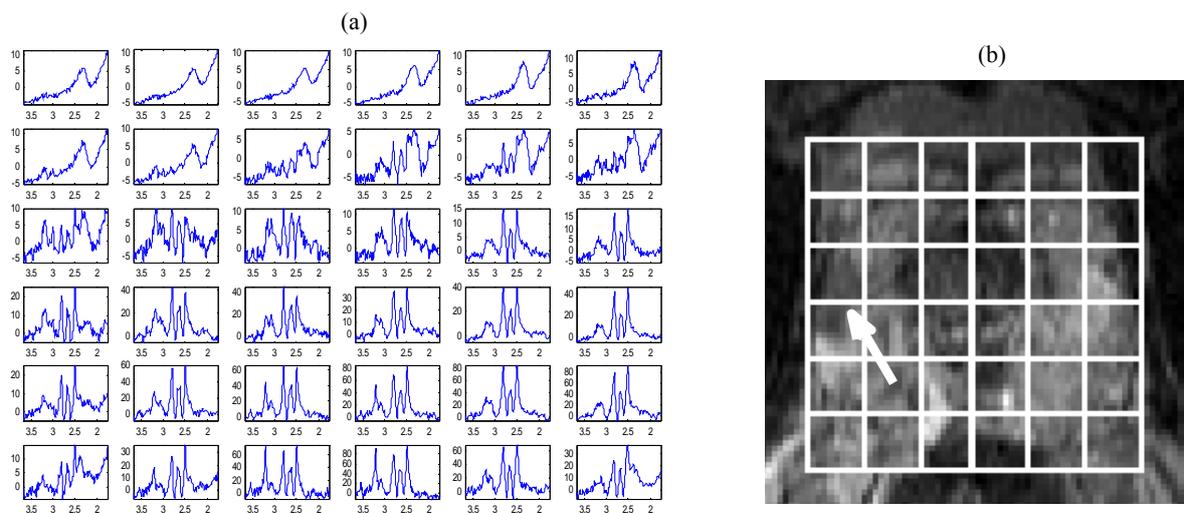


Fig. 4.40 Exemples d'images SRM et d'images IRM pondérée en T2. (a) Des signaux SRM de la prostate ; (b) une image IRM axiale avec une grille indiquant la position des signaux SRM et la zone cancéreuse indiquée par la flèche.

#### 4.5.2.2 Localisation de zones cancéreuses de la prostate par la fusion d'informations floues

Dans [WSY07], une technique de fusion d'informations floues est proposée pour la segmentation de tumeur du cerveau sur trois types d'images IRM (pondérée en T1, pondérée en T2 et en densité de protons). A partir de connaissances a priori, cette technique calcule une

valeur d'appartenance à la tumeur pour chaque voxel et donne une segmentation automatique des tissus tumoraux. En s'inspirant de ces travaux, nous proposons de fusionner les informations d'images IRM pondérée en T2 et des signaux SRM pour la localisation automatique de zones cancéreuses de la prostate.

La première étape consiste à modéliser les informations d'IRM et de SRM par des fonctions d'appartenance floues (modèles flous) relatives à un cancer. Un ensemble flou est défini comme une collection d'objets avec des degrés d'appartenance [WF98]. Une fonction d'appartenance représente une correspondance entre les éléments d'un univers de discours vers l'intervalle unitaire  $[0,1]$  pour déterminer le degré avec lequel un objet est compatible avec les différentes caractéristiques distinctes à représenter [WSY07]. Une fonction d'appartenance, considérée comme un modèle flou, est utilisée pour obtenir un ensemble flou. Pedrycz et al. [WF98] ont donné une analyse exhaustive pour les méthodes expérimentales afin de déterminer les fonctions d'appartenance. Les frontières et les formes des fonctions d'appartenance doivent correspondre strictement à une interprétation d'une observation [WSY07]. Dans notre étude, afin de localiser les zones cancéreuses de la prostate, nous devons construire les fonctions d'appartenance en fonction de connaissances a priori sur les images IRM et des spectres SRM.

Les fonctions d'appartenance correspondant aux informations des signaux SRM et des images IRM pondérée en T2 sont notées  $\mu_{F_{MRS}}$  et  $\mu_{F_{T_2}}$ , respectivement. Elles sont définies par les équations suivantes :

$$\mu_{F_{MRS}}(r) = \begin{cases} 0, & r \leq a_1 \\ \frac{(r - a_1)}{a_2 - a_1}, & a_1 < r \leq a_2, \\ 1, & r > a_2 \end{cases} \quad (4.10)$$

où  $r$  représente le rapport entre la surface du pic de la choline et les surfaces des pics du citrate (Cho/Cit) pour chaque spectre SRM, et

$$\mu_{F_{T_2}}(s) = \exp\left[-\frac{(s - b_1)^2}{b_2}\right], \quad (4.11)$$

où  $s$  représente l'intensité d'images IRM pondérée en T2.

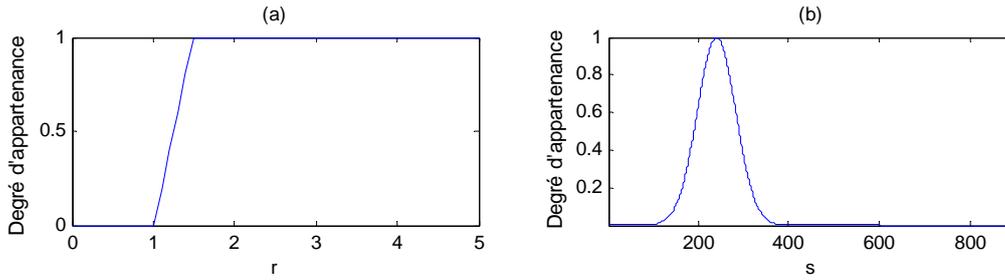


Fig. 4.41 Fonctions d'appartenance proposées : (a)  $\mu_{F_{MRS}}(r)$ ; (b)  $\mu_{F_{T2}}(s)$ .

Les paramètres de frontière  $a_1$  et  $a_2$  peuvent être déterminés à partir du rapport Cho/Cit des tissus sains et proviennent des connaissances a priori. Les tissus cancéreux présentent de grandes valeurs pour ce rapport, par comparaison avec les tissus sains. Par conséquent, nous définissons  $a_1$  comme deux fois la moyenne des rapports des tissus sains et  $a_2$  comme quatre fois la moyenne des rapports des tissus sains. Connaissant le modèle flou  $\mu_{F_{MRS}}$ , les informations quantitatives des spectres SRM peuvent être transformés en un sous-ensemble flou  $FrS1$ .

En général, les rapports Cho/Cit sont de bons indicateurs pour localiser les tissus cancéreux. De manière similaire, nous déterminons les paramètres de la fonction  $\mu_{F_{T2}}$  à partir du sous-ensemble  $FrS1$  obtenu avec  $\mu_{F_{MRS}}$ . Les paramètres  $b_1$  et  $b_2$  correspondant à la moyenne et à l'écart-type d'une fonction gaussienne sont estimés par une mise en correspondance (*fitting*) de l'histogramme de la région dans l'image IRM où  $\mu_{F_{MRS}} = 1$ . Connaissant le modèle flou  $\mu_{F_{T2}}$ , l'image T2 peut être transformée en un sous-ensemble flou  $FrS2$ .

