Laboratoire de Mathématiques Appliquées aux Systèmes UMR 678 Inserm/UPMC, Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle École Centrale Paris

Thèse présentée par

Saâd Jbabdi

En vue de l'obtention du Titre de

Docteur de l'École Centrale de Paris

Spécialité : Sciences de l'ingénieur

Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale et simulation de la croissance des gliomes de bas grade : apport de l'IRM de diffusion

Thèse soutenue le 9 Février 2006 – Numéro d'ordre: 2006-02

devant le jury composé de

Nicholas Ayache,	Rapporteur
Habib Benali,	Directeur de thèse
Julien Doyon,	Examinateur
Hugues DUFFAU,	Examinateur
Stéphane LEHÉRICY,	Membre invité
Jean-François MANGIN,	Rapporteur
Christian SAGUEZ,	Président du jury

Table des matières

Introduction

Ι	Co	Contexte général			
1	Éléments de neuroanatomie				
	1.1	Le sys	tème nerveux	19	
		1.1.1	Point de vue macroscopique	20	
		1.1.2	Point de vue microscopique	20	
			1.1.2.1 Les neurones	20	
			1.1.2.2 Les cellules gliales \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots	21	
	1.2	Anato	mie de l'encéphale	22	
		1.2.1	Structure et organisation de la substance grise	23	
			1.2.1.1 Le cortex cérébral	23	
			1.2.1.2 Les noyaux gris centraux	24	
		1.2.2	Structure et organisation de la substance blanche	25	
			1.2.2.1 L'axone	25	
			1.2.2.2 Les faisceaux de la substance blanche	27	
		1.2.3	Les ventricules cérébraux	31	
	1.3	.3 De l'anatomie à la fonction			
		1.3.1	Les aires fonctionnelles cérébrales	33	
		1.3.2	Les réseaux fonctionnels cérébraux	33	
2	L'imagerie par résonance magnétique				
	2.1	Princi	pe général de l'IRM	38	
		2.1.1	Origine physique du signal en IRM	38	
		2.1.2	Principe de formation de l'image en IRM	38	
			2.1.2.1 Localisation du signal	39	
			2.1.2.2 Séquences d'acquisition et contrastes	40	
	2.2	L'IRM	[fonctionnelle	41	
		2.2.1	De l'activité neuronale à l'effet BOLD	42	

	2.3	L'IRM	$I de diffusion \dots \dots$	44
		2.3.1	Principe physique	44
		2.3.2	Tenseur de diffusion \ldots	47
			2.3.2.1 Diffusion anisotrope \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots	47
			2.3.2.2 Modèle du tenseur de diffusion $\ldots \ldots \ldots \ldots \ldots$	48
		2.3.3	Autres modèles	52
			2.3.3.1 Techniques multi-tenseur	52
			2.3.3.2 Techniques sans modèle	53
		2.3.4	Applications	55
3	Intr	oducti	ion aux Gliomes de Bas Grade	57
-	3.1	Aspec	et neuro-oncologique	58
	-	3.1.1	Classification des tumeurs cérébrales	58
		3.1.2	Les Gliomes de Bas Grade	58
	3.2	Mécar	nismes d'invasion	58
	3.3	Straté	égies thérapeutiques	59
		3.3.1	Radiothérapie	60
		3.3.2	Chimiothérapie	60
		3.3.3	Chirurgie	61
	3.4	Plasti	cité cérébrale et évolution des GBG	62
	3.5	Appor	rt de l'imagerie et de la modélisation à l'étude des GBG $\ .$	63
Π	\mathbf{N}	Iodéli	isation de la connectivité anatomique cérébrale	65
4	Tra	ctogra	phie – État de l'art	67
	4.1	Métho	odes déterministes	68
		4.1.1	Approche par suivi de vecteur	68
		4.1.2	Critères d'arrêt	70
		4.1.3	Limitations	70
		4.1.4	Méthodes variationnelles	71
	4.2	Métho	odes probabilistes	72
		4.2.1	Méthode Monte-Carlo	73
		4.2.2	Méthode bayésienne	73
	4.3	Applie	$\operatorname{cations} \ldots \ldots$	74
		4.3.1	Dissection virtuelle	74
		4.3.2	Segmentation du thalamus	75
		4.3.3	Neurochirurgie	76

5	Tra	ctogra	phie par	géodésiques	79
	5.1	Proble	ème du pl	us court chemin et construction de géodésiques	80
		5.1.1	Introduc	ction	80
		5.1.2	Algorith	nmes d'optimisation pour le calcul de géodésiques	81
			5.1.2.1	Plus court chemin dans un graphe	81
			5.1.2.2	Plus court chemin sur une grille régulière	83
		5.1.3	Problèm	ne d'évolution : Méthode des ensembles de niveaux («	
			Level Se	ets Methods »)	89
		5.1.4	Le chem	inement rapide anisotrope	91
			5.1.4.1	Problème de l'anisotropie	91
			5.1.4.2	Solution «gourmande» de Sethian et Vladimirsky $% \mathcal{A}$.	92
			5.1.4.3	Solution approximée de Qingfen	93
			5.1.4.4	Cheminement rapide anisotrope dans un milieu el-	
				liptique \ldots	93
	5.2	Applie	cation du	calcul de géodésiques à la tractographie $\ . \ . \ . \ .$	96
		5.2.1	État de	$l'art \ldots \ldots$	96
		5.2.2	Tractog	raphie par géodésiques	98
			5.2.2.1	Formulation du problème	98
			5.2.2.2	Construction de la fonction distance $\ldots \ldots \ldots$	100
			5.2.2.3	Construction de géodésiques avec deux points	
				sources : detection du point selle $\ldots \ldots \ldots \ldots$	100
		5.2.3	Reconst	ruction des géodésiques	101
		5.2.4	Quantifi	cation des fibres	102
			5.2.4.1	Indices géométriques	102
			5.2.4.2	Indices physiques	103
G	4	olicotic		105	
U	Applications				
	0.1	6 1 1	Champ	da tanggur homogène	105
		619	Champ	de tenseur hétérogène	105
		613	Songibili	ité aux croisoments	100
		614	Songibili	ité au bruit	107
	69	Appli	entione à	des dennées réelles	111
	0.2	лрри 6 9 1	Connovi	ions cortico corticolos	111
		0.2.1	6 2 1 1	Description des données	111
			6212	Sélection des régions d'intérêt	111
			6213	Matrice de connectivité anatomique	119
			6214	Représentation des fibres géodésiques	113
			0.2.1.1		110

			6.2.1.5	Discussion	. 116		
		6.2.2	Connexi	ons cortico-sous-corticales	. 118		
			6.2.2.1	Atlas des noyaux gris centraux	. 118		
			6.2.2.2	Description des données	. 118		
			6.2.2.3	Segmentation du cortex par tractographie géodésiqu	ie 119		
			6.2.2.4	Résultats.	. 120		
			6.2.2.5	Discussion	. 122		
II	II	Modé	lisation	1 de la croissance des tumeurs	125		
7	Mo	dèles d	le croiss	ance tumorale – État de l'art	127		
	7.1	Modèl	les de pro	lifération-diffusion	. 128		
		7.1.1	Modèle	homogène	. 128		
			7.1.1.1	Equation de prolifération-diffusion	. 128		
			7.1.1.2	Estimation expérimentale des paramètres du modèle	e 130		
		7.1.2	Modèle	hétérogène	. 132		
		7.1.3	Modélis	ation de scénarios de traitements	. 132		
	7.2	Modèl	les des au	tomates cellulaires	. 133		
8	Modèle de prolifération-diffusion anisotrope 13						
	8.1	Equat	ion de pr	olifération-diffusion anisotrope	. 136		
	8.2	Tense	Tenseur de diffusion cellulaire $\ldots \ldots 136$				
	8.3	Schém	na de réso	lution numérique	. 137		
	8.4	Perspe	ectives : r	ésolution du problème inverse	. 138		
		8.4.1	Motivat	ions \ldots	. 138		
		8.4.2	Stratégi	es de résolution	. 140		
			8.4.2.1	Exemple de méthode déterministe	. 140		
			8.4.2.2	Exemple de méthode stochastique	. 141		
			8.4.2.3	Où l'on introduit l'équation iconale	. 142		
9	Applications 143						
	9.1	Application à des données simulées					
	9.2	.2 Application à des données réelles			. 144		
		9.2.1	Descript	ion des données	. 144		
		9.2.2	Paramèt	${\rm tres \ des \ simulations} \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots $. 144		
		9.2.3	Résultat	ïs	. 145		
		9.2.4	Discussi	on	146		

$10 \mathrm{\ Dis}$	cussion et conclusions	151
10.1	I Méthodes	151
	10.1.1 La tractographie par géodésiques	151
	10.1.2 La croissance anisotrope du gliome	151
10.2	2 Extensions du travail	152
	10.2.1 Utilisation de modèles de diffusion plus complexes	152
	10.2.2 Résolution du problème inverse	152
	10.2.3 Interface logicielle	153
10.3	3 Perspectives	153
	10.3.1 Applications dans un cadre clinique	153
	10.3.2 Comparaison des connectivités anatomique et fonctionnelle	153
	10.3.3 Vers une modélisation de l'interaction gliome/glie $\ .\ .\ .$	154
Anne	exes	154
A Le	langage des neuro-radiologues	157
B Élé	ments de calculs des variations	159
B.1	Position du problème	159
B.2	Equations d'Euler	159
B.3	Changement de variables	160
B.4	Condition de transversalité	161
B.5	Champs de courbes extrémales	162
B.6	Application au cas elliptique	163
C Élé	ments d'analyse numérique des EDP	165
C.1	Position du problème	165
C.2	Formulation faible	165
С.3	Résolution numérique	167
D Co	mpléments sur le cheminement rapide anisotrope	171
D.1	Condition de causalité de Tsitsiklis	171
D.2	Solution explicite du problème d'optimisation (5.33)	173
Biblio	graphie	176
Notat	ions	189
Acron	ymes	190

Table des figures	190
Liste des tableaux	192
Publications et autres travaux	193

Remerciements

Un énorme choukrane à Habib Benali, mon directeur de thèse. Il m'a témoigné une confiance sans faille en m'accueillant dans son équipe et en me proposant de travailler sur un thème nouveau pour le laboratoire. En trois ans de thèse, il m'a aidé à progresser tant d'un point de vue scientifique que relationnel, grâce à la pertinence de ses remarques et à la sagesse de ses conseils. Encore merci Habib.

Merci à Nicholas Ayache et à Jean-François Mangin d'avoir bien voulu être rapporteurs de cette thèse. Il va sans dire que lire un document épais pendant les fêtes de fin d'année est loin d'être une partie de plaisir, surtout quand on ne l'a pas feuilleté avant de donner son accord. C'est un défi osé, et je vous remercie de l'avoir relevé.

Merci également à Julien Doyon, au Dr Hugues Duffau, au Dr Stéphane Lehéricy et à Christian Saguez d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse.

Un grand merci à Emmanuel Mandonnet, grand instigateur d'une bonne partie de ce travail de thèse. Ce physicien, reconverti en neurochirurgien, à l'imagination débordante, a réussi à me convaincre de l'utilité des méthodologistes pour les cliniciens! Au passage, je remercie également Olivier Pantz, mathématicien rencontré grâce à Emmanuel, pour ses conseils concernant la résolution du problème inverse.

Mes trois années de thèse se sont passées dans un environnement chaleureux, convivial, et intellectuellement très stimulant. Je le dois incontestablement aux joyeux membres de l'équipe IMPARABL, que je tiens d'abord à saluer en tant que groupe avant de leur faire des clins d'œils individuels.

Pierre Bellec m'a beaucoup apporté. Outre les nombreuses idées qu'il m'a soufflées, et qui foisonnent dans son esprit lumineux, j'ai pris beaucoup de plaisir à partager avec lui les temps forts de cette thèse, les début balbutiants, les soirées passées à préparer d'obscures fiches de TD pour des étudiants insouciants, les lendemains brumeux, les congrès overseas, etc. Merci Pierrot.¹

Jean Daunizeau, mon professeur de guitare et capitaine de navire a, malgré son absence prolongée au pays de la poutine, rempli mon vis-à-vis de sa bonne humeur. Je me souviendrai toujours avec émotions de notre séjour au Maroc, avec sa joyeuse et non moins ravissante « petite femme » Juliette.

Odile Jolivet, mon inestimable voisine de bureau, et éternelle bienfaitrice de l'équipe, par sa clairvoyance et son efficacité à toute épreuve, a largement contribué à rendre mon espace de travail jovial et agréable. Merci Odile.

Guillaume Marrelec, grand scientifique et homme de bien, malheureusement exporté, et c'est une grande perte pour la France, a toujours donné de son temps pour écouter, penser, puis aider, avec une rigueur et une lucidité inégalable.

¹Je remercie au passage Claude Lamoureux et Lionel Gabet pour m'avoir, l'un après l'autre, fait confiance en me chargeant de leurs petites classes de mathématiques.

Mélanie Pélégrini-Issac, inestimable Mélanie. Le joyau de notre équipe, par les mains de qui tout passe, car après, on est sûr d'avoir raison. Merci pour ton aide si précieuse.

Vincent Perlbarg, grand gourou de l'interface, et incollable expert sportif. Les nombreux talents de Vincent n'ont d'égal que son éternelle bonne humeur.

Merci à tous les étudiants de DEA qui ont croisé mon chemin dans cette équipe, avec toujours une bonne entente et d'agréables moments partagés. Merci à Clément Delacroix, Carine Posé, Étienne Couturier² et Sophie Cavadini.

Un grand merci à tous les membres du labo, que ce soit les étudiants (Fanny, Gilles, Sébastien, Juliette, Nadjia, Cintha, Vincent Havard, Daniel, Charles, Sylvain, Arthur³, Jean-François, Delphine, Andrew, André) ou les permanents (Alain(s) H⁴, D et G, Philippe, Frédérique, Irène, Edmond, Joëlle, Catherine, Claudia, Vanessa, Clara), et tous les autres.

Un grand merci à Éric Bardinet. J'ai eu du plaisir à partager avec lui les angoisses d'une soumission de dernière minute, ainsi que des TP d'imagerie rondement menés, tout cela dans la bonne humeur qui le caractérise.

Merci au Dr Rosalie N'Guyen pour avoir fait de mon cerveau une star lors de sa soutenance de thèse. Merci également de m'avoir généreusement fait bénéficier d'une acquisition d'IRMd.

Merci à Christine Delmaire et Marianne Leroy avec qui j'ai eu du plaisir à travailler.

Merci à Môsieur Roberto Toro, notre chilien préféré. J'ai beaucoup appris en côtoyant ce grand scientifique et incroyable manipulateur de cordes vocales.

Je remercie l'ARC (Association pour la Recherche contre le Cancer) pour m'avoir donné les moyens de poursuivre ma troisième année de thèse dans des conditions financières acceptables.

En milieu de thèse, j'ai eu la grande chance de passer trois mois à Montréal. Ce fut une expérience magnifique, et je le dois principalement à un grand monsieur : le Professeur Yves Joanette, qui m'a accueillit à bras ouverts au centre de recherche de l'institut de gériatrie de Montréal, m'a permis de travailler avec beaucoup de monde, m'a appris les secrets de sa fameuse croustade aux pommes, et a fait de ce séjour, un souvenir inoubliable. Merci Yves.

Durant cette période de trois mois, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec Ana Inès Ansaldo qui, hormis ses compétences scientifiques indéniables, possède une voix sublime. Sans oublier ses deux collègues mexicains, que je n'ai jamais eu le plaisir de rencontrer, ce qui ne nous a pas empêché d'échanger tant par email que par téléphone, en les personnes de Ruben Condé et David Trejo Martinez.

J'ai eu également beaucoup de plaisir à travailler avec Sophie Chesneaux⁵, et Nathalie Walter, l'infatigable défenseuse de notre environnement à tous.

Cette expérience Montréalaise m'a permis de faire la connaissance de nombreuses personnes toute plus charmantes, plus attentionnées, plus amicales et plus humaines les unes

²on finira bien par jouer de la guitare ensemble, je ne perd pas espoir.

³merci pour les nombreuses pauses café faites de discussions et de détente

⁴Alain Herment, merci de m'avoir accueillit au sein du laboratoire.

⁵et son désormais mythique EyeTracker

que les autres. Merci à Johanne Landry⁶, à Maud Champagne⁷, à Sven Joubert, à Hélène Côté, à Mathieu Desrosiers⁸, à Oury Monchi, à Yves Roy et à Vo An N'Guyen.