La deuxième étape consiste à fusionner les deux sous-ensembles flous  $FrS1$  et  $FrS2$ , pour obtenir un ensemble flou concernant le cancer  $FmI$ , dans lequel une décision peut être prise afin de localiser la zone cancéreuse. Comme la SRM a une résolution moins bonne que l'image IRM (voir la grille de la figure 4.40), nous voulons augmenter la résolution de  $FrS1$  pour qu'elle soit la même que celle de  $FrS2$  en donnant, aux voxels de chaque élément de volume de la SRM, la même valeur  $\mu_{F_{MRS}}$ .

De nombreux opérateurs de fusion sont disponibles dans la littérature, tels les opérateurs d'intersection floue [Zad65, Geo00 et HLZ78] ou bien les opérateurs moyenniers ou t-norme floue [AAB01]. Ici, afin de choisir un bon opérateur de fusion, on doit considérer que les deux sources ( $FrS1$  et  $FrS2$ ) n'ont pas la même efficacité pour localiser une région cancéreuse.

Sur les images IRM, les tissus cancéreux présentent des intensités faibles, mais d'autres phénomènes, comme l'inflammation prostatique, l'hémorragie post-biopsie et le fibrosis ont également des intensités faibles [LLH09]. Quant aux spectres, les rapports Cho/Cit sont supposés plus fiables. Toutefois, la faible résolution d'imagerie SRM rend la localisation précise des régions pathologiques difficile. Par conséquent, notre choix s'est porté sur un opérateur de fusion conjonctif, qui a un comportement strict et conduit à  $\mu_{F_i} \leq \min(\mu_{F_{MRS}}, \mu_{F_{T_2}})$ . De plus, dans cette étude préliminaire, nous avons peu de données pour adapter au mieux les paramètres du modèle, donc nous avons opté pour un modèle avec peu de paramètres.

L'opérateur de moyenne géométrique a été retenu dans notre méthode, il donne un bon compromis entre les deux fonctions d'appartenance, sans nécessiter de paramètres. Il est défini par l'équation suivante :

$$\mu_{F_i}(v) = (\mu_{F_{MRS}}(v, r) \mu_{F_{T_2}}(v, s))^{1/2}, \quad (4.12)$$

où  $v$  représente un voxel de l'IRM. Calculant  $\mu_{F_i}(v)$  de chaque voxel IRM, on peut finalement obtenir un ensemble flou de cancer  $FmI$ .

La troisième étape, basée sur la croissance de région floue, consiste à ajuster  $FmI$  afin d'améliorer le contour de la zone localisée. En effet, ce contour n'est pas bien estimé en raison des problèmes de bruit et des faibles contrastes. Ce processus est basé sur la similarité des degrés d'appartenance et de la position des régions adjacentes dans les images. On peut se référer à [WSY07] pour les détails de l'algorithme. Le résultat final est présenté sous la forme d'un volume flou  $F$ , dans lequel la valeur de chaque voxel reflète son appartenance possible au tissu cancéreux et on a  $\mu_F(v) \leq \mu_{F_i}(v)$ . L'algorithme permet de se débarrasser des petites régions insulaires dans l'ensemble flou  $FmI$ .

### 4.5.3 Résultats expérimentaux et analyses

Des données issues de l'examen d'un patient atteint d'un cancer de la prostate ont été utilisées pour tester notre méthode. Une image IRM pondérée en T2 et une acquisition SRM correspondante sont montrées en figure 4.42. La méthode de quantification SRM basée sur les représentations parcimonieuses et les filtres d'ondelettes du chapitre 4 a été utilisée pour quantifier les spectres sur la figure 4.42 (b). Les rapports Cho/Cit pour ces spectres ont été calculés. Les rapports sont traduits en termes d'intensités d'image, montrés en figure 4.43 (b). Les modèles flous de la figure 4.41 ont été utilisés pour obtenir les sous-ensembles flous des images IRM et SRM, comme le montrent les figures 4.43 (d) et 4.43 (e). On peut remarquer

qu'aucun des deux ensembles ne donne correctement la localisation de la zone cancéreuse. L'opérateur de fusion de l'équation 4.12 est utilisé pour combiner les ensembles flous. Les résultats sont illustrés sur la figure 4.44 (a).

En raison des imperfections des modèles flous et de la différence de résolution des images IRM et SRM, quelques fausses régions sont détectées comme régions cancéreuses. La croissance de région floue est appliquée à  $FmI$  (figure 4.44 (a)), et le résultat final est présenté en figure 4.44 (e). Ce résultat est un ensemble flou dont les valeurs représentent la possibilité d'appartenance d'une région au cancer. Ici,  $FmI$  a été divisé en cinq sous-ensembles avec un intervalle régulier égal à 0,2. La graine de croissance est la région la plus grande avec un degré d'appartenance  $\mu_{F_i} > 0,95$ , comme l'indique la figure 4.44 (b). Quelques résultats avec des pas de croissance de région floue sont aussi donnés en figure 4.44.

La figure 4.43 (c) montre la zone cancéreuse tracée par un praticien, elle sert de référence. Afin de comparer avec la référence, une coupe  $\alpha$  est calculée sur le résultat flou de la figure 4.44 (e) avec une valeur  $\alpha = 0,5$ . Le résultat final est montré en figure 4.43 (f). En figure 4.45, la référence est superposée respectivement à la région obtenue par un seuillage ( $\mu_{F_{MRS}} > 0,5$ ) sur les rapports SRM et à celle détectée finalement avec la méthode proposée.

Pour une évaluation quantitative des résultats en figure 4.45, le ratio de détection correcte  $R_c$  et le ratio de fausse détection  $R_f$  sont définis ainsi :  $R_c = \frac{N_c}{N_R}$  et  $R_f = \frac{N_f}{N_{total} - N_R}$ , où  $N_c$  est le nombre de voxels cancéreux marqués correctement,  $N_R$  le nombre de voxels cancéreux dans la référence,  $N_f$  le nombre de voxels non cancéreux étiquetés cancéreux et  $N_{total}$  le nombre total de voxels dans une image IRM. Pour le résultat en figure 4.45 (a), on a  $R_c = 0,8612$  et  $R_f = 0,0768$ . Quant au résultat en figure 4.45 (b),  $R_c = 0,6163$  et  $R_f = 0,0146$ . En comparaison de la détection avec l'information de spectres SRM seule, cette méthode conduit à moins de fausses détections mais aussi à moins de détections correctes. En conséquence, il est encore nécessaire d'améliorer cette méthode pour obtenir des localisations plus précises.

Notre méthode permet une localisation automatique et peut être facilement mise en place. Dans cette étude préliminaire, nous avons obtenu des résultats de localisation encourageants. Dans nos travaux futurs, nous allons tester notre méthode à grande échelle et développer les modèles flous des différentes séquences d'images IRM. Nous allons aussi ajouter des informations IRM DWI et IRM DCE dans notre modèle flou pour obtenir une fusion plus précise des informations. Nous allons également étudier plus d'opérateurs de

fusion pour cette application. L'objectif final est d'obtenir une méthode de segmentation et de classification automatique des tumeurs de la prostate.

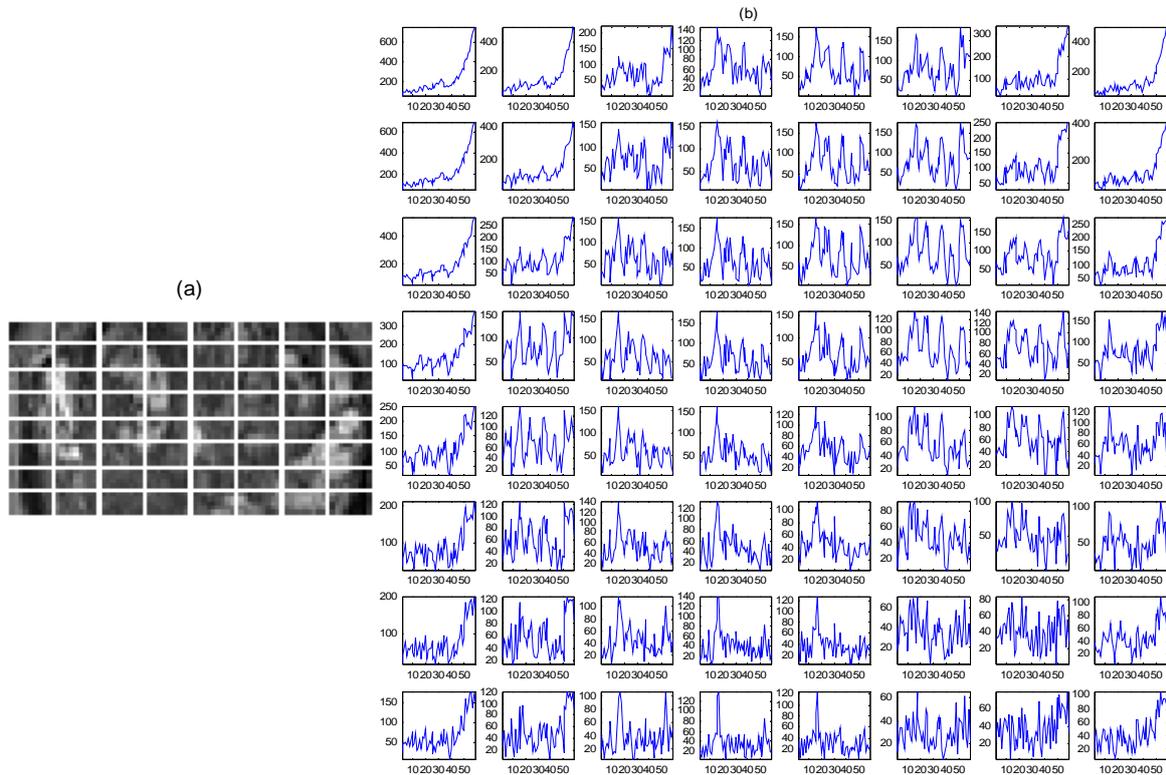


Fig. 4.42 Images IRM pondérée en T2 et SRM. (a) une image axiale avec position surimposée des voxels SRM ; (b) l'image SRM correspondant à l'image IRM de (a).

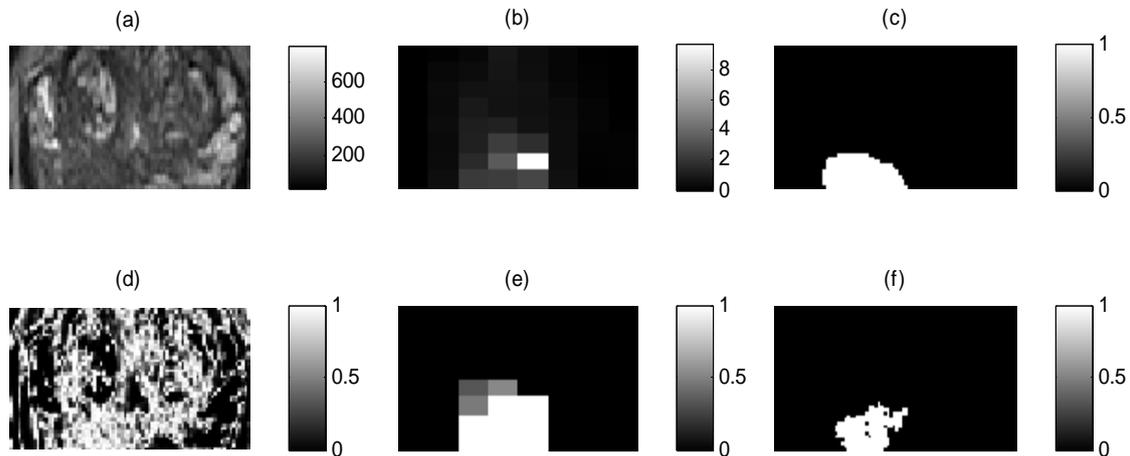


Fig.4.43 Résultats expérimentaux. (a) L'image IRM pondérée en T2 ; (b) l'image des rapports Cho/Cit obtenue à partir de l'image SRM de la figure 4.42 (b) ; (c) zone cancéreuse tracée par un praticien (région blanche) ; (d) ensemble flou correspondant à la modélisation floue de l'image (a) ; (e) ensemble flou correspondant à la modélisation floue de l'image (b) ; (f) résultat final obtenu avec la méthode proposée (la région blanche correspond à la zone cancéreuse).

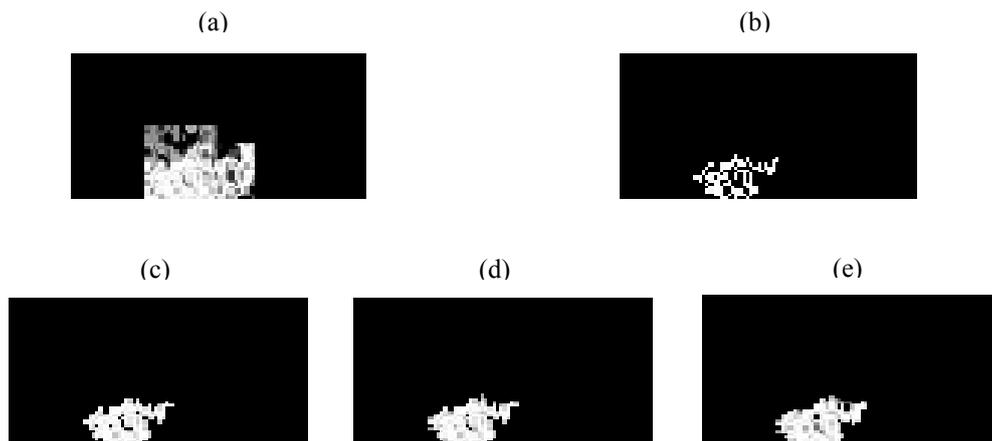


Fig. 4.44 Processus d'itérations de la croissance de la région floue. (a) Fusion des ensembles flous des figures 4.43 (d) et (e); (b) graines tumorales obtenues avec  $\mu_{F_i}(v) > 0,95$ ; (c) résultat de la croissance de la région avec  $\mu_{F_i}(v) > 0,75$ ; (d) résultat de la croissance de la région avec  $\mu_{F_i}(v) > 0,55$ ; (e) résultat final de la croissance de la région avec  $\mu_{F_i}(v) > 0$ .