Merci à Christophe Grova pour m'avoir accueilli chez lui pour mon deuxième voyage à Montréal, et m'avoir fait découvrir James Brown en live!

Enfin, je termine cette section Montréalaise de mes remerciements par mes colocataires de la rue Saint-Urbain, merci à Geneviève, Anthony⁹, à Hicham et à Mathieu, sans oublier mes adorables logeurs : Joséphine et Dan¹⁰.

Merci à tous les membre de la vénérable institution du CHLIP, Marion, Chloé, Karim, Mehdi, Juan, Yann, Eric, Nathalie et les autres, pour les moments partagés à Concarneau et bien d'autres depuis.

Le moment est venu pour moi de remercier toutes les personnes de mon entourage, qui n'ont certes participé qu'indirectement à ma thèse, mais sans qui rien de tout cela n'était possible.

Merci à mes joyeux colocataires, Basile et Nicolas, admirables mémoires du foot et détenteurs du record d'endurance à PES (1,2,3,4 et 5). Merci également à Élodie pour sa sincère gentillesse.

Merci à tous mes amis, dans le désordre : Jouba, samir¹¹, les membre du 3H (Julien, Christelle, Amal, Younes, Meriem, Hakim, Daphnée, Imane K, JP, Philou). Merci à mon ami Jaâfar et sa douce compagne venue de l'est Jelena, merci à ma grande copine Zhor. Merci également à Imane B et son tout neuf mari Manu pour m'avoir fait le grand honneur de m'inviter à leurs noces en tant que témoin, une première pour moi.

Enfin, je tiens surtout à remercier l'ensemble de ma famille. La plus belle famille que l'on puisse rêver. Merci à mon père, Hassan (le bon), à ma mère, Latifa (la gentille), à ma sœur, Ghita et à son mari Khalid. Je vous aime tous.

Merci à toute ma famille au Maroc, tous mes oncles, toutes mes tantes, tous mes cousins, toutes mes cousines.

Merci également à ma famille résidant à travers le monde : mon cousin Ali et sa douce femme Taymaâ (qui m'on réservé, ainsi qu'à trois de mes collègues, un accueil plus que chaleureux à Toronto). Merci à ma famille en France : mon oncle Hmidou, grand poète et homme de bon sens, ainsi qu'à sa compagne Liliane. Merci à ma cousine Dounia et son joyeux mari Christophe¹². Merci à ma cousine Malika¹³ et son mari Fouad.

Enfin, je termine mes remerciements par la personne qui n'a cessé de m'encourager, de m'épauler, de me choyer, de m'aimer, contre vents et marées, parfois même de tempêtes. Merci Sophie, ma chère et tendre. Merci à toi, et à tes adorable parents, William et Sylvie.

Merci maman merci papa!

⁶avec un coucou très spécial à Ibrahim et ses indiens

⁷et sa petite Sophie

 $^{^{8}\}mathrm{ben}$ voyons donc, ça s'peu tu?

⁹et sa joyeuse moitié Séverine

 $^{^{10}\}mathrm{et}$ leur adorable petit bout de chou

¹¹encore un expatrié!

¹²ainsi qu'à leurs chers bambins Maxime et Yann

¹³Kika!

Introduction

Introduction

Contexte. Le cerveau est l'organe le plus complexe du corps humain. Son fonctionnement est intimement lié à sa structure. Les différentes couches neuronales du cerveau sont fortement interconnectées, à des échelles variées allant du micron à quelques centimètres, et forment des réseaux complexes qui cachent encore aujourd'hui bien des mystères.

La complexité de notre cerveau n'a d'égal que sa fragilité. La présence d'un gliome de bas grade, tumeur primitive extrêmement infiltrante, en modifie la structure et, donc, en influence grandement le fonctionnement. Bien entendu, notre cerveau est capable de se réorganiser, de s'adapter à la présence de la tumeur, et de continuer à fonctionner, différemment, mais correctement. C'est ce que l'on appelle la plasticité cérébrale. Cependant, les gliomes étant des tumeurs évolutives, inflitrantes et pouvant dégénérer en cancers, elles nécessitent dans la plupart des cas une intervention médicale. Les gliomes de bas grade recquièrent une stratégie thérapeutique à long terme, qui tient compte de multiples facteurs : le type de gliome, sa localisation, son historique, la capacité de réorganisation du cerveau, etc. Certes, la présence de la tumeur modifie la structure cérébrale, mais cette dernière joue aussi un rôle important dans le mode de prolifération et d'extension du gliome. L'organisation de la substance blanche, siège des connexions à longues distances entre les neurones, détermine le profil de l'avancée tumorale. Autrement dit, le cerveau et le gliome s'influencent l'un l'autre. Il est donc important, afin de comprendre cette interaction entre le gliome et son milieu d'évolution, d'étudier la structure du cerveau, notamment en terme de connectivité anatomique.

Le contexte scientifique de ce travail se situe à plusieurs niveaux. D'un point de vue clinique, il est évident que la thérapie du gliome de bas grade pose encore beaucoup de problèmes, et nécessite la mise en place de moyen divers : radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie. Ces éléments de soins doivent s'inscrire dans une véritable stratégie qui tient compte de différents facteurs dont la plupart sont inobservables *in vivo*. Nous tentons d'apporter notre pierre à l'édifice en essayant de comprendre, *via* la modélisation, les modes d'évolution de la tumeur et les facteurs déterminant leur propagation.

Du point de vue des neurosciences, c'est-à-dire des sciences qui tentent de comprendre notre cerveau, le chemin est encore long. Comme nous l'avons dit, le cerveau et, en particulier, le cerveau humain, est un organe complexe. Cette complexité s'explique en partie par la multitude des interactions entre ses différents composants, notamment via la substance blanche. Là aussi, nous tentons de participer à cette aventure de l'exploration cérébrale par une méthode de représentation des structures de la substance blanche. Enfin, l'imagerie non invasive est au cœur de ce travail. En particulier, la toute récente Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion (IRMd), seule capable d'accéder à la complexité de la substance blanche, constitue le socle sur lequel nous avons basé notre travail. Le principe de l'IRMd repose sur l'observation de la diffusion des molécules d'eau, présentes en masse dans le corps humain. Cette technique d'imagerie révolutionnaire a certainement un avenir prometteur.

Apport. Dans ce travail, nous abordons deux aspects complémentaires de l'interaction entre la tumeur et son milieu.

D'une part, nous nous penchons sur la caractérisation de la structure du cerveau, en particulier en termes de réseaux anatomiques. Nous proposons un modèle qui consiste à considérer que les connexions anatomiques qui relient différentes régions cérébrales sont des géodésiques, c'est-à-dire des chemins minimaux, dans un certain espace. La métrique qui définit les distances dans cet espace est dérivée des données d'IRMd. Ce modèle permet le calcul de graphes anatomiques de manière robuste et rapide. Cette partie du travail a nécessité une mise en œuvre théorique et la mise en place d'un nouvel algorithme pour le calcul rapide des géodésiques dans un milieu elliptique. L'application de cette méthode à la reconstruction des fibres de la substance blanche donne des premiers résultats prometteurs.

D'autre part, nous modélisons l'interaction entre un gliome de bas grade et son milieu, c'est-à-dire les tissus cérébraux, par un processus de réaction-diffusion qui décrit la croissance du gliome tout en prenant en compte la complexité du milieu. Les paramètres de ce modèle ont une véritable interprétation physique et déterminent le mode d'évolution du gliome. En particulier, les paramètres de diffusion (élément spatial) et de prolifération des cellules tumorales (élément temporel) décrivent à la fois la forme et la dynamique du gliome.

Les perspectives de ce travail sont multiples. La méthode de reconstruction de fibres de la substance blanche est la seule capable de traiter de larges réseaux cérébraux, c'est-à-dire des réseaux constitués d'un grand nombre de régions connectées. La mise en correspondance des résultats de cette méthode avec les connaissances anatomiques et fonctionnelles du cerveau, l'accès direct aux fibres *via* la chirurgie, etc., représentent non seulement des perspectives de validation intéressantes, mais aussi un moyen nouveau pour appréhender certains mécanismes cérébraux tels que l'apprentissage et la plasticité.

Une perspective importante de ce travail de thèse concerne son deuxième volet, c'est-à-dire les modèles de croissance tumorale. La résolution du problème inverse, qui consiste à déterminer les paramètres du modèle à partir d'images de tumeurs réelles, constituerait un outil important pour l'aide à la stratégie thérapeutique. En effet, selon le modèle, ces paramètres permettraient de modéliser la dynamique de la tumeur, sa réponse aux divers traitements, son origine. Leur estimation est donc cruciale.

Enfin, notre modèle de croissance tumorale peut être amélioré de bien des manières. En particulier, la prise en compte des déformations mécaniques des tissus et, notamment, de la substance blanche, permettrait de réunir les modèles de représentation de fibres avec les modèles de croissance tumorale, et de rendre nos simulations de tumeurs encore plus réalistes. **Organisation de la thèse.** Ce manuscrit suit la trame suivante. Tout d'abord, un contexte général (partie I) nous sert à introduire les notions de bases en anatomie cérébrale (chapitre 1), indispensables pour comprendre à la fois les termes techniques utilisés dans la suite, l'échelle à laquelle se situe notre travail et, pour finir, toute l'étendue de la complexité de ce fabuleux organe. Dans cette même partie, le chapitre 2 est consacré à l'imagerie par résonance magnétique, où l'on insiste plus particulièrement sur l'IRMd. Enfin, le dernier chapitre de ce contexte général (chapitre 3) traite des gliomes de bas grade pour en brosser un aperçu général mais, surtout, pour motiver les deux pendants de ce travail : la connectivité anatomique et la croissance des gliomes.

Dans la seconde partie, et après un état de l'art sur les différents algorithmes de représentation de fibres de la substance blanche (chapitre 4), la méthode des géodésiques est introduite pas à pas, d'un point de vue aussi bien théorique qu'algorithmique (chapitre 5). Après quelques essais sur simulations, deux exemples d'applications à des données réelles sont présentées, l'un traitant des connexions du cortex cérébral, l'autre des connexions de ce dernier avec les structures internes du cerveau (chapitre 6).

Enfin, la dernière partie de ce travail est consacrée à la présentation des modèles de la croissance tumorale, et en particulier de notre modèle qui tient compte de la relation particulière entre le gliome et la substance blanche.

L'ensemble des calculs est détaillé en annexe, pour permettre au lecteur à la fois de pouvoir lire le manuscrit de manière linéaire, sans se perdre dans les calculs et, en même temps, d'y avoir accès, par souci de rigueur ou par simple curiosité.

Bonne lecture!

Première partie Contexte général

Chapitre 1 Éléments de neuroanatomie

Dans son GRAND DICTIONNAIRE UNIVERSEL DU XIX^e SIÈCLE, Pierre Larousse définit le cerveau comme étant la « masse de matière nerveuse qui occupe la cavité du crâne chez l'homme et chez les vertébrés, et que l'on considère comme le siège des sensations et le principe des mouvements volontaires » (Larousse, 1867). Cette définition, loin d'être obsolète, serait néanmoins incomplète si l'on n'ajoutait que le cerveau est aussi le siège des émotions et de la pensée.

Le cerveau humain est une machine complexe. Grâce à ses cent milliards de neurones, autant qu'il y a d'étoiles dans notre galaxie, nous pouvons penser, aimer, planifier, parler, imaginer ...

Dans le présent chapitre, nous donnons quelques éléments de l'anatomie du cerveau humain. Nous y insistons tout particulièrement sur les aspects utiles dans la suite du manuscrit, notamment la structure de la substance blanche. La diversité et la complexité des fonctions qu'exerce notre cerveau est le fruit de son organisation, comme nous le soulignons dans la dernière section de ce chapitre.

Le lecteur désireux d'approfondir ses connaissances, que nos éléments de neuroanatomie n'auront pas comblé, pourra toutefois se plonger dans le merveilleux traité de Neurosciences d'Erik Kandel (Kandel et al., 2000). Nous conseillons aussi un ouvrage plus scolaire, qu'appréciera le lecteur amateur de rigueur et de concision : l'Atlas de poche d'Anatomie de Werner Kahle (Kahle, 2002). Les puristes sauront apprécier la rigueur scientifique et la précision de Jules Déjerine (Déjerine, 1895), dont l'ouvrage a été numérisé grâce au projet Gallica¹. Enfin, les amateurs d'informatique trouveront leur bonheur sur le site internet de Dominique Hasboun², joliment illustré et hautement interactif, ou sur celui de Bruno Dubuc³, qui est aussi complet que didactique.

1.1 Le système nerveux

Tout organisme vivant est en interaction constante avec son environnement. Ces interactions lui permettent de réagir vis-à-vis des stimulations du monde extérieur et de son propre monde intérieur. Elles nécessitent la prise permanente d'informations

 $^{^1}$ gallica.bnf.fr

²www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat

³www.lecerveau.mcgill.ca

et la circulation de messages entre les différentes cellules de l'organisme. Le système nerveux est un système complexe, qui tient sous sa dépendance toutes les fonctions de l'organisme. Il se compose de centres nerveux qui sont chargés de recevoir, d'intégrer et d'émettre des informations, et de voies nerveuses qui sont chargées de conduire ces informations.

1.1.1 Point de vue macroscopique

Du point de vue de l'anatomiste, le système nerveux se subdivise en trois parties, dont deux sont représentées sur la figure 1.1 :

1. Le Système Nerveux Central (SNC)

Il est profondément situé dans des cavités osseuses (la boîte crânienne et le canal vertébral) et entouré de membranes appelées *méninges*. Cette partie comprend deux segments :

- le cerveau, ou *encéphale*, qui est intracrânien;
- la moelle épinière, qui est intra-rachidienne.
- 2. Le Système Nerveux Périphérique (SNP)

Il est constitué de nerfs, dont certains recueillent de l'information et d'autres diffusent les ordres. Les nerfs du SNP sont subdivisés en deux catégories fonctionnelles :

- les efférences somatiques générales : nerfs somatomoteurs ;
- les afférences somatiques générales : nerfs somatosensitifs.
- 3. Le Système Nerveux Végétatif (SNV)

Ses nerfs interviennent plutôt dans la régulation des fonctions vitales internes. Ils contribuent donc à l'équilibre de notre milieu intérieur en coordonnant des activités comme la digestion, la respiration, la circulation sanguine, la sécrétion d'hormones. Le système nerveux végétatif est à son tour subdivisé en deux catégories : le système nerveux *sympathique* et le système nerveux *parasympathique*.

1.1.2 Point de vue microscopique

Le système nerveux est formé de deux types de cellules : les cellules gliales et les neurones (Figure 1.2). Toutes nos sensations, nos mouvements, nos pensées et nos émotions sont le résultat de la communication entre les neurones, assurée par deux processus complémentaires : la conduction électrique et la transmission chimique. Les cellules gliales ne conduisent pas d'influx nerveux, elles n'en demeurent pas moins essentielles pour le bon fonctionnement des neurones.

1.1.2.1 Les neurones

Comme toutes les cellules de notre organisme, les neurones possèdent une membrane qui entoure un cytoplasme, et un noyau qui contient les gènes. Pour assurer la transmission de l'information, les neurones possèdent deux types de prolongements (cf. figure 1.2a) :



FIG. 1.1 : Le système nerveux chez l'Homme.. SNC : Système Nerveux Central. SNP : Système Nerveux Périphérique. (source : www.infovisual.info)

- 1. Les dendrites, qui se divisent comme les branches d'un arbre, recueillent l'information et l'acheminent vers le corps de la cellule. Certains neurones, comme les cellules de Purkinje, peuvent posséder jusqu'à 1 000 dendrites chacun, ce qui leur permet d'établir des connexions avec des dizaines de milliers d'autres cellules.
- L'axone, unique et généralement très long, conduit l'information du corps cellulaire vers d'autres neurones, avec lesquels il réalise des connexions appelées synapses. Les axones peuvent aussi stimuler directement d'autres types de cellules, comme celles des muscles ou des glandes.

1.1.2.2 Les cellules gliales

Les cellules gliales, du mot glu car on pensait qu'elles soutenaient le cerveau, sont dix à cinquante fois plus nombreuses que les neurones. Elles jouent un rôle de nutrition, de protection et de soutien auprès des neurones, éliminent les déchets causés par la mort neuronale et accélèrent la conduction nerveuse en agissant comme une gaine isolante pour certains axones. Les cellules gliales les plus caractéristiques sont les astrocytes et les oligodendrocytes, qui peuvent donner naissance aux principales tumeurs cérébrales que sont les astrocytomes et les oligodendrogliomes, comme nous le verrons au chapitre 3.

Les différentes cellules gliales (figure $1.2\mathbf{b}$) assurent, chacune à leur façon, le bon fonctionnement des neurones du système nerveux central :

1. Les **astrocytes**, de forme étoilée, assurent un support mécanique aux neurones. Ils les approvisionnent en nutriments et assurent l'équilibre du milieu



 $F\mathrm{IG.}\ 1.2$: Les cellules du système nerveux..

a. Différents types de neurones;
 b. Différents types de cellules gliales;
 c. Positionnement des astrocytes et des oligodendrocytes vis-à-vis des neurones.

(figure adaptée de différentes sources internet)

extracellulaire (figure $1.2\mathbf{c}$). Ils digèrent et éliminent aussi les débris de toutes sortes.

- 2. La **microglie** constitue la première ligne de défense contre les corps étrangers. Ce sont les macrophages du cerveau.
- 3. Les **oligodendrocytes** sont à l'origine de la gaine de myéline qui entoure les axones de nombreux neurones (figure 1.2c). Le motif très particulier de cet enroulement accélère la conduction nerveuse.

Des noms différents sont donnés aux cellules gliales qui assument ces fonctions dans le système nerveux périphérique. On parle alors de cellules **satellites** pour le support mécanique des neurones et de **cellules de Schwann** (figure 1.2**b**) pour la fabrication de la myéline.

1.2 Anatomie de l'encéphale

L'encéphale est la partie du SNC confinée dans la boîte crânienne. Il se décompose en trois parties (Figure 1.3) :

- 1. Le **prosencéphale** est la partie la plus volumineuse de l'encéphale. Elle se découpe elle-même en deux parties :
 - le télencéphale qui comprend le cortex cérébral, l'hippocampe et les ganglions de la base;



FIG. 1.3 : Différentes parties de l'encéphale...

- le diencéphale qui regroupe le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux sousthalamiques, l'épiphyse et l'hypophyse.
- 2. le **mésencéphale** est une petite zone, située dans la partie supérieure du tronc cérébral, comprenant le tectum et le tegmentum (noyaux rouges, substance noire etc.).
- 3. le **rhombencéphale** regroupe le cervelet, le pont et le bulbe rachidien.

Nous nous bornerons dans la suite à décrire l'organisation du télencéphale et du diencéphale, puisqu'il s'agit de ce que nous appelons communément le **cerveau**. Nous diviserons notre propos en deux parties. L'une est consacrée à la substance grise (cf § 1.2.1), qui correspond aux corps cellulaires des neurones avec leur dense réseau de dendrites. La deuxième sera dédiée à la substance blanche (cf § 1.2.2), qui correspond à la gaine de myéline qui recouvre les axones pour en accélérer la conduction. Ces axones myélinisés, comme nous le verrons, s'assemblent en faisceaux pour établir des connexions avec d'autres groupes de neurones.

1.2.1 Structure et organisation de la substance grise

1.2.1.1 Le cortex cérébral

C'est la partie du cerveau qui permet à l'espèce humaine de se distinguer autant des autres espèces. Le cortex cérébral est une fine couche de substance grise de quelques millimètres d'épaisseur qui recouvre nos hémisphères cérébraux. Il comprend à lui seul 75% des cent milliards de neurones de notre cerveau. Il s'organise en différents lobes, séparés en deux hémisphères symétriques, et est caractérisé par ses multiples circonvolutions. Nous en exposons ici l'organisation d'un point de vue aussi bien anatomique qu'histologique.

Organisation Les anatomistes partitionnent le cortex de différentes manières. Cette séparation peut être faite sur une base anatomique (séparation en lobes), histologique (aires de Brodmann (1909), atlas de Von Economo et Koskinas (1925)) ou fonctionnelle.



FIG. 1.4 : Les lobes du cortex cérébral. (source : www.city.ac.uk)

D'un point de vue anatomique, le cortex cérébral est divisé en cinq lobes : le lobe Frontal, situé en avant du sillon central, le lobe Pariétal, situé en arrière de ce même sillon central, le lobe Occipital qui occupe la partie la plus dorsale du cortex, le lobe Temporal, situé sur la partie latérale du cerveau, enfin le lobe de l'Insula, qui se trouve enfoui au fond de la vallée sylvienne. À ces cinq lobes s'ajoute le lobe limbique, situé le long de la zone médiale du cortex, en profondeur de la paroi interhémisphérique (cf figure 1.4).

Histologie Les neurones du cortex sont organisés en différentes couches, qui sont au nombre de six :

- I. Couche moléculaire : contient essentiellement des fibres (axones et dendrites).
- II. Couche granulaire externe : neurones granulaires (couche réceptrice).
- III. Couche pyramidale externe : cellules pyramidales (couche effectrice).
- IV. Couche granulaire interne (couche réceptrice).
- V. Couche pyramidale interne (couche effectrice).
- VI. Couche polymorphe.

La figure 1.5 illustre cette organisation en couches pour certaines régions du cortex. On constate que les différences histologiques se retrouvent à l'échelle macroscopique, aussi bien d'un point de vue anatomique que fonctionnel. En particulier, on note que dans les cortex récepteurs, notamment le cortex occipital, il y a une prédominance des couches II et IV, tandis que les couches III et V prédominent dans le cortex moteur.

1.2.1.2 Les noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux sont des structures de substance grise interne du cerveau (figure 1.6). Ils sont impliqués dans des boucles complexes qui les lient à différentes aires du cortex, comme nous le verrons plus loin. Ces noyaux comprennent :

- le striatum, constitué du putamen et du noyau caudé;



 $\label{eq:FIG.1.5} Fig. 1.5: Les aires de Brodmann et les couches corticales.. (figure adaptée de (Kandel et al., 2000))$

- le globus pallidus (ou *pallidum*) qui, avec le putamen latéral, forment le noyau lenticulaire;
- le claustrum, qui forme une étroite bande de substance grise entre le putamen et l'insula;
- le thalamus, principal noyau du diencéphale. Il est subdivisé en de nombreux sous-noyaux.

1.2.2 Structure et organisation de la substance blanche

1.2.2.1 L'axone

Comme nous l'avons dit précédemment, l'axone est l'un des trois éléments constitutifs du neurone. Chaque élément possède une fonction propre. À une extrémité du neurone, les dendrites reçoivent l'information, le corps cellulaire traite l'information captée par les dendrites et produit les molécules nécessaires au maintien de l'intégrité cellulaire. À l'autre extrémité du neurone s'élance un prolongement unique, l'axone,



FIG. 1.6 : Les noyaux gris centraux. (figure adaptée de (Kahle, 2002))

qui transmet l'information aux autres cellules nerveuses. L'axone se développe dans le fœtus. Il remplit principalement trois fonctions : établir les connexions appropriées entre les cellules (à l'aide de synapses), transmettre les impulsions nerveuses aux cellules contiguës, et acheminer les molécules élaborées dans le corps cellulaire vers le point de connexion.

D'un point de vue purement descriptif, l'axone est une fibre tubulaire dont le diamètre varie de 0,2 à 20 μ m, qui peut se ramifier et atteindre une longueur d'un mètre. L'axone est capable de convoyer l'information nerveuse sur de grandes distances sous forme d'un signal électrique appelé potentiel d'action. L'axone naît d'une région particulière du neurone, appelée cône axonique ou cône d'émergence, d'où naît le potentiel d'action.

Lorsqu'un axone trouve sa cible, il forme une aire de jonction qui porte le nom de *synapse*. Il peut ensuite transmettre l'information sous la forme d'un signal électrique de la cellule à la synapse. Lorsque le signal atteint la synapse, des substances chimiques du nom de *neurotransmetteurs* sont émises et pénètrent dans la cellule contactée. Ce phénomène aboutit à l'excitation ou à l'inhibition de la cellule « postsynaptique ».

La transmission rapide des signaux électriques est une propriété capitale des axones. La majorité des axones sont recouverts d'une gaine de myéline, substance constituée de 70% de lipides (surtout du cholestérol et des phospholopides) et de 20% de protéines, qui augmente la vitesse de conduction des signaux électriques. La perte de myéline est à l'origine de maladies comme la sclérose en plaques qui, en provoquant le ralentissement de la transmission des signaux par les axones, altère gravement la coordination motrice et la perception sensorielle notamment (figure 1.7 c et d).

La gaine de myéline ne couvre cependant pas entièrement l'axone et en laisse de petites sections à découvert. Ces petites portions d'axone exposés s'appellent les nœuds de Ranvier et sont espacés de 0,2 à 2 millimètres (Figure 1.7**a**). La gaine de myéline accélère la conduction nerveuse parce que le potentiel d'action saute littéralement d'un nœud de Ranvier à l'autre. Dans ce cas, la vitesse de propagation





a. Représentation d'un nœud de Ranvier le long d'un axone;
 b. Coupe transverse d'un faisceau réel d'axones de la moelle épinière;
 c. Représentation 3D d'un faisceau d'axones myélinisé et (d) démyélinisé.
 (figure adaptée de diverses sources internet))

axonale avoisine les 120 m.s^{-1} , alors qu'elle n'est que de 0.5 m.s^{-1} dans un axone non myélinisé. En effet, ce n'est qu'à cet endroit que les échanges ioniques générant le potentiel d'action peuvent avoir lieu. On parle alors de conduction saltatoire, par opposition à la propagation continue beaucoup plus lente qui survient dans les axones non myélinisés.

1.2.2.2 Les faisceaux de la substance blanche

La substance blanche des hémisphères cérébraux est essentiellement formée de faisceaux de fibres nerveuses myélinisées (figure 1.7**b**), à trajet plus ou moins sinueux, qui s'entrecroisent très fréquemment les uns avec les autres. Elle comprend trois types de fibres : les fibres d'association qui relient deux régions plus ou moins éloignées d'un même hémisphère du cortex cérébral; les fibres commissurales, ou commissures, qui unissent les deux hémisphères entre eux; les fibres de projection qui relient le cortex aux noyaux gris centraux et au rhombencéphale.

Fibres d'association Les fibres d'association occupent les couches les plus périphériques de la substance blanche, et sont d'autant plus courtes qu'elles sont superficielles, c'est-à-dire voisines du cortex. Elles s'entrecroisent toutes avec les





a. Différents faisceaux d'association longs en coupe sagittale; b. Capsule interne, externe et extrême sur une coupe coronale. (figure adaptée de (Kahle, 2002))

fibres de projection ou les commissures. On subdivise les fibres d'association en trois catégories :

– Les fibres courtes, ou fibres en U.

Les fibres en U relient entre elles deux circonvolutions adjacentes ou deux lobes voisins.

– Les longs faisceaux d'association.

Les longs faisceaux d'association sont au nombre de six : le *cingulum*, le faisceau longitudinal supérieur (ou faisceau *arqué*), le *faisceau longitudinal inférieur*, le faisceau sous-calleux (ou *fronto-occipital supérieur*), le faisceau *unciné* et le faisceau *fronto-occipital inférieur* (cf. figure 1.11).

Le cingulum est le faisceau d'association du lobe limbique. Il relie la première circonvolution limbique à la deuxième, et unit le lobe limbique aux autres lobes d'un même hémisphère.

Les cinq autres faisceaux appartiennent au manteau cérébral dont ils relient les différents lobes. Le faisceau arqué relie le lobe frontal aux lobes pariétal et temporal. Le faisceau unciné unit la pointe temporale à la pointe frontale. Le faisceau longitudinal inférieur relie le lobe temporal au lobe occipital. Le faisceau fronto-occipital inférieur, comme son nom l'indique, assure les connexions entre le lobe occipital et le lobe frontal. Quant au faisceau fronto-occipital supérieur, il connecte, lui, les lobes frontal et pariétal.

- Les fibres propres des lobes occipital et frontal.

Autour du faisceau longitudinal inférieur se regroupent les fibres propres au lobe occipital, disposées en cinq faisceaux plus ou moins délimités. Ces faisceaux assurent les connexions entre les différentes faces du lobe occipital, c'està-dire les faces supérieure, moyenne et inférieure d'une part, et les parties extérieure et intérieure d'autre part.

Le système des faisceaux d'association propres du lobe frontal est beaucoup moins développé que celui du lobe occipital. Ces deux ensembles de fibres s'entrecroisent avec les nombreuses fibres de projection et les commissures de la région.



FIG. 1.9 : Fibres commissurales.

a. Les commissures antérieure et postérieure déterminent l'axe CA-CP;
 b. Radiations du corps calleux en coupe axiale. (figure a adaptée d'une source internet et figure b de (Kahle, 2002))

Les commissures Les fibres commissurales, qui relient les deux hémisphères entre eux, regroupent le *corps calleux* et les *commissures antérieure* et *postérieure* (cf. figure 1.9**a**).

- Le corps calleux est la commissure la plus importante du cortex (environ 300 millions de fibres). Il est séparé en quatre parties, d'avant en arrière : le bec (rostrum), le genou (genu), le tronc (truncus) et le bourrelet (splenium). Latéralement, les fibres calleuses forment les radiations du corps calleux en croisant les faisceaux d'association et de projection. Les fibres qui traversent le genou et connectent les deux lobes frontaux sont appelées forceps minor (petite pince), et celles qui traversent le splenium et qui connectent les deux lobes pariétaux et occipitaux sont nommées forceps major (grande pince) (cf. figure 1.9b).
- La commissure antérieure (CA) relie des points symétriques des hémisphères.
 Elle associe les deux lobes temporaux, les régions olfactives et les bulbes olfactifs.
- La commissure postérieure (CP) constitue les fibres d'association entre le thalamus, les tubercules quadrijumeaux antérieurs, les noyaux moteurs des 3^e et 4^e nerfs crâniens et la substance noire.

L'axe CA-CP est une des références les plus importantes en imagerie cérébrale (cf. figure 1.9**a**).

Parmi les fibres inter-hémisphériques, on distingue deux types de fibres : les fibres homotopes, qui connectent des régions symétriques des deux hémisphères cérébraux, et les fibres hétérotopes, qui connectent des aires différentes. La plus grande majorité des fibres du corps calleux sont de nature homotope.

Fibres de projection On désigne sous les nom de fibres de projection l'ensemble des fibres qui prennent leur origine dans les cellules du cortex, et relient celui-ci aux autres parties du SNC. Toutes les fibres de projection (efférentes et afférentes du cortex) forment la couronne rayonnante ou *corona radiata*, en position sous-corticale.



FIG. 1.10 : Fibres de projection et boucle cortico-sous-corticales.
a. Fibres de projection. b. Connexions des noyaux du thalamus avec le cortex. c. Illustration de la boucle motrice. d. Illustrations des boucles motrice, préfrontale et limbique. (figures a, b et c adaptées de diverse sources internet.)

Les fibres de projection passent en travers des noyaux gris centraux, en formant trois faisceaux ou capsules, de dedans en dehors : la capsule interne, la capsule externe et la capsule extrême (cf. figure 1.10**a**).

Les noyaux gris centraux ont une somatotopie bien particulière. Ils se subdivisent en territoires ayant des projections corticales spécifiques. Le thalamus, par exemple, est constitué de plusieurs noyaux, que l'on sait (ou suppose) connectés à différentes parties du cortex (figure 1.10**b**). Le striatum, comme nous le verrons plus loin (§ 6.2.2), est aussi subdivisé en territoires qui possèdent des rôles fonctionnels différents, et des connexions corticales qui reflètent cette subdivision fonctionnelle.

Enfin, les fibres cortico-basales, c'est-à-dire celles qui relient le cortex aux noyaux gris centraux, forment des boucles qui partent du cortex vers le striatum (noyau caudé et putamen), puis vers le pallidum (externe puis interne), et qui retournent vers le cortex en passant par le thalamus (figure 1.10 c et d). Le pallidum établit également une boucle interne avec les noyaux sous-thalamiques.

1.2.3 Les ventricules cérébraux

Notre description de l'anatomie de l'encéphale serait plus qu'incomplète si l'on n'évoquait pas les ventricules cérébraux. Il s'agit d'un système de cavités qui contient du liquide cérébro-spinal (ou céphalo-rachidien). En plus de contribuer à absorber les chocs, ce liquide diminue la pression à la base du cerveau en faisant flotter le tissu nerveux. Produit par les plexus choroïdes dans les ventricules les plus hauts et résorbé au niveau des granulations de Paccioni, le long du sinus veineux longitudinal, le liquide cérébro-spinal circule en évacuant les déchets toxiques et en transportant des hormones entre des régions éloignées du cerveau.



FIG. 1.11 : Récapitulatif des différents faisceaux de la substance blanche.