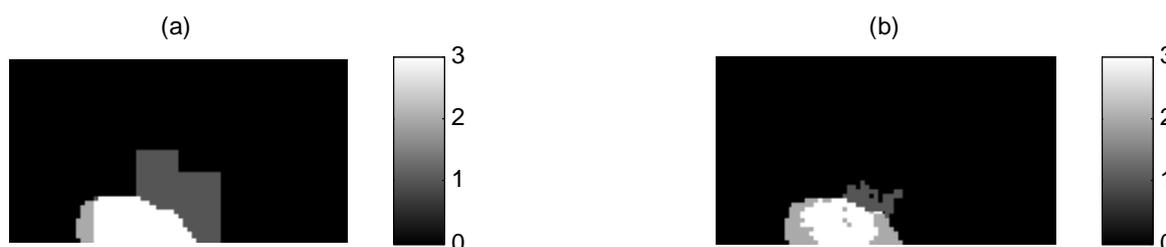


Fig. 4.45 Résultats de la comparaison entre la zone cancéreuse tracée par un praticien (la référence) et (a) celle obtenue par un seuillage ( $\mu_{F_{MSR}} > 0,50$ ) en utilisant seulement les rapports Cho/Cit et (b) celle obtenue finalement avec la méthode fusion proposée.  $I(v)$  (échelle à droite) représente l'intensité du voxel  $v$  d'une image.  $I(v)=1$  signifie que le voxel  $v$  est détecté par erreur comme un voxel cancéreux,  $I(v)=2$  signifie le voxel  $v$  est un voxel cancéreux, mais n'est pas détecté correctement,  $I(v)=3$  signifie le voxel  $v$  est détecté correctement comme un voxel cancéreux.

## 4.6 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre deux stratégies pour estimer les résonances d'intérêt et la *baseline* dans un spectre SRM. Ces deux stratégies sont basées sur la méthode présentée au chapitre 3 utilisant les représentations parcimonieuses, qui ne tient pas compte de la présence de la *baseline* dans un spectre SRM. Trois nouvelles méthodes ont été proposées, qui ont été évaluées sur des spectres SRM simulés et ont été comparées avec des méthodes

proposées récemment dans le domaine. Les simulations d'expériences illustrent la meilleure performance de la méthode filtrage. Par conséquent, nous l'avons utilisée pour les quantifications des spectres SRM 1H réels.

A la fin de ce chapitre, nous avons également présenté nos études préliminaires sur la fusion de données SRM et IRM. Une méthode par la fusion d'informations floues a été proposée pour la localisation automatique de zones cancéreuses de la prostate. Nous avons obtenu des résultats de localisation encourageants. Cependant, les expériences menées à l'aide de cette méthode et présentées dans cette thèse ne sont pas suffisantes. En effet, le taux de détection correcte de notre méthode n'est pas satisfaisant, il faut donc la tester avec plus de données et l'améliorer dans notre travail futur.

# **Conclusion**

Dans cette thèse, nous avons proposé certaines solutions efficaces et pertinentes pour traiter le problème de quantification SRM. Compte tenu des données médicales, nous nous sommes penchés sur la façon d'intégrer des connaissances a priori dans le processus de traitement. Après avoir étudié les méthodes dans la littérature du domaine, nous avons proposé d'utiliser la technique récente des représentations parcimonieuses pour résoudre notre problème. En s'appuyant sur cette technique, nous avons développé plusieurs solutions pour quantifier le spectre SRM en prenant en compte les particularités des signaux SRM. Finalement, nous avons testé la fusion SRM et IRM en démontrant son intérêt majeur. Un bilan de cette thèse sera présenté par la suite selon trois parties. Puis, nous donnerons les perspectives pour la suite de nos travaux.

### **Séparation de sources utilisant les représentations parcimonieuses**

L'un des éléments essentiels d'un examen SRM in vivo est la quantification des résonances des métabolites en présence. Les quantités à isoler sont généralement les amplitudes ou les surfaces des pics des métabolites individuels d'intérêt dans le spectre mesuré. Comme les résonances des métabolites individuels se chevauchent fortement dans le spectre observé, on ne peut pas les quantifier directement. Dans ce travail, nous avons proposé une nouvelle méthode pour la séparation des résonances des métabolites individuels d'intérêt du spectre SRM.

Cette méthode consiste à isoler les résonances d'intérêt, en séparant leurs représentations parcimonieuses sur un dictionnaire. En prenant en compte le modèle mathématique des résonances d'intérêt du spectre SRM, le dictionnaire est constitué de fonctions gaussiennes ou lorentziennes, modèles reconnus pour le spectre SRM. On suppose que, sur le dictionnaire, les représentations parcimonieuses des résonances de différents métabolites d'intérêt sont disjointes, ce qui correspond bien à l'hypothèse du domaine. En estimant la représentation parcimonieuse du spectre total, nous pouvons obtenir l'estimation de la représentation parcimonieuse de chacune des résonances, et finalement les isoler individuellement.

Lors de la construction du dictionnaire, notre méthode peut adroitement exploiter les connaissances a priori dont nous disposons à propos des résonances à séparer, par exemple, les fréquences centrales ou les largeurs de ces résonances. A l'aide de ce dictionnaire, cette méthode peut résoudre le problème d'estimation des paramètres non linéaires avec un algorithme linéaire. De plus, notre méthode prend en compte les formes des pics négatifs de

citrate dans les spectres  $^1\text{H}$  de la prostate. Par rapport à l'état de l'art des techniques d'analyse des signaux SRM, notre méthode peut limiter la sous-estimation des intégrales des pics de citrate et approcher au mieux la valeur de la concentration en citrate. Notre technique constitue ainsi une contribution importante au domaine de l'analyse des signaux SRM.

### **Quantifications SRM dans le domaine fréquentiel**

Du fait que le spectre SRM *in vivo* contient non seulement les résonances des métabolites d'intérêt, mais aussi la *baseline* (une composante de base de fond non modélisable étendue sur l'ensemble du spectre observé), une bonne stratégie de quantification SRM doit fournir des moyens pour corriger, et enlever si possible, la *baseline*. Dans ce contexte, nous avons développé deux nouvelles méthodes de quantification SRM utilisant les représentations parcimonieuses. Ces deux méthodes sont basées sur l'hypothèse que la *baseline* est un spectre de variation très lente dans l'intervalle de fréquence étudiée. Cette hypothèse est couramment utilisée et confirmée.

L'une des méthodes ajoute dans le dictionnaire des fonctions de base pour représenter la *baseline*. L'autre méthode (la méthode filtrage) utilise un filtre linéaire pour traiter le spectre observé et les fonctions de base dans le dictionnaire construit pour représenter le spectre d'intérêt. Les estimations des représentations parcimonieuses des résonances d'intérêt ont été obtenues en estimant la représentation parcimonieuse du spectre filtré sur le dictionnaire, qui contient des fonctions de base filtrées. De cette façon, l'influence de la présence de la *baseline* sur l'estimation de la représentation parcimonieuse du spectre d'intérêt est réduite. De plus, grâce à l'opération de filtrage de ces fonctions de base, l'influence de la perte d'une partie du spectre d'intérêt sur l'estimation de la représentation parcimonieuse du spectre d'intérêt est également minimisée. Les résultats des simulations d'expérience et des quantifications des données SRM réelles ont démontré les bonnes performances de ces deux méthodes par rapport à l'état de l'art actuel.

Grâce au meilleur comportement de la méthode filtrage, nous l'avons utilisée pour les quantifications SRM au cours du temps dans le cadre du suivi de tumeurs du cerveau. Les résultats peuvent aider le médecin à analyser la progression des métabolites des tumeurs du cerveau à différents moments de la thérapie. Nous avons également utilisé la méthode filtrage pour quantifier les spectres  $^1\text{H}$  SRM *in vivo* de la prostate avec des résultats satisfaisants.