1.3 De l'anatomie à la fonction

Dans le domaine des neurosciences, une polémique de longue date oppose les esprits « localisationnistes » et les défenseurs du « connexionnisme ». Les premiers soulignent la spécificité et la modularité de l'organisation cérébrale, tandis que les seconds soutiennent la thèse d'un fonctionnement plus global et d'une action de masse du cerveau.

Cette polémique révèle l'existence de deux propriétés complémentaires du cerveau des hauts vertébrés : la *ségrégation* fonctionnelle des différentes régions cérébrales et leur *intégration* dans la perception et dans le comportement.

1.3.1 Les aires fonctionnelles cérébrales

Le découpage du cerveau en zones fonctionnelles est une évidence. Ce ne sont pas les exemples qui manquent : dès le milieu du XIX^e siècle, Paul Broca révèle l'existence chez l'homme d'une région responsable de la production de la parole.

La spécificité fonctionnelle des régions du cortex cérébral peut même se traduire par des différences histologiques, comme l'a révélé l'atlas de Brodmann (Figures 1.5 et 1.12**a**). Enfin, les Canadiens Penfield et Rasmussen (1950) ont démontré par des stimulations électriques corticales que, de part et d'autre du sillon central, les régions motrices et sensorielles chez l'homme sont organisées selon une somatotopie bien particulière, résumée dans leur fameux homonculus (cf. figure 1.12**b**).



FIG. 1.12 : Exemples de ségrégation fonctionnelle.

 a. Rôle fonctionnel de certaines régions de l'atlas de Brodmann;
 b. Homonculus de Penfield et Rasmussen. (figures adaptées de diverse sources internet)

1.3.2 Les réseaux fonctionnels cérébraux

En plus de cette spécialisation fonctionnelle à l'échelle locale, l'activité cérébrale est globalement intégrée, à différentes échelles, du neurone jusqu'aux régions cérébrales. Les connexions qui font du cerveau un organe « câblé » sont rendues possibles par les prolongements des neurones, les axones, qui peuvent être distribués de manière diffuse ou se rassembler en faisceaux qui forment, comme nous l'avons dit précédemment, la substance blanche du cerveau.



FIG. 1.13 : Schéma des connexions dans le réseau visuel chez le singe. (source : Felleman et van Essen (1991))

Il y a environ 10^{15} connexions dans notre cerveau, ce qui assure que chaque neurone du cerveau n'est qu'à quelques synapses de tous les autres, un peu comme on dit que chaque personne sur la Terre n'est en moyenne qu'à six « connaissances » de tous les autres humains. Cependant, on ne communique réellement qu'avec quelques centaines d'individus durant notre vie. De même, les neurones n'établissent de connexions significatives qu'avec certains autres neurones très spécifiques. La figure 1.13 montre, par l'exemple des connexions dans le réseau visuel chez le singe, toute la complexité des *réseaux fonctionnels cérébraux*.

Une illustration simple du lien intime qui lie l'anatomie du cerveau à sa fonction est l'expérience du *split brain* (ou *cerveau divisé*) illustrée dans la figure 1.14. Cette expérience concerne des personnes ayant subi une section du corps calleux. Ces patients n'ont pas de modification de la personnalité ou de l'intelligence, et mènent une vie quotidienne normale. L'expérience du *split brain* permet cependant de mettre en évidence leur déficit. La sensibilité tactile de la main gauche est enregistrée dans l'hémisphère droit, et celle de la main droite dans l'hémisphère gauche, qui est généralement chez les droitiers l'hémisphère dominant du langage. Ainsi, une




Un droitier ne reconnaît pas un objet qu'il touche avec la main gauche, puisque les informations sensorielles captées par celle-ci parviennent à l'hémisphère droit, et ne peuvent être intégrées par l'hémisphère dominant du langage en raison de l'absence de corps calleux. Quand la même personne touche l'objet avec la main droite, elle peut le nommer immédiatement.

personne ne possédant pas de corps calleux et, donc, pas de connexion entre ses deux hémisphères, pourra reconnaître un objet qu'elle touche de la main gauche, sans pouvoir le nommer, l'information ne pouvant pas passer à l'hémisphère dominant du langage et, plus particulièrement, à l'aire de Broca. Si, par contre, elle touche l'objet de la main droite, elle le nommera immédiatement.

Il existe donc des circuits d'interaction très particuliers entre certaines régions du cerveau. Ces circuits, ou réseaux, sont composés de régions fonctionnelles et de connexions entre ces régions. Grâce à l'imagerie cérébrale et, en particulier à l'imagerie par résonance magnétique, on peut désormais accéder à ces réseaux, de manière directe ou indirecte et à différentes échelles spatiales et/ou temporelles.

Chapitre 2

L'imagerie par résonance magnétique

وَ جَعَلْنَا مِنَ الْمَاءِ كُلُّ شَيءٍ حَتّ.

«...et nous avons fait de l'eau toute chose vivante.» Le Coran. Sourate 21, verset 30.

L'Imagerie par Résonance Magnétique, ou IRM, est une technique qui a révolutionné l'étude du cerveau. Elle permet d'accéder, de manière totalement non invasive, aussi bien à la structure cérébrale qu'à sa fonction. De loin la plus polyvalente et la plus souple des méthodes d'imagerie médicale, c'est aussi l'une des plus complexes.

Dans ce chapitre, nous exposons de manière succincte le principe physique de la résonance magnétique nucléaire (RMN) sur lequel repose toute acquisition d'IRM $(\S 2.1)$. Nous exposons ensuite quelques exemples de séquences courantes d'acquisition en IRM, démontrant par là la puissance et la modularité de cette technique révolutionnaire. Nous nous attarderons plus particulièrement sur deux applications importantes en IRM : l'IRM fonctionnelle (IRMf) qui permet d'imager, indirectement mais de manière dynamique et précise, le fonctionnement du cerveau, grâce à l'effet BOLD (pour « Blood Oxygen Level Dependent ») dont nous exposerons le principe (§ 2.2). La deuxième modalité dérivée de l'IRM que nous exposerons en détail est l'IRM de diffusion (IRMd). Cette technique encore récente et qui suscite beaucoup d'engouement est, comme nous le verrons, la seule méthode non invasive qui permet d'explorer l'architecture de la matière blanche cérébrale (\S 2.3). Il est évident que cette technique nous concerne plus particulièrement ici puisque nous nous intéressons dans ce travail à la structure de la substance blanche, élément essentiel participant à la complexité du fonctionnement cérébral, et facteur déterminant de l'évolution d'une pathologie telle que les gliomes intra-cérébraux.

2.1 Principe général de l'IRM

L'IRM est fondée sur la théorie physique de la résonance magnétique nucléaire, c'est-à-dire la réponse d'un système de spins nucléaires à une perturbation électromagnétique spécifique. Dans le cas de l'IRM, le système de spins est constitué de l'ensemble des noyaux d'hydrogène du corps humain. Les propriétés magnétiques locales des tissus nous permettent alors de contraster cette réponse et, ensuite, de former une image de ces contrastes.

2.1.1 Origine physique du signal en IRM

Le corps humain est composé à 80% d'eau. Or, les noyaux d'hydrogène possèdent un *spin nucléaire* non nul. Cette quantité caractéristique d'un système quantique permet l'interaction de ces noyaux avec un champ magnétique (Huettel et al., 2004). Une expérience en RMN comporte les phases suivantes :

– Un champ magnétique statique intense \mathbf{b}_0 permet d'aimanter le corps. Tous les spins ont alors un mouvement de précession autour de l'axe \mathbf{b}_0 , à une fréquence caractéristique ν_0 , dite de *Larmor*, qui est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique :

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \|\mathbf{b_0}\|,\tag{2.1}$$

où γ est une constante appelée facteur gyro-magnétique, spécifique de l'atome étudié (ici, l'hydrogène). Le système de spins génère alors un champ magnétique total **m** parallèle à **b**₀.

- Un champ oscillant b₁, autrement dit une onde électromagnétique, d'intensité beaucoup plus faible, perturbe alors le système et fait basculer les spins dans un plan généralement perpendiculaire à b₀, dit *transversal*. Cette interaction ne peut se produire que lorsque la fréquence de l'onde perturbatrice b₁ entre en résonance avec le système de spins, c'est-à-dire lorsque sa fréquence correspond à la fréquence de *Larmor* qui est, pour l'hydrogène, une fréquence radio (ou RF) d'environ 64 MHz pour une machine IRM standard de 1,5 Tesla.
- Lors de l'arrêt de l'excitation par l'impulsion RF, la dynamique de retour des spins à l'état d'équilibre crée une onde électromagnétique qui peut être mesurée grâce à une antenne.

La nature de cette dynamique de retour à l'équilibre du système dépend des propriétés locales des tissus (propriétés magnétiques, chimiques, moléculaires, etc.). Plus particulièrement, il se trouve que des phénomènes physiques différents caractérisent la repousse de l'aimantation longitudinale $\mathbf{m}_{\mathbf{z}}$ (parallèle à $\mathbf{b}_{\mathbf{0}}$) et la disparition de l'aimantation transverse $\mathbf{m}_{\mathbf{xy}}$. Ces phénomènes sont caractérisés par deux échelles temporelles que l'on a coutume de paramétrer par deux constantes de temps T_1 et T_2 (Figure 2.1).

2.1.2 Principe de formation de l'image en IRM

Au sein du corps humain, les propriétés qui influent sur le retour à l'équilibre du système de spins sont hétérogènes. La réponse du système sera donc spécifique



FIG. 2.1 : Principe de la relaxation de spin..

Lors du retour à l'équilibre des spins, la magnétisation totale \mathbf{m} a un mouvement hélicoïdal. La relaxation longitudinale $\mathbf{m}_{\mathbf{z}}$ est caractérisée par la constante de temps T_1 . La relaxation transverse $\mathbf{m}_{\mathbf{xy}}$ est régie par la constante T_2 . (source : Huettel et al. (2004))

de la position des spins dans l'espace. En conséquence, la localisation des différents signaux émis par l'ensemble du corps permet de former une image.

2.1.2.1 Localisation du signal

La fréquence de résonance des spins nucléaires, comme on l'a vu précédemment, est la fréquence de *Larmor*. Or, cette fréquence est proportionnelle au champ statique local (équation (2.1)). En appliquant un gradient de champ $\mathbf{g}_{\mathbf{z}} = \partial \mathbf{b}_{\mathbf{0}}/\partial z$, la fréquence de Larmor variera le long de l'axe Oz:

$$\nu_0(z) = \frac{\gamma}{2\pi} \left(\|\mathbf{b}_0\| + \int_0^z \mathbf{g}_z dz \right).$$
(2.2)

Ainsi, si l'onde RF envoyée lors de la perturbation du système est centrée sur une certaine fréquence ν , elle n'entrera en résonance qu'avec la tranche perpendiculaire au gradient de champ, dont la position z^* sur l'axe Oz vérifie :

$$\nu_0(z^*) = \nu. (2.3)$$

En d'autres termes, le signal reçu par l'antenne après l'émission de l'onde RF ne proviendra que de la coupe de position z^* , on parle alors d'excitation sélective. La localisation et l'épaisseur de la tranche ainsi sélectionnée dépendent de la fréquence d'excitation ν , de la largeur de la bande de fréquence $\Delta\nu$ centrée en ν et de l'intensité du gradient $\mathbf{g}_{\mathbf{z}}$.

La localisation dans le plan transversal xOy repose sur un principe analogue. Deux gradients de champ $\mathbf{g}_{\mathbf{x}}$ et $\mathbf{g}_{\mathbf{y}}$ sont appliqués avant et durant l'acquisition du signal, réalisant un codage en phase et en fréquence des spins qui, après une transformée de Fourier inverse, se traduit en encodage spatial. Grâce à ce codage spatial de l'information, on est capable de localiser la source de signal IRM dans l'espace et, ainsi, de construire un volume, correspondant aux contrastes recherchés dans l'objet étudié. Ce volume est discret, c'est-à-dire qu'il est composé d'éléments volumiques appelés *voxels*. La taille des voxels détermine la résolution spatiale de l'image. Nous renvoyons le lecteur intéressé à (Huettel et al., 2004) pour plus de détails.

2.1.2.2 Séquences d'acquisition et contrastes

Différents types de contrastes Comparée aux autres méthodes d'imagerie médicale, l'IRM est sans doute la plus polyvalente. Elle peut être utilisée pour imager des contrastes induits par différentes caractéristiques des tissus. Ces contrastes peuvent se séparer en deux groupes :

- les contrastes **statiques**, sensibles au type d'atomes étudié, ainsi qu'à leur nombre et leurs propriétés de relaxation. Typiquement, on peut réaliser des contrastes sensibles à la densité de protons, aux temps de relaxation T_1 et T_2 ou à la composition chimique moléculaire (en spectroscopie par IRM).
- Le deuxième type de contrastes est constitué des contrastes dynamiques, sensibles au mouvement des atomes. Typiquement, les contrastes dynamiques peuvent être rendus sensibles au flux sanguin (en angiographie par IRM), à la diffusion de l'eau (en IRM de diffusion) ou à l'irrigation capillaire (en IRM de perfusion).

On peut également distinguer les contrastes **endogènes**, c'est-à-dire relatifs à des propriétés intrinsèques aux tissus, des contrastes **exogènes**, dus à la présence de substances étrangères. Le contraste BOLD, comme nous le verrons, est un exemple de contraste endogène, car il dépend de la concentration locale en désoxyhémoglobine. L'utilisation de produits de contraste, comme le Gadolinium, pour augmenter le contraste de certains tissus, comme les gliomes, constitue un exemple de contraste exogène.

Séquences d'acquisition Une séquence d'acquisition en IRM est la répétition d'opérations (excitation RF, application de gradients de champ, lecture du signal) agissant sur le système. Or, comme nous l'avons déjà dit, la distribution spatiale des constantes de temps T_1 et T_2 est hétérogène (voir le tableau 2.1). En conséquence, la chronologie des opérations d'excitation détermine la sensibilité envers les paramètres T_1 et T_2 .

tissus	$T_1 (ms)$	$T_2 (ms)$
substance grise	900	100
substance blanche	600	80
liquide céphalo-rachidien	4000	2000
gliome	1300	200

TAB. 2.1 : Temps de relaxation de différents tissus à 1,5 Tesla.. (source : Huettel et al. (2004))

On définit le temps de répétition (TR) et le temps d'écho (TE) comme étant les intervalles de temps entre, respectivement, deux impulsions d'excitation sélective successives, et entre une impulsion d'excitation et la lecture du signal. Ainsi, achevée ou non, la repousse en T_1 de la composante longitudinale \mathbf{m}_z sera interrompue au bout d'un temps TR, au bout duquel une autre excitation viendra rebasculer les spins dans le plan transverse. De plus, la disparition en T_2 de la composante transverse \mathbf{m}_{xy} dépendra de l'intervalle de temps TE entre la bascule et la lecture du signal.



FIG. 2.2 : Exemples de pondération du signal en IRM.. a. Contraste T_1 ; b. Contraste T_2 de la même coupe de cerveau.

Il est alors possible, en faisant varier les temps d'écho TE et de répétition TR, d'obtenir des contrastes physiques très différents. Par exemple, il est facile de montrer qu'avec un TE négligeable devant la valeur de T_2 , l'image résultante dépend essentiellement de la valeur de T_1 (on dit qu'elle est pondérée en T_1). Inversement, si le TR est beaucoup plus long que T_1 , le contraste de l'image sera dominé par la valeur de T_2 , on aura donc une image pondérée en T_2 (Figures 2.2 et 2.3).

2.2 L'IRM fonctionnelle

Divers types de contraste existent en IRMf : CBF (pour « Cerebral Blood Flow », ou flux sanguin cérébral), BOLD, ASL (pour « Arterial Spin Labeling », ou labélisation des spins artériels), etc. Même s'il est vrai que toutes ces modalités tendent à se développer, la plus répandue est actuellement celle basée sur l'effet BOLD (Ogawa et al., 1990). Cette séquence qui, comme nous l'avons dit précédemment, représente un contraste dynamique et endogène, reflète de manière indirecte l'activité neuronale. Grâce à l'effet BOLD, on peut réaliser des images avec une résolution de l'ordre de quelques millimètres en espace, et de l'ordre de la seconde en temps, permettant ainsi de suivre la dynamique de l'activité cérébrale ou, en tout cas, ses conséquences métaboliques et hémodynamiques, avec une assez bonne précision.

L'IRMf permet de répondre à des questions neuroscientifiques diverses et variées. Par exemple, quelles régions sont impliquées dans une tâche de mémoire à court terme ? ou Comment les interactions fonctionnelles du réseau moteur se modulentelles en fonction d'un apprentissage ?.



FIG. 2.3 : Choix de TR/TE pour les pondérations T_1/T_2 ...

La figure montre la récupération en T_1 et la décroissance en T_2 pour deux tissus différents (représentés par les couleurs bleu et rouge) ainsi que le contraste entre ces deux tissus, en vert. Pour une pondération en T_1 , on choisit un TR maximisant le contraste T_1 (trait vert en

a) et un TE court pour minimiser l'effet T_2 (traits verticaux discontinus en a et b). Inversement, pour une pondération en T_2 , le TE maximise le contraste T_2 (trait vert en b) et

le TR est long pour minimiser l'effet en T_1 (traits verticaux continus en **a** et **b**).

2.2.1 De l'activité neuronale à l'effet BOLD

Une activité neuronale transitoire a pour effet une modification de l'activité métabolique locale, qui induit une modification de l'hémodynamique (figure 2.4**a**). Les liens entre activité neuronale, activité électrique et activité métabolique mettent en jeu des mécanismes complexes, que plusieurs équipes ont tenté de modéliser (Buxton et al., 1998; Aubert et al., 2001; Aubert et Costalat, 2002). Nous nous contenterons de dire que l'activité des neurones nécessite un apport énergétique qui se traduit par une oxygénation du sang dans les tissus environnants (cf figure 2.4**b**).

а





a. Étapes de formation du signal BOLD. b. Lien entre activité neurale, métabolique et hémodynamique. c. Principe de génération du signal BOLD à partir du déphasage des spins des noyaux d'hydrogène. (sources : Arthurs et Boniface (2002) pour (a) et Heeger et Ress (2002) pour (b-c).

L'effet BOLD est lié à cette oxygénation et, en particulier, à la concentration de désoxyhémoglobine [dHB] dans les capillaires. La présence de cette molécule paramagnétique modifie le champ magnétique local et crée une inhomogéneité du champ $\Delta \mathbf{b_0}$. Or, la présence d'une inhomogéneité de ce champ statique induit une variation locale de la résonance des spins d'hydrogène. Cela a pour effet de raccourcir le T_2 local (figure 2.4**c**). On parle alors de T_2 apparent, noté T_2^* , qui vérifie :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \|\Delta \mathbf{b_0}\|.$$
(2.4)

La séquence BOLD étant rendue expressément sensible au T_2^* ($T_1 \ll \text{TR}$), il est alors possible de suivre l'évolution temporelle de l'activité hémodynamique locale en réitérant l'acquisition pondérée en T_2^* du volume cérébral au cours du temps.

2.3 L'IRM de diffusion

En IRM de diffusion, l'image est composée d'un contraste endogène dynamique, sensible à la diffusion des molécules d'eau dans le corps. À l'instar de l'IRM basée sur l'effet BOLD, qui est reliée de manière indirecte à l'activité neuronale, l'IRM de diffusion est, elle, indirectement reliée à l'architecture du cerveau. Le mouvement des molécules d'eau s'effectuant dans un milieu restreint, le profil de la diffusion donne une indication sur la structure de ce milieu, et, en particulier, sur celle de la substance blanche. C'est la seule technique non invasive qui permet de décrire la structure fibreuse de la matière blanche.

2.3.1 Principe physique

A toute température au-dessus du zéro absolu, les molécules se déplacent de façon aléatoire. Cette agitation due à des effets thermodynamiques (mouvement brownien) est maintenant connue sous le nom de **diffusion**. La variance $\langle r^2 \rangle$ d'un tel déplacement en trois dimensions suit une loi linéaire par rapport au temps (Einstein, 1905) :

$$\langle r^2 \rangle = 6DT_d, \tag{2.5}$$

où T_d est le temps de diffusion et D une constante, qui dépend du milieu et de la molécule concernée, dénommée coefficient de diffusion. Par exemple, pour l'eau à la température du cerveau, 68% des molécules diffusent dans une sphère de 17 μ m de diamètre en 50 ms (Le Bihan, 2003).

Grâce à l'abondance des molécules d'eau dans le corps humain, il est possible de rendre l'IRM sensible à la diffusion de l'eau. En effet, dans un champ magnétique statique, la diffusion des molécules d'eau n'a pas de conséquences sur le signal d'IRM (Figure 2.5**a**). Par contre, l'application d'un gradient de champ, dit gradient de diffusion, crée une inhomogénéité du champ magnétique statique, qui a pour effet de déphaser les spins lors de leur retour à l'équilibre (Figure 2.5**b**). Si, avant d'acquérir le signal, on applique un gradient négatif, de même durée et de même puissance que le premier, les spins seront rephasés, et le signal sera donc identique à celui que l'on aurait mesuré sans application des gradients de diffusion. Or, dans le cas



FIG. 2.5 : Principe de l'IRM de diffusion..

Avant l'application des gradients de diffusion, les spins sont en phase (a). L'application d'un gradient de champ dans la direction Ox provoque un déphasage, au sein de chaque unité de volume, d'autant plus grand que le gradient est fort (b). L'application d'un gradient opposé rephase les spins, sauf quand les molécules diffusent le long de la direction d'application des gradients. Dans ce cas, les spins demeurent déphasés. La diffusion perpendiculairement au gradient n'empêche pas les spins de se rephaser (c).

de molécules animées d'un mouvement de diffusion, le champ magnétique vu par ces molécules pendant l'application du deuxième gradient ne compense pas celui vu pendant le premier gradient de champ, car elles auront bougé entre les deux (Figure 2.5c). Cela a pour conséquence un déphasage supplémentaire, qui provoque une baisse du signal A, laquelle obéit à l'équation suivante :

$$A = e^{-\int_0^\tau D(\gamma G(t)t)^2 dt}.$$
 (2.6)

Dans cette équation, D est le coefficient de diffusion dit *apparent*, c'est-à-dire celui mesuré par l'IRM, G est le module du gradient de diffusion et τ est la durée d'application de ce gradient. En définissant le degré de *pondération en diffusion b* :

$$b = \int_0^\tau (\gamma G(t)t)^2 dt, \qquad (2.7)$$

l'équation (2.6) se réécrit de manière simplifiée :

$$A = e^{-bD}. (2.8)$$

Cette dernière équation indique que la pondération en diffusion, c'est-à-dire la sensibilité du signal à la diffusion des molécules, ou encore l'atténuation subie par le signal en raison de la diffusion, est d'autant plus importante que le coefficient de diffusion D est élevé. Elle est aussi d'autant plus importante que le facteur de pondération b est élevé. Dans cette formule, D est une caractéristique du milieu, tandis que b est fixé par les paramètres de l'acquisition.



FIG. 2.6 : Importance de la valeur de b.

Lorsque b = 100, le signal n'est pas suffisamment atténué pour distinguer les différentes directions de diffusion. Inversement, lorsque $b = 5\,000$, le signal, trop atténué, se voit noyé dans le bruit. La valeur intermédiaire $b = 1\,000$ permet de trouver un bon compromis entre le niveau de signal et le niveau de bruit.

Il convient de souligner l'importance du facteur b, notamment lorsqu'il s'agit de faire de l'IRMd à haute résolution angulaire (cf. section 2.3.3). Si b est petit devant l'ordre de grandeur de la diffusion D, l'atténuation du signal est faible pour toutes les directions d'application des gradients, le profil de diffusion est alors sphérique. La diffusion semble équivalente dans toutes les directions, comme dans le cas isotrope (cf § 2.3.2.1). Inversement, si *b* est grand devant *D*, il y a une bonne différenciation entre les directions de haute diffusivité et les directions de basse diffusivité, ce qui permet d'avoir un profil de diffusion précis, au prix d'une diminution du rapport signal à bruit (RSB). Il y a donc un compromis à trouver (Alexander et Barker, 2005), qui se situe autour de $b = 1\,000$ s.mm⁻² dans la plupart des applications (cf figure 2.6).

2.3.2 Tenseur de diffusion

2.3.2.1 Diffusion anisotrope

Comme le montre la figure 2.5, le signal mesuré en IRM de diffusion est sensible à la valeur de la diffusion dans la direction d'application du gradient. Dans un milieu isotrope, c'est-à-dire où la diffusion est la même quelle que soit la direction, cette mesure suffit à caractériser la diffusion dans toutes les directions. Or, le cerveau humain n'est pas un milieu totalement isotrope. La substance blanche, comme on l'a vu au chapitre 1, est composée de fibres myélinisées, constituant des barrières physiques pour les molécules d'eau. Celles-ci diffusent préférentiellement dans une direction parallèle aux fibres (Figure 2.7). Typiquement, on trouve dans la substance blanche, pour la molécule d'eau et à la température du cerveau, les valeurs suivantes pour la diffusion parallèle (D_{\parallel}) aux fibres et perpendiculaire (D_{\perp}) aux fibres :

$$D_{\parallel} = 1.2 \, 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1} D_{\perp} = 0.4 \, 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}.$$
(2.9)





a. Profil de diffusion isotrope; b. Profil de diffusion anisotrope; c. Diffusion restreinte dans la substance blanche. La diffusion dans la direction des fibres D_{\parallel} est trois fois plus importante que la diffusion perpendiculaire D_{\perp} . (source : Le Bihan (2003))

2.3.2.2 Modèle du tenseur de diffusion

Comme nous l'avons dit précédemment, lors d'une séquence de diffusion, le signal est atténué par la diffusion des molécules le long de la direction d'application du gradient de diffusion. Pour avoir une idée du profil de la diffusion en tout point du cerveau, il faut donc appliquer un gradient de diffusion dans toutes les directions possibles. Même si certaines séquences, dont nous parlerons par la suite, permettent de réaliser une acquisition sur un grand nombre de directions échantillonnées sur une sphère, un moyen simple de se faire une idée du profil de diffusion est de considérer un modèle de tenseur de diffusion.

Modèle Le modèle de tenseur de diffusion, introduit par Basser et al. (1994), s'appuie sur les lois empiriques de Fick, qui ont été confirmées par Einstein lors de ses études sur le mouvement brownien. En particulier, la deuxième loi de Fick, basée sur des considérations « lavoisiennes » de conservation de la matière, donne une formule pour l'évolution de la concentration (ici, des molécules d'eau) en fonction de leur *diffusivité*. Il découle de cette loi une formulation probabiliste du déplacement des molécules, qui peut s'exprimer ainsi : la probabilité qu'une particule se trouvant en un point **x** de l'espace, se retrouve en un point $\mathbf{x} + d\mathbf{x}$ en un temps τ , suit une loi normale dont la variance dépend du coefficient de diffusion. Ce qui, en termes mathématiques, peut s'écrire :

$$p(\mathbf{x} + d\mathbf{x} | \mathbf{x}, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3 |\mathbf{D}|}} e^{-d\mathbf{x}^{\mathsf{T}} \mathbf{D}^{-1} d\mathbf{x}/(4\tau)}, \qquad (2.10)$$

où **D** est le tenseur de diffusion et $|\mathbf{D}|$ son déterminant. Dans un milieu isotrope, le tenseur **D** est la matrice diagonale $D\mathbf{I}_3$, où D est le coefficient de diffusion et \mathbf{I}_3 la matrice identité en dimension 3. L'équation (2.10) devient :

$$p(\mathbf{x} + \mathrm{d}\mathbf{x} | \mathbf{x}, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi D\tau)^3}} e^{-\mathrm{d}\mathbf{x}^2/(4D\tau)}.$$
(2.11)

On parle alors de *propagateur gaussien*. Par ailleurs, le tenseur de diffusion est une matrice symétrique définie positive qui donne la valeur de la diffusion D en tout point \mathbf{x} et dans toute direction d \mathbf{x} par la formule suivante :

$$D = \mathrm{d}\mathbf{x}^{\mathsf{T}} \mathbf{D}(\mathbf{x}) \mathrm{d}\mathbf{x}. \tag{2.12}$$

Estimation du tenseur de diffusion Nous avons vu précédemment que l'atténuation du signal d'IRM due à l'application d'un gradient de diffusion dans une direction dépendait de la valeur de la diffusion le long de cette direction (équation (2.6)). Or, la valeur de la diffusion le long d'une direction peut s'exprimer en fonction du tenseur de diffusion (équation (2.12)). Ainsi, pour estimer le tenseur de diffusion, qui est une matrice 3×3 symétrique comprenant donc six coefficients indépendants, il suffit de mesurer l'atténuation du signal dans six directions non parallèles, et de résoudre le système combinant les équations (2.6) et (2.12) :

$$A_i = e^{-b\mathbf{x}_i^{\mathsf{T}}\mathbf{D}\mathbf{x}_i}, \quad i = 1\dots 6, \tag{2.13}$$

où $(\mathbf{x}_i)_{i=1}^6$ sont les directions d'application du gradient. Ce système se réécrit très simplement en un système de six équations et six inconnues :

$$x_i^j x_i^k D_{jk} = \ln A_i, \ i = 1 \dots 6, \tag{2.14}$$

où x_i^j est la jème coordonnée du vecteur \mathbf{x}_i , et où les notations d'Einstein sont utilisées.



FIG. 2.8 : Modèle du tenseur de diffusion.

 a. Matrice représentant les coefficients du tenseur de diffusion à travers les voxels du cerveau sur une même coupe axiale.
 b. Représentation en ellipsoïde d'un tenseur en 2D. c. Trace du tenseur de diffusion.

Outre la résolution directe de ce système par l'inversion de sa matrice, qui est inversible puisque les vecteurs \mathbf{x}_i sont non parallèles, il existe plusieurs méthodes d'estimation plus robustes du tenseur de diffusion, la plupart motivées par la présence de bruit lors de l'acquisition (Tschumperlé et Deriche, 2001; Mangin et al., 2002). Le tenseur de diffusion a une importance telle que l'on parle désormais de DTI, pour « Diffusion Tensor Imaging », ou Imagerie par Tenseur de Diffusion (cf figure 2.8). Cet abus de langage a achevé de faire passer un modèle dérivé de l'IRMd pour une technique d'acquisition à part entière!

Champs scalaires La DTI apporte essentiellement trois types d'informations sur les propriétés de diffusion de l'eau : (1) la diffusion moyenne; (2) l'anisotropie de la diffusion; (3) l'orientation de la diffusion. Plusieurs valeurs dérivées du tenseur de diffusion peuvent être calculées, chacune se rapportant à l'une de ces trois caractéristiques :

- Trace du tenseur :

Il s'agit simplement de la trace de la matrice **D**, c'est-à-dire la somme de ses éléments diagonaux :

$$Trace(\mathbf{D}) = D_{11} + D_{22} + D_{33}.$$
 (2.15)

Comme la matrice \mathbf{D} est symétrique, elle est donc diagonalisable, et sa trace correspond à la somme de ses valeurs propres. La trace du tenseur peut donc s'interpréter comme la moyenne de la diffusion dans toutes les directions.

Comme on peut le constater dans la figure $2.8\mathbf{c}$, les moyennes de la diffusion dans la substance grise et la substance blanche sont égales. Au sein du LCR, qui est un milieu liquide où l'eau diffuse de manière plus libre, la moyenne de la diffusion est beaucoup plus élevée.

- Indices d'anisotropie :

Contrairement à la trace du tenseur, qui est reliée à la moyenne de la diffusion dans toutes les directions de l'espace, l'anisotropie est plutôt liée à la variance de la diffusion dans toutes les directions. Différentes mesures de l'anisotropie ont été proposées dans la littérature (Basser et Pierpaoli, 1996; Pierpaoli et Basser, 1996; Westin et al., 2002). D'abord, des indices simples permettent de distinguer un tenseur linéaire d'un tenseur planaire ou sphérique. Le premier type concerne les tenseurs dont une des trois valeurs propres est prépondérante vis-à-vis des deux autres, un tel tenseur peut être représenté par un ellipsoïde très allongé dans la direction du vecteur propre correspondant à la plus grande valeur propre. Un tenseur planaire a, quant à lui, deux valeurs propres prépondérantes. Pour le tenseur sphérique, les trois valeurs propres sont du même ordre, comme c'est le cas dans un milieu isotrope. Trois indices caractérisent ces trois types de tenseurs, respectivement un indice de linéarité c_l , un indice de planicité c_p et un indice de sphéricité c_s définis par :

$$c_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \tag{2.16}$$

$$c_p = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \tag{2.17}$$

$$c_s = \frac{3\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3},\tag{2.18}$$

où les $(\lambda_i)_{i=1}^3$ sont les valeurs propres du tenseur **D** rangées dans un ordre décroissant. Ces trois indices varient entre 0 et 1 et leur somme est égale à 1. Plus un indice est proche de 1, plus le tenseur est proche de la catégorie correspondante à cet indice.