## **Fusion de données SRM et IRM**

La technique de fusion d'informations floues a été utilisée dans notre étude pour fusionner des données hétérogènes. A l'aide de connaissances a priori, des fonctions d'appartenance floues relatives aux tissus tumoraux ont été construites. Les rapports entre la surface du pic de la choline et les surfaces des pics du citrate pour les spectres SRM et les intensités des images IRM ont été traduits en deux sous-ensembles flous. Nous les avons ensuite fusionnés dans un seul ensemble flou en utilisant l'opérateur de moyenne géométrique. Ensuite, la croissance de région floue a été calculée pour ajuster l'ensemble flou obtenu dans l'étape précédente pour améliorer la segmentation de la zone cancéreuse. Cette méthode permet une localisation automatique de tissus cancéreux et peut être facilement mise en place. Comme étude préliminaire, nous avons montré les résultats encourageants d'une expérience menée à l'aide de cette méthode.

## **Perspectives**

Dans les deux méthodes de quantification SRM proposées, la construction de « bons » dictionnaires est primordiale. Le dictionnaire construit influence les performances de la séparation des signaux et l'efficacité des calculs. Cela exige donc que le dictionnaire possède un nombre minimal de fonctions de base pour représenter les signaux. Dans le cas SRM, pour obtenir plus de connaissances sur les modèles de signaux, il faut étudier les données SRM réelles à grande échelle, afin d'en extraire des informations représentatives sur les paramètres non linéaires des résonances d'intérêt. En utilisant ces informations plus pertinentes, on pourra mieux déterminer les paramètres des fonctions de base et réduire les manipulations interactives.

Malgré les nombreuses publications sur le thème de la quantification de signaux SRM, aucun signal simulé n'a été proposé comme standard de comparaison entre les méthodes différentes. Il serait pertinent de créer des signaux standard en étudiant les données SRM réelles à grande échelle pour pouvoir comparer les diverses méthodes de la littérature. Ce travail sera effectué en collaboration étroite avec les médecins et physiciens afin de proposer une référence dans le domaine pour évaluer les performances des méthodes proposées.

Il serait également intéressant de poursuivre les recherches sur la fusion d'informations de données SRM et IRM pour réaliser la localisation et la classification automatiques et précises des tissus tumoraux. On pourra améliorer la technique de fusion d'informations floues proposée dans cette thèse de trois façons. Premièrement, la modélisation des données

hétérogènes est une étape importante pour l'étape suivante de fusion. Aussi, les modèles flous des différentes séquences d'images IRM pourront être améliorés en étudiant les bases de données à grande échelle. Deuxièmement, plus d'opérateurs de fusion doivent être étudiés pour la détermination d'un opérateur plus pertinent pour cette application. Enfin, l'introduction des informations IRM DWI et IRM DCE dans ce cadre pourra également augmenter la précision de la localisation des tissus tumoraux.

Notre travail de recherche apporte de nouvelles voies d'investigation pour la quantification automatique de signaux SRM avec suppression de la *baseline* en gardant au maximum l'information utile des métabolites d'intérêt. Nos résultats sont meilleurs que l'état de l'art actuel en analyse de signaux SRM. Nous avons aussi ouvert la voie de la fusion d'informations signaux SRM et images IRM, dont l'acquisition est réalisable pendant le même examen du patient. Les médecins cherchent actuellement dans cette direction pour affiner leur diagnostic. Notre modèle est encore imparfait, mais l'étude poussée des trois points évoqués au paragraphe précédent pourra conduire à l'obtention de meilleurs résultats, permettant ainsi de fournir un outil efficace pour l'aide au diagnostic et l'évaluation des traitements thérapeutiques.

## **Liste des publications de Y. GUO**

### **Articles dans des revues internationales**

- [1] Y. Guo, S. Ruan, J. Landré et J.-M. Constans. A sparse representation method for magnetic resonance spectroscopy quantification. *IEEE Transactions, on Biomedical Engineering*, 57(7):1620-1627, 2010.
- [2] Y. Guo, S. Ruan, J. Landré et P. Walker. A priori knowledge based frequency-domain quantification of prostate magnetic resonance spectroscopy. *Elsevier, Biomedical Signal Processing and Control*, 6(1): 13-20, 2011.

### **Communications internationales avec actes**

- [3] Y. Guo, S. Ruan, G. Millon et J.-M. Constans. Spectrum separation of magnetic resonance spectroscopy based on sparse representation. *International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP'2009)*, Taipei, Taiwan, Avril 2009, 453 – 456.
- [4] Y. Guo, S. Ruan, J. Landré et J.-M. Constans. Spectrum separation of magnetic resonance spectroscopy using sparse representations and wavelet filter. *Workshop: Signal Processing with Adaptive Sparse Structured Representations*, Saint-Malo, France, Avril 2009.
- [5] Y. Guo, S. Ruan, J. Landré et J.-M. Constans. A priori knowledge based frequency domain quantification of magnetic resonance spectroscopy. *7th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems*, Aalborg, Denmark, août 2009.

### **Communication nationale avec actes**

- [6] Y. Guo, S. Ruan, J. Landré et G. Millon. Séparation de signaux utilisant des connaissances a priori – application aux signaux de spectroscopie par résonance magnétique. *GRETSI-2009*, Dijon, France, Septembre 2009.
- [7] Y. Guo, J. Landré et S. Ruan, Séparation de signaux de spectroscopie à résonance magnétique, *RITS 2011*, Rennes, France, Avril 2011.

## **Références bibliographiques**

- [AAB01] A. Appriou, A. Ayoun, S. Benferhat, et al. Fusion: General concepts and characteristics. *International Journal of Intelligent Systems*, 2001, 16, 1107- 1134.
- [AM01] S. Mierisová, M. Ala-Korpela, MR spectroscopy quantitation: a review of frequency domain methods, *NMR Biomed.*, 2001, 14 (4), 247–259.
- [BHP46] F. Bloch, W. W. Hansen, M. E. Packard. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 1946, 69, 127.
- [BD07] T. Blumensath and M. E. Davies. On the difference between orthogonal matching pursuit and orthogonal least squares. March 29, 2007. <http://www.personal.soton.ac.uk/tb1m08/publications.html>
- [BDW99] R. Bartha, D. J. Drost, P. C. Williamson. Factors affecting the quantification of short echo in-vivo <sup>1</sup>H MR spectra: prior knowledge, peak elimination, and filtering, *NMR Biomed.*, 1999, 12 (4), 205–216.
- [BEZ08] A. M. Bruckstein, M. Elad and M. Zibulevsky. On the uniqueness of Nonnegative sparse solutions to underdetermined systems of equations. *IEEE Transactions on information theory*, 2008, 54(11), 4813- 4820.
- [BL06] P. B. Barker , D. D. M. Lin. In vivo proton MR spectroscopy of the human brain. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 2006, 49, 99–128.
- [BNY05] P. J. Bolan, M. T. Nelson, D. Yee, et al. Imaging in breast cancer: Magnetic resonance spectroscopy. *Breast Cancer Res.*, 2005, 7(4), 149-152.
- [Bro95] D. E. Brown. Fully automated baseline correction of 1D and 2D NMR spectra using Bernstein polynomials, *J. Magn. Reson.*, 1995, A 114, 268–270.
- [BRS94] K. L. Behar, D. L. Rothman, D. D. Spencer et al. Analysis of macromolecule resonances in <sup>1</sup>H NMR spectra of human brain. *Magn. Reson. Med.*, 1994, 32 (3), 294–302.
- [CBL89] S. Chen, S. A. Billings, and W. Luo. Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification. *Int. J. Contr.*, 1989, 50(5), 1873–96.
- [CD99] S. S. Chen, D. L. Donoho, and M. A. Saunders. Atomic decomposition by basis pursuit. *SIAM J. Sci. Comput.*, 1999, 20, 33–61.
- [CFN99] L. C. Costello, R. B. Franklin, P. Narayan. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *The Prostate*, 1999, 38, 237-245.
- [CHG98] M. C. Clark, L. O. Hall, D. B. Goldgof, et al. Automatic tumor segmentation using knowledge-based techniques. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 1998, 17, 187–201.

- [CKL02] F. V. Coakley, J. Kurhanewicz, Y. Lu, et al. Prostate cancer tumor volume: Measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology*, 2002, 223, 91-97.
- [CT07] Emmanuel Candes and Terence Tao, The Dantzig selector: statistical estimation when  $p$  is much larger than  $n$ . *Ann. Statist.*, 2007, 35(6), 2313-2351.
- [CVV96] H. Chen, S. van Huffel, D. van Ormondt, et al, Parameter estimation with prior knowledge of known signal poles for the quantification of NMR data in the time domain. *J. Magn. Reson., Series A*, 1996, 119, 225-234.
- [CVV97] H. Chen, S. Van Huffel, A. J. W. Van den Boom, et al, Subspace-based parameter estimation of exponentially damped sinusoids using prior knowledge of frequency and phase, *Sig. Proc.*, 59:129-136, 1997.
- [CVV97] H. Chen, S. van Huffel, and J. Vandewalle. Improved methods for exponential parameter estimation in the presence of known poles and noise. *IEEE Trans. Signal Process.*, 1997, 45(5), 1390-1393.
- [CWB08] E. J. Candes, M. B. Wakin, and S. Boyd. Enhancing sparsity by reweighted  $\ell_1$  minimization. *Journal of Fourier Analysis and Applications*, 2008, 14, 877-905.
- [Dau92] I. Daubechies. Ten lectures on wavelets. SIAM, Philadelphia, PA, 1992, 258-259.
- [DC92] F. DiGennaro, D. Cowburn. Parametric estimation of time-domain NMR signals using simulated annealing. *J. Magn. Reson.*, 1992, 96, 582-588.
- [Dev05] A. Devos. Quantification and classification of magnetic resonance spectroscopy data and applications to brain tumour recognition. Phd thesis, University of Louven, May 2005.
- [DGW81] J. E. Dennis, D. M. Gay, and R. E. Welsch, Algorithm 573 NL2SOL - an adaptive nonlinear least-squares algorithm, *ACM TOMS*, 1981, 7(3), 369-383.
- [DH01] D. L. Donoho and X.Huo, Unvertainty principles and ideal atomic decomposition, *IEEE Tans. Inf. Theory*, 2001, 47(7), 2845-2862.
- [Dic50] W. C. Dickinson. Dependence of the F19 nuclear resonance position on chemical compound. *Phys. Rev.*, 1950, 77, 736.
- [DJ07] M. E. Davies, C. J. Jamesb. Source separation using single channel ICA. *Signal Processing* , 2007, 87, 1819-1832.
- [DLA07] A. Aïssa-El-Bey, N. Linh-Trung, K. Abed-Meraim, et al. Underdetermined blind separation of nondisjoint sources in the time-frequency domain. *IEEE Trans.Signal Processing*, 2007, 55, 897-907.

- [DMA97] G. Davis, S. Mallat, M. Avellaneda. Adaptive greedy approximations. *J. Construct. Approx.*, 1997, 13, 57–98.
- [Don06] D. L. Donoho. Compressed sensing. *IEEE Trans. Information Theory*, 2006, 52, 1289-1306.
- [EH95] T. Ernst, J. Hennig. Improved water suppression for localized in vivo <sup>1</sup>H spectroscopy. *J. Magn. Reson.*, 1995, B106, 181-186.
- [FHS06] J. J. Futterer, S. W. T. P. J. Heijmink, T. W. J. Scheenen, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. 2006, *Radiology*, 241, 449–458.
- [Fuc04] J. J. Fuchs, On sparse representations in arbitrary redundant bases, *IEEE Trans, Inf. Theory*, 2004, C-23(9), no, 9, 1341-1344.
- [GDB93] D. G. Demilly, A. Diop, A. Briguet, et al. Product-operator algebra for strongly coupled spin systems, *J. Magn. Reson.*, 1993, A 101 (3), 233-239.
- [Geo00] J. K. George. *Fuzzy Sets: An overview of Fundamentals, Applications and Personal Views*, Beijing Normal University Press, Beijing, 2000.
- [GHR01] G. D. Graham, J. H. Hwang, D. L. Rothman, et al. Spectroscopic assessment of alterations in macromolecule and small-molecule metabolites in human brain after stroke. 2001, *Stroke* 32 (12), 2797–2802.
- [GMA06] P. Gillies, I. Marshall, M. Asplund, et al. Quantification of MRS data in the frequency domain using a wavelet filter: an approximated Voigt lineshape model and prior knowledge. *NMR Biomed.*, 2006, 19, 617–626.
- [GOB06] R. E. Gabr, R. Ouwerkerk, P. A. Bottomley. Quantifying in vivo MR spectra with circles. *J. Magn. Reson.*, 2006, 179 (1), 152–163.
- [GR97] I. F. Gorodnitsky, B.D. Rao. Sparse signal reconstruction from limited data using FOCUSS: a recursive weighted norm minimization algorithm, *IEEE Transactions on Signal Processing*, 1997, 45(3), 600–616.
- [GYM00] V. Govindaraju, K. Young, A. Maudsley, Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed.*, 2000, 13, 129–153.
- [HLZ78] H. Hamacher, H. Leberling, H. J. Zimmermann, Sensitivity analysis in fuzzy linear programming. *Fuzzy Sets Syst.*, 1978, 1, 269–281.
- [HR03] J. R. Hopgood, P. J. W. Rayner. Single channel nonstationary stochastic signal separation using linear time-varying filters. *IEEE transactions on signal processing*, 2003, 51(7), 1739-1752.