La mesure d'anisotropie la plus populaire est l'Anisotropie Fractionnelle (ou FA pour « Fractional Anisotropy »), qui est proportionnelle à la variance des valeurs propres du tenseur de diffusion divisée par leur norme quadratique :

FA =
$$\sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{3} (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{\sum_{i=1}^{3} \lambda_i^2}},$$
 (2.19)

où λ est la moyenne des valeurs propres du tenseur. D'autres indices ont aussi été proposés, comme l'indice d'anisotropie rationnelle (RA pour « Rational



 $FIG. \ 2.9: \ Champs \ scalaires \ tirés \ du \ tenseur \ de \ diffusion.$ a. indices d'anisotropie; b. représentation RVB du vecteur propre principal du tenseur de diffusion.

Anisotropy ») défini comme le rapport de l'écart-type à la moyenne des valeurs propres du tenseur :

$$RA = \frac{1}{3\sqrt{3}} \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^{3} (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}}{\sum_{i=1}^{3} \lambda_i}.$$
 (2.20)

On peut aussi définir le rapport des volumes (ou VR pour « Volume Ratio »), qui est l'équivalent du FA pour les moyennes géométriques, et qui s'interprète aussi comme le complément à un du rapport du volume du tenseur à son « équivalent » isotrope :

$$VR = 1 - \frac{\prod_{i=1}^{3} \lambda_i}{\bar{\lambda}^3}.$$
 (2.21)

Les indices d'anisotropie apportent une information concernant la forme du tenseur de diffusion. Si l'on considère la représentation géométrique d'un tenseur sous forme d'ellipsoïde (cf figure 2.8**b**), l'indice d'anisotropie est d'autant plus proche de 1 que l'ellipsoïde est allongé. Par contre, les indices d'anisotropie ne donnent pas d'information sur l'orientation de l'ellipsoïde, c'est-à-dire sur la direction principale du tenseur, qui correspond au vecteur propre relatif à la plus grande valeur propre. Cette information d'orientation est capitale, puisque la direction principale du tenseur est aussi la direction de diffusion maximale qui, comme nous l'avons dit, correspondrait au sens d'orientation local des fibres dans la substance blanche.

Une méthode a été proposée par Douek et al. (1991) pour représenter cette information d'orientation. Il s'agit simplement de représenter le vecteur propre principal du tenseur en coordonnées Rouge-Vert-Bleu (RVB). Ainsi, une simple image RVB donne une idée de l'orientation locale du tenseur et, donc, de l'orientation locale des fibres de la substance blanche, ce qu'aucune méthode d'imagerie cérébrale ne donnait jusqu'alors.

La figure 2.9 donne un aperçu de ces champs scalaires et de la représentation RVB.

2.3.3 Autres modèles

La DTI permet de retrouver la direction principale des fibres de la substance blanche si celles-ci sont parallèles et bien alignées. Cependant, il peut y avoir dans certains cas un effet de volume partiel : un même voxel peut contenir plusieurs orientations de fibres, par exemple en cas de croisements. Les croisements de fibres ne sont pas rares dans le cerveau humain (Wiegell et al., 2000) : les commissures, par exemple, croisent les fibres de projection et les fibres d'association en bien des endroits (cf. § 1.2.2.2). Cette hétérogénéité intra-voxel de l'orientation des fibres n'est pas résoluble en DTI, puisque celle-ci suppose implicitement l'existence d'une seule valeur maximale de diffusion par voxel. Certaines méthodes existent pour résoudre ce problème, l'idée de base étant d'augmenter la résolution spatiale de l'IRMd, non pas en diminuant la taille des voxels, mais en augmentant le nombre de directions d'application des gradients de diffusion. Il y existe deux manières de traiter ces données d'IRMd à haute résolution angulaire :

- les méthodes basées sur un modèle multi-tenseur (§ 2.3.3.1), où l'on suppose que la diffusion en un voxel suit un modèle de mélange de lois gaussiennes dont on estime les variances et les poids relatifs (Alexander et al., 2001; Tuch et al., 2002).
- 2. les méthodes consistant à estimer le profil de diffusion indépendamment de tout modèle (§ 2.3.3.2), telles que la DSI (pour « Diffusion Spectrum Imaging ») (Frank, 2001; Tuch et al., 2002) ou la toute récente méthode Q-Ball, qui utilise un principe tomographique basé sur la transformée de Radon sphérique (Tuch et al., 2003; Tuch, 2004).

2.3.3.1 Techniques multi-tenseur

En approximation gaussienne, la valeur de la diffusion « normalisée » dans une direction \mathbf{x}_i est égale à :

$$\widehat{D}(\mathbf{x}_i) = \exp\left(-b\mathbf{x}_i^{\mathsf{T}}\mathbf{D}\mathbf{x}_i\right).$$
(2.22)

Le modèle multi-tenseur repose sur les hypothèses suivantes : (i) une inhomogéneité locale se traduit par un nombre fini n de régions homogènes, (ii) les régions ne s'influencent pas les unes les autres, (iii) dans chaque région, la diffusion peut être modélisée par un processus gaussien. Dans ce cas, la diffusion normalisée suit un modèle de mélange de n lois gaussiennes :

$$\widehat{D}(\mathbf{x}_i) = \sum_{j=1}^n f_j \exp\left(-b\mathbf{x}_i^\mathsf{T} \mathbf{D}_j \mathbf{x}_i\right), \qquad (2.23)$$

où f_j est la fraction volumique de la région où le modèle \mathbf{D}_j s'applique. L'objectif de la méthode multi-tenseur est d'estimer les n tenseurs $\{\mathbf{D}_j\}$ et leur fractions volumiques correspondantes $\{f_j\}$, qui expliquent le mieux les données d'IRMd. Pour résoudre le problème de l'estimation des paramètres de mélange de lois, on utilise traditionnellement un algorithme de type EM (pour « Expectation-Maximisation ») (Everitt et Hand, 1981) ou une descente de gradient (Tuch et al., 2002).

En modèle multi-tenseur, il convient d'acquérir les données de diffusion dans un grand nombre de directions (typiquement une centaine), habituellement réparties de manière uniforme sur une sphère, de manière à mieux conditionner le problème d'optimisation. Par ailleurs, la valeur de b doit être réglée de manière optimale : elle doit être suffisamment élevée pour garantir un niveau de contraste qui permette de distinguer les différentes directions de diffusion, mais pas trop élevée pour conserver un niveau de RSB acceptable.

2.3.3.2 Techniques sans modèle

Les techniques d'imagerie de diffusion dites « *model-free* » (sans modèle) reposent sur le constat suivant, fait par Stejskal et Tanner (1965) : l'atténuation du signal lors d'une séquence de diffusion est directement reliée à la densité de probabilité de déplacement des spins, par la relation :

$$A(\mathbf{q}) = \int P(\mathbf{r})e^{-i\mathbf{q}^{\mathsf{T}}\mathbf{r}d\mathbf{r}} = \mathcal{F}[P(\mathbf{r})](\mathbf{q}), \qquad (2.24)$$

où $P(\mathbf{r})$ est la densité de probabilité du déplacement relatif \mathbf{r} des spins pendant un temps expérimental τ (durée d'application du gradient de diffusion), et $\mathbf{q} = \gamma \tau \mathbf{g}$ est le vecteur de déplacement, où \mathbf{g} est un vecteur indiquant la direction d'application du gradient et dont l'amplitude est celle du gradient (γ représente ici le facteur gyromagnétique). Cette relation permet de reconstruire la densité de probabilité (ou PDF pour « Probability Density Function ») de déplacement de spins par simple inversion de la transformée de Fourier :

$$P(\mathbf{r}) = \mathcal{F}^{-1}[A(\mathbf{q})]. \tag{2.25}$$

Dans le cas du modèle gaussien, on rappelle que cette PDF est simplement une gaussienne dont la matrice de variance-covariance n'est autre que le fameux tenseur de diffusion.

Pour obtenir une fonction de distribution des orientations (ou ODF pour « Orientation Distribution Function »), c'est-à-dire la distribution sur une sphère de la probabilité de déplacement, il suffit d'appliquer une projection radiale de la PDF :

$$\psi(\mathbf{u}) = \int_0^\infty P(\rho \mathbf{u}) \mathrm{d}\rho, \qquad (2.26)$$

où \mathbf{u} est un vecteur unitaire distribué sur une sphère. Cette fonction s'interprète comme la probabilité de déplacement dans un angle solide orienté le long d'un axe porté par \mathbf{u} .

En DSI, cette ODF est calculée en utilisant la formule d'inversion (2.25) directement à partir du signal échantillonné sur une grille cartésienne (Tuch, 2002), puis par la formule de projection radiale (2.26). Cela nécessite une acquisition à haute résolution angulaire ainsi que deux opérations qui peuvent induire des erreurs d'arrondi.

En Q-Ball, l'ODF est obtenue directement en échantillonnant le signal sur une sphère, et en utilisant une astuce inspirée de la tomographie. En effet, Tuch (2004) a montré que la transformée de Funk (généralisation de la transformée de Radon) du signal de diffusion $A(\mathbf{q})$, où \mathbf{q} est échantillonné sur une sphère, est une bonne approximation de l'ODF obtenue par la projection radiale (cf figure 2.10). Grâce à cette technique, la présence d'un profil de diffusion complexe, comme dans le cas d'un croisement de fibres, peut être détectée (figure 2.10**e**).



FIG. 2.10 : Principe de la technique Q-Ball.

a. Signal de diffusion échantillonné sur une sphère.
 b. Signal de diffusion rééchantillonné à plus haute résolution.
 c. ODF calculée par la transformée de Funk.
 d. Représentation polaire et RVB de l'ODF calculée.
 e. Même représentation de l'ODF normalisée par rapport à son maximum. (source : Tuch (2004))

2.3.4 Applications

La principale application de l'imagerie de diffusion est la tractographie, qui consiste à reconstruire les fibres de la substance blanche en se basant sur les techniques décrites ci-dessus (DTI, DSI, Q-Ball, etc.). La tractographie faisant l'objet de toute la partie II de ce manuscrit, nous citerons ici d'autres utilisations de l'IRMd cérébrale.

Comme nous l'avons signalé au chapitre 1, la fonction cérébrale est intimement liée à son anatomie. Plusieurs troubles psychiatriques sont liés à une rupture ou une détérioration de la connectivité anatomique, induisant ainsi des dysfonctionnements manifestes des aptitudes cognitives ou comportementales. Comme la matière blanche est le siège principal de la connectivité anatomique, l'IRMd est la technique idéale pour étudier les effets d'un dérèglement anatomique sur la fonction. Récemment, des études sur l'alcoolisme, le VIH-1, la dépression liée à la vieillesse, la schizophrénie, ont pu mettre en évidence grâce à la DTI une structure anormale de la substance blanche chez les patients par rapport aux sujets sains (Lim et Helpern, 2002). La DTI est également beaucoup utilisée en tant qu'outil de recherche pour l'étude du développement (Neil et al., 2002), de la sclérose en plaques (Clark et al., 2000), des accidents vasculaires cérébraux (Sotak, 2002), des capacités de lecture (Klingberg et al., 2000) etc.

Dans le prochain chapitre, nous allons voir que la DTI est également une technique adaptée pour l'étude de la croissance des gliomes de bas grade, tumeurs extrêmement infiltrantes de la substance blanche.

Chapitre 3

Introduction aux Gliomes de Bas Grade

Les tumeurs cancéreuses sont causées par la mutation d'une ou plusieurs cellules qui prolifèrent de manière incontrôlée. En se multipliant, les cellules cancéreuses provoquent une augmentation de la taille de la tumeur avec d'importantes conséquences pour le malade. Dans le cas des tumeurs cérébrales, la présence de la masse tumorale augmente la pression dans la boîte crânienne, repousse ou infiltre la parenchyme sain. Selon l'emplacement et le type de la tumeur, trois syndromes peuvent apparaître : (1) une hypertension intra-crânienne, provoquée par l'augmentation de la pression dans la boîte crânienne, (2) des crises d'épilepsie, (3) des déficits fonctionnels, comme par exemple des troubles de la motricité, du langage, de la vision etc.

Les tumeurs malignes du cerveau touchent de 4 à 5 000 personnes chaque année en France. Les hommes sont un peu plus souvent atteints que les femmes. Un cas sur six concerne les enfants, les adolescents et les adultes jusqu'à 30 ans, un cas sur trois des personnes de 30 à 60 ans et un cas sur deux des personnes de plus de 60 ans.

Il existe différents types de tumeurs cérébrales, chacune possédant ses propres caractéristiques. Dans le présent chapitre, nous portons une attention toute particulière aux gliomes, qui représentent 40% des tumeurs primaires du cerveau.

3.1 Aspect neuro-oncologique

3.1.1 Classification des tumeurs cérébrales

Une classification simplifiée des tumeurs cérébrales pourrait se résumer ainsi :

- Les tumeurs dites *primitives* sont des lésions qui prennent naissance parmi les cellules présentes dans le tissu du cerveau. Ces tumeurs peuvent être d'origine gliale ou non gliale.
- Les tumeurs dites secondaires, ou métastases, sont des lésions qui proviennent d'un cancer évoluant ailleurs dans le corps (poumon, sein, ovaire, ganglions, etc.) et qui s'est propagé au niveau du cerveau.

Les tumeurs gliales, ou *gliomes*, sont des tumeurs qui infiltrent progressivement le parenchyme cérébral, causant un effet de masse ainsi que des pertes neuronales. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classifié les gliomes en quatre grades, selon un certain nombre de paramètres histologiques (atypie cytonucléaire, prolifération endothéliocapillaire, mitoses, nécrose). Cette classification distingue les gliomes de bas grade (GBG), de grade I ou II, et les gliomes de haut grade (GHG), de grade III ou IV.

3.1.2 Les Gliomes de Bas Grade

Les GBG de grade I englobent les astrocytomes pilocytiques et diffus ainsi que les orthoastrocytomes. Ce sont des tumeurs bien délimitées, qui n'infiltrent pas les tissus environnant en général. Ce sont les seules tumeurs gliales qui peuvent être guéries de manière complète. Dans toute la suite, nous nous intéressons exclusivement aux GBG de grade II, que l'on nommera simplement GBG. Ces tumeurs comprennent les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes. L'âge moyen de survenue d'un GBG est de 35 à 45 ans.

L'évolution des GBG est généralement indolente, voire même asymptomatique, pendant plusieurs années. Trois risques d'évolution existent :

- une croissance régulière du diamètre tumoral d'environ 4 mm par an (Mandonnet et al., 2003);
- une infiltration diffuse, plus fréquente avec les oligodendrogliomes;
- le passage à l'anaplasie, c'est-à-dire une transformation maligne de la tumeur, qui constitue un événement grave engageant le pronostic vital avec une médiane de survie de 10 ans. Cette évolution touche jusqu'à 50% des patients à six ans du diagnostic (Mandonnet et al., 2003).

La survie moyenne d'un patient atteint d'un GBG est de l'ordre de 5 à 7 ans pour les astrocytomes, et de 12 à 16 ans pour les oligodendrogliomes. Elle est intermédiaire pour les gliomes mixtes.

3.2 Mécanismes d'invasion

Les GBG sont des tumeurs extrêmement infiltrantes. Lors de leur invasion, les cellules gliomateuses suivent différentes structures du SNC. Le mode d'invasion des GBG est loin d'être aléatoire. Le moyen de prédilection pour l'invasion du gliome est





a et b : Infiltration du gliome dans les tissus cérébraux, en particulier dans les faisceaux de la substance blanche, tels que le faisceau unciné, le forceps minor, le faisceau fronto-occipital inférieur; cet d : Evolution sur 5 ans d'un GBG dans la zone insulaire. Les tumeurs sont contourées à la main en noir. (source : service de neurochirurgie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière)

la migration le long des faisceaux de fibres myélinisées de la substance blanche (Giese et Westphal, 1996). Les cellules tumorales peuvent avoir différents modes de migration, soit intrafasciculaire (en dedans des faisceaux), ou périfasciculaire (autour des faisceaux), ou encore une migration interfibrillaire (passage d'un faisceau à l'autre), ce qui leur donne une forme particulière (cf. figure 3.1). En conséquence de cette affinité toute particulière que le gliome porte aux fibres myélinisées, la dissémination des cellules tumorales peut s'effectuer le long des faisceaux de la substance blanche, que ce soit les faisceaux d'association, les fibres de projection, voire même les commissures, provoquant une croissance aussi bien intra- qu'inter-hémisphérique. La présence de la tumeur au sein de ces faisceaux peut avoir différentes conséquences, allant de leur destruction totale ou partielle, ce qui peut engendrer des dégâts fonctionnels, à leur sauvegarde totale, aussi bien structurelle que fonctionnelle. Les conséquences de cette interaction gliome/substance blanche ont une importance toute particulière en vue de l'élaboration d'une stratégie thérapeutique.

3.3 Stratégies thérapeutiques

Même si certaines tumeurs cérébrales sont occasionnellement considérées comme bénignes, leur localisation peut rendre impossible leur exérèse totale, ce qui nécessite la mise en place d'autres stratégies de traitement, telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Outre le problème de leur localisation, un obstacle fondamental qu'opposent tout particulièrement les gliomes réside dans leur caractère diffus. Certains résultats expérimentaux chez le rat ont montré que, sept jours après l'implantation de cellules gliomateuses dans le cerveau, les cellules tumorales pouvaient être retrouvées à travers l'ensemble du système nerveux central (Murray, 2003). C'est la principale limite de la chirurgie qui est, par essence, localisée.

3.3.1 Radiothérapie

La radiothérapie est une technique qui utilise les rayons X ou une source radioactive dans le but de faire perdre aux cellules tumorales la capacité de se reproduire. Dans le cas d'un traitement dit curatif, l'objectif d'une radiothérapie est simplement la mort de la tumeur, par le biais d'une altération de l'ADN dans les cellules tumorales, lequel contient les informations nécessaires pour leur fonctionnement, leur croissance, en un mot : leur survie. Le rayonnement subi lors d'une radiothérapie ne fait pas de distinction entre les tissus sains et les tissus tumoraux, ce qui induit des dommages pour les deux types de tissus. Néanmoins, les tissus normaux ont une plus grande capacité à récupérer, et à s'auto-réparer après une radiothérapie. En pratique, une période de récupération de six heures entre deux séances permet aux tissus sains de récupérer leur fonction, à condition que les doses infligées à ces tissus soient tolérées.

Selon le type de tumeur et sa localisation, on peut procéder à différents types de radiothérapies :

- l'irradiation encéphalique totale, dont les effets secondaires limitent l'application;
- la radiothérapie externe focale conventionnelle, dans laquelle l'irradiation se fait par trois faisceaux convergeant sur la lésion;
- la radiothérapie conformationnelle, qui permet une collimation optimale de la lésion, et limite la dose de radiations infligée aux structures les plus fragiles, comme le tronc cérébral;
- la radiochirurgie en conditions stéréotaxiques, qui permet le traitement très précis de petites lésions (généralement de diamètre inférieur à 3 cm). Cette technique est cependant peu adaptée au cas des GBG qui sont des tumeurs diffuses.

Les complications graves qui peuvent faire suite à une radiothérapie sont multiples : radionécrose cérébrale, démence, neuropathie, etc. Mais elles sont de plus en plus rares, grâce notamment au respect des règles strictes de dosimétrie et à un protocole d'administration rigoureux.

Concernant les GBG, une étude récente (Van den Bent et al., 2005) a démontré que la radiothérapie des GBG effectuée juste après une intervention chirurgicale freinait certes la croissance du gliome, mais ne modifiait pas le temps de survie des patients par rapport à des patients irradiés plus tard.

3.3.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration d'un agent cytotoxique, c'est-à-dire toxique pour un ou plusieurs types de cellules.

Le cerveau possède une défense naturelle contre ce type d'agents. Cette protection passe par la fameuse Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), qui consiste en



FIG. 3.2 : Cartographie fonctionnelle per-opératoire.
 a. Cartographie fonctionnelle des zones corticales avant le début de la résection. b.
 Cartographie corticale et sous-corticale (étiquette 40) durant la résection. (source : service de neurochirurgie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière)

une couche de cellules endothéliales solidement liées entre elles et empêchant de nombreuses molécules de passer vers le cerveau. En chimiothérapie, certains agents permettent de dérégler momentanément cette barrière, permettant aux médicaments d'accéder à la masse tumorale.

Les effets secondaires d'une chimiothérapie dépendent de l'agent utilisé. Parmi les tumeurs gliales, les tumeurs les plus chimiosensibles sont les oligodendrogliomes. A l'inverse, les glioblastomes demeurent peu sensibles aux agents actuellement utilisés.

Concernant les GBG, et jusqu'à tout récemment, l'agent le plus utilisé était le PCV (combinaison de procarbazine, de lomustine et de vincristine). Malgré son efficacité (Kappelle et al., 2001), l'utilisation de cet agent est contraignante : son mode d'administration est intra-veineux, mais, surtout, il provoque beaucoup d'effets secondaires. Un nouvel agent, le temozolomide (TEMO), qui s'administre sous forme de pilules et possède moins d'effets secondaires a pris le relai (Hoang-Xuan et al., 2004).

3.3.3 Chirurgie

Chez les patients atteints de GBG, l'intervention chirurgicale permet, quand elle est possible :

- d'obtenir une certitude diagnostique par une biopsie ou une exérèse;
- chez les patients « opérables », d'effectuer une exérèse tumorale;
- d'obtenir une amélioration symptomatique, comme la diminution de la fréquence des crises ou une réduction de la pression intra-crânienne.

Dans le cas où une exérèse est possible, la chirurgie poursuit deux buts antagonistes :

- l'optimisation de la qualité de l'exérèse, c'est-à-dire réaliser une résection la plus complète possible;
- la minimisation du risque de déficit neurologique définitif.

La résection de la tumeur doit donc respecter les limites fonctionnelles.

Il existe, depuis une dizaine d'années, une technique qui permet de réaliser une « cartographie fonctionnelle » du cortex (figure 3.2**a**) et des faisceaux de substance blanche (figure 3.2**b**), à l'aide de stimulations électriques durant l'opération chirurgi-

cale (Berger, 1995; Duffau, 2005a). Le patient est soit endormi (pour des stimulation de zones sensori-motrices), soit éveillé (pour la stimulation de zones plus cognitives, telles que les zones du langage). Cette cartographie permet d'identifier les zones fonctionnelles importantes afin de les préserver, limitant ainsi les déficits fonctionnels post-opératoires.

3.4 Plasticité cérébrale et évolution des GBG

La plasticité cérébrale est la capacité du cerveau à remodeler les branchements entre ses neurones. Elle est à la base des processus de mémoire et d'apprentissage, mais intervient également parfois pour compenser les effets de lésions cérébrales en aménageant de nouveaux réseaux. Ces modifications locales de la structure du cerveau dépendent de l'environnement et lui permettent de s'y adapter. Chez les patients atteints de GBG, on observe trois types de plasticité cérébrale :

1. plasticité pré-opératoire :

La présence même de la tumeur au sein des structures cérébrales entraîne une modification de la topographie fonctionnelle du cerveau. Cette réorganisation peut s'effectuer de manière intra-lésionnelle (zones encore fonctionnelles au sein de la tumeur), péri-lésionnelle (c'est-à-dire un recrutement des zones périphériques de la tumeur pour « remplacer » les zones atteintes), ou controlatérale (recrutement des zones homologues de l'hémisphère opposé), et s'opère sur une échelle temporelle de quelques mois à quelques années. En chirurgie, cette plasticité pré-opératoire est cruciale, car elle permet d'enlever une grande partie de la tumeur sans provoquer de déficit fonctionnel, par exemple une résection de l'insula (Duffau et al., 2001), de l'aire de Broca (Duffau et al., 2003), du cortex pariétal postérieur (Duffau et Capelle, 2001) ou du striatum (Duffau et al., 2002a). Ce dernier exemple est illustré sur la figure 3.3.



FIG. 3.3: Exemple de résection du striatum droit.. **a**. Avant la résection. **b**. Après la résection. (source : Duffau et al. (2002a))

2. plasticité **per-opératoire** :

Le cerveau est également capable de se réorganiser durant l'acte chirurgical même, soit pendant l'opération elle-même, à une échelle temporelle de quelques minutes (Duffau et al., 2000), soit entre deux opérations consécutives, lorsque le chirurgien choisit par exemple de ne réséquer qu'une partie de la tumeur, puis de laisser évoluer la plasticité cérébrale avant d'enlever la partie restante (Duffau et al., 2002b). Encore une fois, on voit que ce phénomène de réorganisation

cérébrale est au cœur de la stratégie chirurgicale, qui doit en tenir compte pour être optimale.

3. plasticité **post-opératoire** :

En cas de déficit fonctionnel post-opératoire¹ (aphasie, troubles de la motricité, etc.), on observe dans la plupart des cas une récupération des capacités fonctionnelles dans les semaines ou les mois qui suivent l'opération. Cette réorganisation à long terme rentre elle aussi en compte dans la stratégie du neurochirurgien.

Depuis la découverte, par (Damadian et al., 1974), que la présence d'une tumeur modifiait les propriétés magnétiques des tissus et, donc, les rendait détectables par l'IRM, l'imagerie cérébrale a fait beaucoup de progrès. Il est désormais possible d'accéder à la fois à l'anatomie et à la fonction cérébrales, ainsi qu'à l'évolution de la tumeur et cela, de manière non invasive. On peut donc suivre les étapes de la plasticité pré-, per- et post-opératoire. L'imagerie cérébrale et, en particulier, l'IRM, de par sa grande modularité et ses applications multiples, aura certainement un rôle capital dans la compréhension des mécanismes de plasticité, et permettra aux neurochirurgiens de mieux planifier leur geste chirurgical.

3.5 Apport de l'imagerie et de la modélisation à l'étude des GBG

L'optimisation de la stratégie thérapeutique nécessite la prise en compte de plusieurs facteurs, et l'utilisation de diverses techniques (Duffau, 2005b). Par exemple, la localisation et l'étendue d'un gliome sont les principaux facteurs qui déterminent le recours à la chirurgie. Les stimulations électriques corticales et sous-corticales guident le geste du neurochirurgien. La stratégie thérapeutique est spécifique à chaque patient, à chaque tumeur.

La neurochirurgie a largement bénéficié des avancées en imagerie non-invasive. Par exemple, l'IRM anatomique renseigne sur la localisation de la tumeur, la présence ou non d'une nécrose, la déformation des structures, etc. Depuis peu, l'IRM fonctionnelle pré-opératoire est également utilisée, en complément aux stimulations per-opératoires, pour délimiter les zones fonctionnelles importantes, et limiter les séquelles fonctionnelles post-opératoires.

Notre espoir est que la modélisation des structures de la substance blanche avant l'intervention chirurgicale permettrait d'identifier les réseaux cérébraux envahis par la tumeur, afin de préparer le geste chirurgical avec tous les éléments en main. De plus, la modélisation de la croissance tumorale, de manière sujet-spécifique, permettrait au neurochirurgien de disposer d'un outil pour simuler les différents éléments du traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) avant toute intervention, toujours avec en ligne de mire, l'optimisation de la stratégie thérapeutique.

¹n'incluant pas les déficits liés à l'œdème, qui sont en général très transitoires.

Deuxième partie

Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale

Chapitre 4 Tractographie – État de l'art

Peu de temps après l'apparition de la DTI (Basser et al., 1994), les premières méthodes de suivi des fibres de la substance blanche, ou *tractographie*, ont commencé à voir le jour (Conturo et al., 1999; Jones et al., 1999; Lori et al., 1999; Mori et al., 1999; Poupon et al., 1999; Basser et al., 2000; Mangin et al., 2002).

Les algorithmes de tractographie permettent, à partir des données d'IRMd, de reconstruire la trajectoire des fibres au sein de la substance blanche. Ces trajectoires sont souvent représentées par des faisceaux filiformes plus ou moins épais, ressemblant à des spaghettis. Bien entendu, cette forme de représentation est purement visuelle, puisqu'à ce jour, aucun algorithme de tractographie ne prétend retrouver les véritables trajectoires axonales : la mesure de diffusion ne reflétant que de manière indirecte la structure de la substance blanche, les fibres reconstruites correspondent plutôt à des trajectoires de faisceaux d'axones au moins aussi gros qu'un voxel, c'est-à-dire de plus d'un millimètre de diamètre, et pouvant ainsi contenir jusqu'à dix mille axones. Cela dit, la tractographie apporte véritablement une révolution dans le domaine de l'étude du cerveau. A ce jour, elle est le seul moyen d'accéder aux fibres de la substance blanche *in vivo* et de manière non invasive (Crick et Jones, 1993).

En une demi-douzaine d'années, de nombreux algorithmes de tractographie ont été proposés dans la littérature. Nous pouvons les séparer en deux grandes classes : une classe de méthodes dites *déterministes* (§ 4.1), et une classe de méthodes dites *probabilistes* (§ 4.2). Nous conseillons au lecteur l'excellent article de revue de Mori et van Zijl (2002) sur les différentes méthodes de tractographie.

4.1 Méthodes déterministes

Les méthodes de tractographie dites déterministes reconstruisent des trajectoires de fibres soit en se basant sur des critères locaux (approches par suivi de vecteur avec ou sans interpolation), soit en utilisant des critères globaux (approches variationnelles). Elles sont déterministes dans le sens où l'application répétée de la même méthode, aux mêmes données, donne exactement le même résultat à chaque essai.

4.1.1 Approche par suivi de vecteur

Les méthodes de suivi de vecteur reposent sur l'hypothèse suivante : la direction principale indiquée par le tenseur de diffusion en tout point – c'est-à-dire l'orientation du vecteur propre associé à sa plus grande valeur propre – correspond à la direction des fibres de la substance blanche en ce point.

Ainsi, les méthodes de suivi de vecteur consistent à démarrer chaque fibre d'un point donné, puis à propager la fibre pas à pas dans la direction indiquée par le tenseur de diffusion local. Différentes méthodes de suivi de vecteur ont été proposées dans la littérature, chacune se distinguant des autres par la manière dont l'information d'orientation du tenseur est prise en compte lors de la propagation des fibres.

Méthode FACT («Fiber Assignment by Continuous Tracking»)

Cette méthode introduite par Mori et al. (1999) est la manière la plus simple de faire du suivi de vecteur. Elle consiste à attribuer pour chaque voxel de l'image un vecteur de norme 1 correspondant au vecteur propre principal du tenseur de diffusion en ce voxel. Ensuite, lors de la propagation des fibres, la direction prise par celles-ci en chaque voxel qu'elles traversent est celle indiquée par le vecteur attribué à ce même voxel. Ainsi, les faisceaux reconstruits sont constitués de segments de droites concaténés, chaque segment étant orienté dans la direction attribuée au voxel auquel il appartient (cf figure 4.1a).

Méthode par interpolation

Pour le suivi de vecteur avec interpolation, la fibre est reconstruite en avançant avec un pas α défini par avance, dans la direction donnée par un tenseur interpolé (Conturo et al., 1999; Basser et al., 2000) (cf. figure 4.1**b**). Si γ est le chemin qui représente la fibre, on a donc :

$$\gamma(s + \mathrm{d}s) = \gamma(s) + \alpha \mathbf{e}_1(\gamma(s)), \tag{4.1}$$

où $\mathbf{e}_1(\gamma(s))$ est le vecteur propre principal du tenseur de diffusion interpolé en $\gamma(s)$. Pajevic et al. (2002) suggèrent l'utilisation de splines cubiques pour l'interpolation des tenseurs en DTI.

Le suivi de vecteur interpolé a l'avantage d'être plus robuste au bruit, et mieux adapté dans le cas d'une résolution spatiale grossière, que ne peut l'être la méthode FACT. Cependant, cette dernière étant très rapide, elle peut être utilisée avec succès



FIG. 4.1 : Schéma 2D de la tractographie par suivi de vecteur.
 a. Méthode FACT.b. Méthode par interpolation. Les carrés représentent les voxels de l'image, les ellipses illustrent l'orientation locale des tenseurs de diffusion, et les traits la trajectoire des faisceaux reconstruits.

pour suivre des fibres présentant de faibles courbures, et sur des données avec une bonne résolution spatiale.

Méthode TEND (« TENsor Deflection »)

Les deux méthodes précédentes présentent le point commun suivant : toutes deux calculent la direction de propagation de la fibre à partir des seules données, sans prendre en compte la fibre elle-même. Autrement dit, la direction de propagation dépend seulement de paramètres extrinsèques à la fibre (les données de diffusion). La méthode TEND, introduite par Lazar et al. (2003), prend en compte une propriété intrinsèque à la fibre : son orientation ! Lors de la propagation, la nouvelle direction prise par la fibre en un point donné dépend à la fois du tenseur de diffusion local et de la direction tangente à la fibre :

$$\mathbf{v}_{\rm out} = \mathbf{D}\mathbf{v}_{\rm in},\tag{4.2}$$

où \mathbf{v}_{in} et \mathbf{v}_{out} sont respectivement les vecteurs tangents respectivement « entrant » et « sortant » par rapport au voxel courant. Lazar a même proposé de combiner la méthode TEND avec les méthodes conventionnelles en considérant \mathbf{v}_{out} comme la combinaison linéaire :

$$\mathbf{v}_{\text{out}} = f\mathbf{e}_1 + (1 - f)\left((1 - g)\mathbf{v}_{\text{in}} + g\mathbf{D}\mathbf{v}_{\text{in}}\right),\tag{4.3}$$

où f et g sont des coefficients compris entre 0 et 1. Cette méthode reconstruit des fibres plus « lisses », car elle prend en compte la direction courante \mathbf{e}_1 , mais souffre de l'éternel problème qui consiste à choisir des valeurs pour les paramètres f et g.