- [HSB01] L. Hofmann, J. Slotboom, C. Boesch, et al. Characterization of the macromolecule baseline in localized <sup>1</sup>H-MR spectra of human brain. *Magn. Reson. Med.*, 2001, 46 (5), 855–863.
- [HVT07] M. A. Haider, T. H. van der Kwast, J. Tanguay, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *Amer. J. Roentgenol.*, 2007, 189, 323–328.
- [HZ07] P. S. Huggins and S. W. Zucker. Greedy Basis Pursuit. *IEEE Trans. Signal processing*, 2007, 55(7), 3760-3772.
- [IVH01] H. J. A. in't Zandt, M. van der Graaf, A. Heerschap, Common processing of in vivo MR spectra. *NMR Biomed.*, 2001, 14,224-232.
- [Jea06] C. Jean-Marc. Sources de variabilité dans la quantification en spectroscopie monovoxel résonance magnétique du proton dans le cerveau. Thèse de doctorat, Université de Caen, Dec. 2006.
- [JLO03] G. J. Jang, T. W. Lee, Y. H. Oh. A subspace approach to single channel signal separation using maximum likelihood weighting filters. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing, 2003 Proceedings (ICASSP '03)*, 6-10 April 2003, 5, 45-48.
- [JMS02] K. John, G. S. Mark, J. N. Sarah, et al. Combined Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopic Imaging Approach to Molecular Imaging of Prostate Cancer. *Journal of magnetic resonance imaging*, 2002, 16, 451–463.
- [Jun96] W. Jung. Localized double spin echo proton spectroscopy part 1: Basic concepts. *Concepts in Magnetic Resonance*, 1996, 8, 1-17.
- [KER93] R. Kreis, T. Ernst, B. Ross. Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. II. metabolite concentrations. *J. Magn. Reson.*, 1993, B 102, 9–19.
- [KMV99] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, P. Suetens. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE Trans. Med. Imaging* 1999, 18, 897–908.
- [Kni99] J. Knight-Scott. Application of multiple inversion recovery for suppression of macromolecule resonances in short echo time (1) H NMR spectroscopy of human brain. *J. Magn. Reson.*, 1999, 140 (1), 228–234.
- [KVH96] J. Kurhanewicz, D. B. Vigneron, H. Hricak, et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7-cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology* 1996, 198, 795–805.

- [KVM00] J. Kurhanewicz, D. B. Vigneron, R. G. Males, et al. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol. Clin. North Am.*, 2000, 38(1), 115-138.
- [KWN99] M. Kaus, S. K. Warfield, A. Nabavi, et al. Segmentation of meningiomas and low grade gliomas in MRI. In *Lecture Notes in Computer Science, International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 1999, 1679, Springer-Verlag: London, 1–10.
- [KWN01] M. Kaus, S. K. Warfield, A. Nabavi, et al. Automated segmentation of MRI of brain tumors. *Radiology*, 2001, 218, 586–591.
- [Lau73] P. C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 1973, 242, 190–191.
- [Lau05] T. Laudadio, Subspace-based quantification of Magnetic Resonance Spectroscopy data using biochemical prior knowledge. PhD thesis, Katholieke Universiteit Leuven, Dec. 2005.
- [LC06] Y. Li, S. Amari, A. Cichocki, et al. Underdetermined blind source separation based on sparse representation. *IEEE Trans. Signal Processing*, 2006, 54, 423-437.
- [LHS02] X. Leclerc, T. Huisman, A. Sorensen. The potential of proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in the diagnosis and management of patients with brain tumors. *Current Opinion in Oncology* , 2002, 14, 292–298.
- [LLH09] X. Liu, D. L. Langer, M. A. Haider, et al. Prostate Cancer Segmentation With Simultaneous Estimation of Markov Random Field Parameters and Class. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2009, 28(6).
- [LPD05] T. Laudadio, P. Pels, L. De Lathauwer, et al. Tissue segmentation and classification of MRSI data using canonical correlation analysis. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2005, 54, 1519–1529.
- [LRB01] B. Laurent, G. Rémi and B. Frédéric. Représentations parcimonieuses pour la séparation de sources avec un seul capteur. 2001, <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/13491>.
- [Mar10] A. Martin, Représentations parcimonieuses adaptées à la compression d’images. Thèse de doctorat, L’université de Rennes 1, le 2 avril 2010.
- [Maz05] V. Mazet, Développement de méthodes de traitement de signaux spectroscopiques : estimation de la ligne de base et du spectre de raies. Thèse de doctorat, Université de Henri Poincaré, Nancy 1, Dec. 2005.

- [MBJ09] H. Mohimani, M. Babaie-Zadeh, and M. Jutten. A fast approach for overcomplete sparse decomposition based on smoothed  $\ell_0$  norm. *IEEE Trans. Signal Processing*, 2009, 57, 289-301.
- [MCS02] E. Martin, A. Capone, J. Schneider, et al. Absence of N-acetylaspartate in the human brain: Impact on neurospectroscopy?. *Ann. Neurol.*, 2002, 49(4), 518–521.
- [MCW90] K. D. Merboldt, D. Chien, W. Hanicke, et al. Localized  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy of the adult human brain in vivo using stimulated-echo (STEAM) sequences. *J. Magn. Reson.*, 1990, 89, 343-361.
- [MDZ94] S. Mallat, G. Davis, and Z. Zhang. Adaptive time-frequency decompositions. *SPIE Journal of Optical Engineering*, 1994, 33, 2183–2191.
- [MG73] P. Mansfield, P. K. Grannell. NMR ‘diffraction’ in solids?. *J. Phys. C: Solid State Phys.*, 1973, 6(22), 422–427.
- [MHB97] I. Marshall, J. Higinbotham, S. Bruce, et al. Use of Voigt lineshape for quantification of in vivo  $^1\text{H}$  spectra. *Magn. Reson. Med.*, 1997, 37, 651–657.
- [MMA06] A. Michal, E. Michael, B. Alfred. K-SVD: an algorithm for designing overcomplete dictionaries for sparse representation. *IEEE Trans. Signal Processing*, 2006, 54, 4311-4322.
- [Mos02] D. Moskau, Application of real time digital filters in NMR spectroscopy. *Concepts Magn. Reson.*, 2002, 15, 164–176.
- [MPH96] G. J. Metzger, M. Patel, X. Hu, Application of genetic algorithms to spectral quantification. *J. Magn. Reson.*, 1996, B 110 (3), 316–320.
- [MSH08] Y. Mazaheri, A. Shukla-Dave, H. Hricak, et al. Prostate cancer: Identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3-D  $^1\text{H}$  MR spectroscopic imaging-correlation with pathologic findings. *Radiology*, 2008, 246, 480–488.
- [MSW01] I. Mader, U. Seeger, R. Weissert, et al. Proton MR spectroscopy with metabolite-nulling reveals elevated macromolecules in acute multiple sclerosis. 2001, *Brain* 124 (Pt 5), 953–961.
- [MV90] C. T. W. Moonen et P. C. M. van Zijl. Highly effective water suppression for in vivo proton NMR spectroscopy (SRSTEAM). *J. Magn. Reson.*, 1990, 88, 28-41.
- [MVV89] C. T. W. Moonen, M. von Kienlin, P. C. M. van Zijl, et al. Comparison of single-shot localization methods (PRESS and STEAM) for in vivo proton NMR spectroscopy. *NMR Biomed.*, 1989, 2, 201 -208.
- [MZ93] S. Mallat, Z. Zhang. Matching pursuits with time-frequency dictionaries. *IEEE Trans. Signal Process.*, 1993, 41(12), 3397–3415.

- [NCD01] A. Naressi, C. Couturier, J. M. Devos, et al. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 2001, 12, 141–152.
- [Nel01] S.J. Nelson. Analysis of volume MRI and MR spectroscopic imaging data for the evaluation of patients with brain tumors. *Magn. Reson. Med.*, 2001, 46, 228–239.
- [OHL09] S. Oze1, M. A. Haider, D. L. Langer, et al. Prostate cancer localization with multispectral MRI based on Relevance Vector Machines. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009 (ISBI '09)*, Boston, MA, 73 – 76.
- [Osb72] M. Osborne, Some aspects of non-linear least squares calculations, In *Numerical Methods for Non-linear Optimization*, Lootsma, FA (ed.), Academic Press, London, b 1972.
- [PFS07] G. Peyré, J. Fadili, and J-L Starck. Apprentissage de dictionnaires parcimonieux adaptés pour la séparation d’images. *Gretsi*, 2007.
- [PMV08] J. B. Pouillet, D. M. Sima, and S. Van Huffel. MRS signal quantitation: A review of time- and frequency-domain methods. *Journal of Magnetic Resonance*, 2008, 195, pp. 134-144.
- [POS06] P. Pels, E. Ozturk-Isik, M. G. Swanson, et al. Quantification of prostate MRSI data by model-based domain fitting and frequency domain analysis. 2006, *NMR Biomed.*, 19, 188-197.
- [PRK93] Y. C. Pati, R. Rezaifar, and P. S. Krishnaprasad. Orthogonal matching pursuit: Recursive function approximation with applications to wavelet decomposition. in *Proc. of the 27th Asilomar Conf. Signals, Syst. Comput.*, Pacific Grove, CA, USA, Nov. 1993. 40-44.
- [Pro93] S. W. Provencher. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn. Reson. Med.*, 1993, 30, 672–679.
- [PSS07] J. Pouillet, D. M. Sima, A. W. Simonetti, et al. An automated quantitation of short echo time MRS spectra in an open source software environment: AQSES. *NMR Biomed.*, 2007, 20 (5), 493-504.
- [PSV08] J. Pouillet, D. M. Sima, S. Van Huffel, MRS signal quantitation: A review of time- and frequency-domain methods. *Journal of Magnetic Resonance*, 2008, 195, 134–144.
- [PTP46] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, 1946, 69, 37–38.

- [PY50] W. G. Proctor, F. Yu. The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound. *Phys. Rev.*, 1950, 77, 717.
- [REC03] Bhaskar D. Rao, Kjersti Engan, Shane F. Cotter, et al. Subset Selection in Noise Based on Diversity Measure Minimization. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 2003, 51(3), 760-770.
- [RM73] R. B. Moon, J. H. Richards. Determination of intracellular pH by <sup>31</sup>P magnetic resonance. *J. Biol. Chem.*, 1973, 248, 7276–7278.
- [Rob07] A. Robin de Graaf, *In Vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques*. 2nd Edition, John Wiley & Sons, Oct.2007.
- [RSC05] H. Ratiney, M. Sdika, Y. Coenradie, et al. Time domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set. *NMR Biomed.*, 2005, 18 (1), 1-13.
- [Sai05] M. Saïd, *Séparation de sources non-négatives : application au traitement des signaux de spectroscopie*. Thèse de doctorat, Université de Henri Poincaré, Nancy 1, Dec. 2005.
- [SBK98] J. Slotboom, C. Boesch, R. Kreis, et al. Versatile frequency domain fitting using time domain models and prior knowledge. *Magn. Reson. Med.*, 1998, 39, 899–911.
- [SHR07] T. W. Scheenen, S. W. Heijmink, S. A. Roell. Three-dimensional proton MR spectroscopy of human prostate at 3 T without endorectal coil: feasibility. 2007, *Radiol.*, 245, 507-516.
- [SLM94] S. A. Smith, T. O. Levante, B. H. Meier et al. Computer simulations in magnetic resonance. An object-oriented programming approach. *J. Magn. Reson.*, 1994, A 106(1),75-105.
- [SP01] J. A. Stanley, J. W. Pettegrew. Postprocessing method to segregate and quantify the broad components underlying the phosphodiester spectral region of in vivo (<sup>31</sup>P) brain spectra. *Magn. Reson. Med.*, 2001, 45 (3), 390–396.
- [SPK00] J. A. Stanley, J. W. Pettegrew, and M. S. Keshavan. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings–Part I. *Society of Biological Psychiatry*, 2000, 48, 369-380.
- [SSR09] P. Smaragdis, M. Shashanka, and B. Raj. A sparse non-parametric approach for single channel separation of known sounds. In *Neural Information Processing Systems*. Vancouver, BC, Canada. December 2009.
- [SS01] P. Stoica, T. Sundin. Nonparametric NMR spectroscopy. *J. Magn. Reson.*, 2001, 152:57-69.

- [SSS04] P. Stoica, Y. Selén, N. Sandgren, et al. Using prior knowledge in SVD-based parameter estimation for magnetic resonance spectroscopy-the ATP example. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004, 51(9), 1568-78.
- [STB89] M. L. Schiebler, J. E. Tomaszewski, M. Bezzi, et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology*, 1989, 172(1):131-137.
- [SYM01] B. J. Soher, K. Young, A. A. Maudsley. Representation of strong baseline contributions in <sup>1</sup>H MR spectra. *Magn. Reson. Med.*, 2001, 45, 966–972.
- [TMM03] A. R. Tate, C. Majos, A. Moreno, et al. Automated classification of short echo time in in vivo <sup>1</sup>H brain tumor spectra: A multicenter study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003, 49, 29–36.
- [Tro04] J. A. Tropp. Greed is good: Algorithmic results for sparse approximation. *IEEE Trans. Inf. Theory.*, 2004, 50(10), 2231–2242.
- [VCD94] S. Van Huffel, H. Chen, C. Decanniere, et al, Algorithm for time domain NMR data fitting based on total least squares. *J. Magn. Reson., Series A*, 1994, 110, 228-237.
- [VDL88] J.W. van der Veen, R. de Beer, P. R. Luyten, et al. Accurate quantification of in vivo <sup>31</sup>P NMR signals using the variable projection method and prior knowledge. *Magn. Reson. Med.*, 1988, 6 (1), 92–98.
- [VMA89] P. C. M. van Zijl, C. T. W. Moonen, et al. High field localized proton spectroscopy in small volumes: Greatly improved localization and shimming using shielded strong gradients. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1989, 10(2), 256–265.
- [VSV99] L. Vanhamme, T. Sundin, P. Van Hecke, et al. Accurate Quantification of <sup>1</sup>H Spectra: From Finite Impulse Response Filter Design for Solvent Suppression to Parameter Estimation. *J. Magn. Reson.*, 1999, 139, 189-204.
- [VV98] S. Van Huffl, and D. van Ormondt. Subspace-based exponential data modeling using prior knowledge, *Proceedings Signal Processing Symposium. IEEE Benelux Signal Processing Chapter (SPS 98)*, Leuven, Belgium, March 1998, 26-27, 211-214.
- [VVV97] L. Vanhamme, A. van den Boogaart, S. Van Huffel, Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J. Magn. Reson.*, 1997, 129, 35–43.

- [VVV99] L. Vanhamme, S. Van Huffel, P. Van Hecke, et al. Time-domain quantification of series of biomedical magnetic resonance spectroscopy signals. *J. Magn. Reson.*, 1999, 140(1):120-130.
- [WF98] P. Witold, G. Fernando. *An Introduction to Fuzzy Sets Analysis and Design*. MIT Press, Cambridge, MA, 1998.
- [WSY07] D. Weibei, R. Su, C. Yanping et al. A framework of fuzzy information fusion for the segmentation of brain tumor tissues on MR images. *Image and Vision Computing*, 2007, 25, 164–171.
- [YGS98] K. Young, V. Govindaraju, B. J. Soher, et al. Automated spectral analysis II: application of wavelet shrinkage for characterization of non-parameterized signals. *Magn. Reson. Med.*, 1998, 40, 816–821, 1998.
- [Zad65] L. A. Zadeh, Fuzzy sets, *Information Control*, 1965, 8, 338–353.