4.1.2 Critères d'arrêt

La propagation des fibres ne pouvant se poursuivre éternellement, un ou plusieurs critères d'arrêts de l'algorithme de tractographie doivent être définis (cf figure 4.2).

Le critère le plus intuitif est celui basé sur l'anisotropie. Dans une région de faible anisotropie telle que la substance grise, l'information d'orientation apportée par le tenseur est dominée par le bruit et n'apporte pas d'éclairage quant à l'orientation des fibres. La valeur de l'anisotropie fractionnelle FA dans la substance grise est typiquement de 0,1 à 0,2. Un critère simple pour stopper la propagation des fibres est de s'arrêter dès que la FA descend en dessous de 0,2.



FIG. 4.2 : Critères d'arrêts des algorithmes de tractographie utilisant la DTI. La trajectoire de la fibre reconstruite est arrêtée si l'angle entre la fibre et le tenseur est supérieur à un seuil donné (ici 45°) ou si la FA est inférieure à un seuil donné (ici 0, 2).

Un deuxième critère d'arrêt prend en compte une propriété importante des fibres de la substance blanche : les faisceaux d'axones forment en général des courbes lisses. Ainsi, l'orientation de ces faisceaux ne devrait changer que légèrement lors du passage d'un voxel à son voisin. Lors de la construction des fibres par un algorithme de tractographie, le suivi est arrêté lorsque la direction indiquée par le tenseur de diffusion est très différente de la direction tangente à la fibre. En général, la reconstruction est interrompue lorsque l'angle entre la direction principale de diffusion et la direction tangente à la fibre est supérieur à 45° .

Bien entendu, bien d'autres critères d'arrêt peuvent être imaginés, en fonction de l'algorithme utilisé ou du problème que l'on cherche à résoudre. Par exemple, si l'on cherche une fibre qui connecte une région à une autre, on peut démarrer le suivi en une région puis l'arrêter lorsque l'on a atteint la deuxième région !

4.1.3 Limitations

Les algorithmes de tractographie décrits ci-dessus souffrent cependant de quelques limitations. Par exemple, en présence de perturbations locales dans les données de diffusion, dues au bruit de mesure ou à l'occurrence d'un croisement de fibres, la direction indiquée par le tenseur de diffusion peut être erronée (cf figure 4.3). Il en résulte une déviation de la fibre reconstruite de sa trajectoire. Plusieurs
équipes ont tenté de résoudre ces problèmes, soit par le biais d'algorithmes de tractographie peu sensibles aux perturbations locales (algorithmes probabilistes, méthodes variationnelles), soit en améliorant les séquences de diffusion (DSI, Q-Ball, estimation robuste du tenseur de diffusion).



FIG. 4.3 : Limitation des algorithmes de tracking utilisant la DTI. La présence de deux directions de faisceaux au sein d'un même voxel peut induire une orientation erronée du tenseur résultant, voire une indétermination de l'orientation si les deux directions sont perpendiculaires.

Par ailleurs, la résolution spatiale des données d'IRMd étant de l'ordre de quelques millimètres, la reconstruction de fibres très fines ou présentant une géométrie variable à l'échelle du voxel est impossible. En particulier, l'IRMd est incapable de distinguer des fibres qui se croisent, de fibres qui se touchent sans se croiser. La figure 4.4 illustre ce problème : la DTI indique un tenseur isotrope à l'emplacement où les fibres se confondent (figure 4.4b), les méthodes de type DSI ou Q-Ball séparent les orientations mises en jeu à cet endroit (figure 4.4b'), mais sont incapables de distinguer un cas où les deux faisceaux croisent leurs chemins d'un cas où ils se touchent en rebroussant chemin sans se croiser (figure 4.4c et c'). Ce problème illustre bien les limitations, non pas simplement des algorithmes de tractographie, mais aussi des images de diffusion en général.

4.1.4 Méthodes variationnelles

Les limitations de la tractographie décrites ci-dessus concernent des problèmes locaux liés aux données (bruit de mesure) ou à la structure complexe de la substance blanche. Il existe des méthodes de tractographie reposant sur l'optimisation d'un critère global, ce qui permet de minimiser l'influence de ces perturbations locales.

Poupon et al. (2000) ont proposé une méthode qui consiste à construire une énergie contenant deux termes : un terme d'attache aux données, et un terme de régularisation. À l'aide de cette fonction de coût, un champ de vecteur « optimal » est créé. Ce champ de vecteur est proche du champ des vecteurs principaux des tenseurs de diffusion en tout point, tout en étant plus régulier. Une méthode conventionnelle de suivi de vecteur peut ensuite être utilisée pour reconstruire les fibres. Notons que cette méthode permet aussi de repérer des embranchements en comparant l'orientation locale avec les orientations voisines en tout point.



FIG. 4.4 : Limitation des données d'IRM de diffusion.

a. Trajectoires de deux faisceaux qui se confondent ponctuellement. La DTI indique un tenseur isotrope au point de rencontre (b), tandis qu'une méthode de type DSI sépare les directions (b'). Ni l'une ni l'autre des méthodes ne peut dire si les fibres se touchentc ou se croisent (c').

D'autres méthodes variationnelles ont été proposées dans la littérature, basées cette fois sur la minimisation d'un critère de distance. Les fibres sont considérées comme des géodésiques pour une certaine métrique dérivée du tenseur de diffusion. Ces méthodes seront détaillées dans le prochain chapitre.

4.2 Méthodes probabilistes

Les méthodes de tractographie probabilistes, ou PTM (pour « Probabilistic Tractography Methods »), tentent de répondre à la question suivante : étant données deux régions du cerveau, quelle est la probabilité qu'il existe un faisceau de fibres reliant les deux régions? Nous présentons deux de ces méthodes, basées sur un principe de Monte-Carlo. Elles consistent à propager des fibres le long de directions non pas fixes, mais suivant une loi de probabilité, et à compter le nombre de fois où, partant d'une région, la deuxième est atteinte. La principale distinction entre ces deux méthodes est que la seconde repose sur une représentation locale de l'incertitude sur l'orientation des fibres, tandis que la première utilise une approximation de cette incertitude à l'aide du tenseur de diffusion.

4.2.1 Méthode Monte-Carlo

Cette méthode, proposée par Koch et al. (2002), consiste à propager des particules « virtuelles » selon un processus semblable à la diffusion, puis à compter le pourcentage de particules qui, partant d'une région, atteignent une deuxième région du cerveau. La probabilité de passage de la particule d'un voxel V à à son voisin W suit une loi définie à l'aide du tenseur de diffusion local :

$$P(\mathsf{V} \to \mathsf{W}) = k \left[D(\mathbf{r}_{\mathsf{VW}}, \mathsf{V}) + D(\mathbf{r}_{\mathsf{VW}}, \mathsf{W}) \right]^a, \tag{4.4}$$

où k est une constante de normalisation, a un paramètre que Koch et al. (2002) ont choisi de fixer à 7 (de manière plus ou moins arbitraire) et $D(\mathbf{r}_{VW}, \mathsf{V})$ est le coefficient de diffusion en V , dans la direction \mathbf{r}_{VW} qui va de V à W :

$$D(\mathbf{r}_{\mathsf{VW},\mathsf{V}}) = \mathbf{r}_{\mathsf{VW}}^{\mathsf{T}} \mathbf{D}(\mathsf{V}) \mathbf{r}_{\mathsf{VW}}.$$
(4.5)

4.2.2 Méthode bayésienne

La méthode de Behrens et al. (2003b) peut être séparée en deux volets. La première étape consiste à caractériser l'incertitude sur les l'orientation locale des fibres via une formulation bayésienne. Dans un premier temps, cette méthode permet d'écrire la probabilité a posteriori des paramètres de diffusion en fonction des données et de certains *a priori*, probabilité que l'on peut ensuite échantillonner grâce à un algorithme de type Monte Carlo. Dans la seconde étape, les paramètres ainsi estimés servent à construire des trajectoires de fibres de la même manière que Koch et al. (2002), et d'estimer enfin la probabilité de connexion entre des paires de régions du cerveau. L'incertitude sur les orientations locales est ainsi propagée en incertitude sur les connexions entre différentes régions.

4.3 Applications

L'engouement qu'ont suscité les algorithmes de tractographie se traduit par le florilège d'applications et d'articles qui en ont découlé. Nous avons choisi d'en citer trois.



FIG. 4.5: Dissection virtuelle de la substance blanche. **a**. Faisceau longitudinal supérieur. **b**. Faisceau fronto-occipital inférieur. **c**. Corps Calleux. Images tirées de (Catani et al., 2002).

4.3.1 Dissection virtuelle

Plusieurs auteurs ont effectué un travail minutieux consistant à reconstruire divers faisceaux de la substance blanche, que ce soit des faisceaux d'association, de projection ou des commissures. Leur travail constitue une première validation des algorithmes de tractographie. Catani et al. (2002) ont été les premiers à proposer une dissection virtuelle des principaux faisceaux axonaux (cf figure 4.5). Dans leur article, en utilisant une méthode de tractographie conventionnelle de type « suivi de vecteur » (cf. § 4.1.1), avec l'idée d'introduire plusieurs régions d'intérêt par faisceau, en choisissant des faisceaux reconstruits passant par des régions a priori au sein de la substance blanche, les auteurs montrent des images du corps calleux, du faisceau longitudinal inférieur, de l'unciné, de certains faisceaux courts en U, pour ne citer que ceux-là. Hagmann et al. (2003) leur ont ensuite emboîté le pas avec un article utilisant de la tractographie probabiliste (cf. § 4.2). Enfin, le livre Mori et al. (2005) répertorie également toutes les fibres imaginables, avec une méthode de tractographie de type « suivi de vecteur », ainsi que leur localisation précise dans le cerveau.

La DTI n'a pas servi qu'à retrouver des faisceaux déjà connus, elle a aussi été utilisée pour découvrir des faisceaux non répertoriés, mais dont certaines hypothèses cognitives ou fonctionnelles laissaient supposer l'existence. Ainsi, Catani et al. (2003) ont effectué une dissection virtuelle du faisceau longitudinal supérieur (faisceau arqué) qu'ils ont segmenté en différentes parties, auxquelles ils attribuent des fonctions différentes, alors que, jusqu'à présent, on pensait qu'il s'agissait d'un seul et même faisceau.

4.3.2 Segmentation du thalamus

Les algorithmes de tractographie ont aussi servi tout récemment à des fins de segmentation sur des bases anatomiques, soit à courte distance (orientation locale du tenseur de diffusion), soit à large distance (connectivité anatomique à large échelle). Ces travaux non seulement constituent une autre manière de valider les algorithmes de tractographie et la pertinence des données de diffusion, mais aussi apportent un éclairage nouveau sur l'anatomie humaine, jusque-là inaccessible sinon par des moyens très invasifs.



FIG. 4.6 : Application de l'IRMd à la segmentation du thalamus.
a. Segmentation basée sur un critère local (source : Wiegell et al. (2003)).
b. et b'.
Segmentation manuelle du cortex et segmentation automatique du thalamus par un critère de connectivité à large échelle (source : Behrens et al. (2003a))

Ainsi, Wiegell et al. (2003) ont proposé une méthode de segmentation du thalamus en différents groupes, basée sur l'orientation locale du tenseur de diffusion (cf figure 4.6**a**). Une distance, utilisant cette orientation, est construite entre chaque paire de voxels, puis un algorithme de classification de type k-means, avec un nombre de classes donné *a priori*, donne une classification assez proche de la classification cyto-architechtonique du thalamus en sous-noyaux thalamiques. Cette classification fondée sur la DTI repose sur un critère de connectivité *local*, qui suppose que chaque noyau thalamique développe ses propres connexions distantes, et que celles-ci émanent du thalamus selon des directions spécifiques à chaque noyau.

Par ailleurs, Behrens et al. (2003a) ont proposé une méthode pour la segmentation du même thalamus, mais cette fois-ci selon un critère de connexion à large échelle entre le thalamus et le cortex cérébral. Behrens et al. (2003a) ont commencé par segmenter le cortex en sept parties distinctes, indiquées sur la figure 4.6**b**, et incluant les lobes frontal, pariétal, occipital, temporal, ainsi que les régions motrices, pré-motrices et sensitives. Les auteurs ont ensuite calculé par un algorithme de tractographie probabiliste (cf. § 4.2.2) la probabilité de connexion entre chaque voxel du thalamus et les régions corticales (Behrens et al., 2003b). Le maximum de probabilité a été ensuite utilisé pour la segmentation (cf figure 4.6**b'**). Ce travail a été validé, en utilisant une comparaison anatomo-fonctionnelle, par Johansen-Berg et al. (2005).

4.3.3 Neurochirurgie

Parmi les applications les plus motivantes de la tractographie non invasive, la neurochirurgie possède une place privilégiée. L'utilisation de la tractographie pourrait permettre par exemple d'observer l'influence d'une lésion sur la structure de la substance blanche (Witwer et al., 2002), de prédire les connexions lésées (cf figure 4.7), d'aider à la planification du geste chirurgical en identifiant les connexions valides et essentielles pour éviter de les atteindre durant la résection.



FIG. 4.7 : Influence d'une lésion sur la trajectoire des fibres.
 a. Trajectoire déviée. b. Gliome infiltré. c. Présence d'un œdème. d. Faisceau détruit. (source : Jellison et al. (2004))

Certains travaux ont déjà commencé à valider la tractographie en présence d'une tumeur, avec en perspective les objectifs sus-cités. Ainsi, Auer et al. (2002), dans un travail pionnier, ont comparé des résultats d'IRMf sur des régions motrices avec les résultats de la tractographie chez des patients atteints de gliomes situés près de ces régions motrices. Par ailleurs, Henry et al. (2004) ont aussi intégré les stimulations électriques per-opératoires, cette fois-ci sur des régions du langage, ce qui leur procure une validation *in situ* de la tractographie, le but étant toujours, dans un avenir peut-être pas si éloigné, de préserver les régions et connexions essentielles durant le geste chirurgical.

Chapitre 5

Tractographie par géodésiques

Géodésie

Du grec gê (terre) et daiô (je divise) La géodésie a pour objet la connaissance de la figure extérieure de la terre; c'est la science qui a pris la place de la géométrie, lorsque celle-ci, perdant de vue son origine pratique, est devenue une science spéculative. Pierre Larousse (1817-1875). Grand Dictionnaire Universel du XIX^e siècle

Dans le présent chapitre, nous exposons un algorithme original de tractographie par géodésiques développé au cours de ce travail de thèse. Cette méthode vient répondre à un problème important posé par les algorithmes de tractographie conventionnels, dont l'état de l'art a été exposé au chapitre précédent, à savoir leur sensibilité aux perturbations locales. L'idée des géodésiques, courbes minimisant un critère de distance, global par essence, paraît donc tout à fait naturelle.

La première partie de ce chapitre (§ 5.1) expose les principes théoriques et les aspects pratiques de la construction des géodésiques, et traite du problème du plus court chemin de manière générale. Il s'agit d'un exposé linéaire, où l'on tente de retracer, de manière succincte, le cheminement qui a conduit de l'origine du problème – à savoir le fameux problème brachistochrone – aux récents développements des algorithmes d'optimisation utilisant le haut potentiel de calcul des ordinateurs.

La seconde partie de cet exposé (§ 5.2) concerne quant à elle l'application à la tractographie de l'algorithme proposé en première partie. Le problème y est reformulé en termes de problème du plus court chemin, et un algorithme rapide y est proposé et illustré.

Enfin, l'ensemble de ce chapitre nous permettra de démontrer que la géométrie, associée au calcul différentiel, à l'optimisation et à l'algorithmique – en bref : les mathématiques appliquées –, contredisent largement Pierre Larousse sus-cité.

5.1 Problème du plus court chemin et construction de géodésiques

5.1.1 Introduction

En 1696, Johann Bernoulli propose à la communauté scientifique le problème suivant : quel est le chemin le plus court en temps parcouru entre deux points par une particule soumise à un champ gravitationnel (en négligeant les frottements et considérant la conservation de l'énergie)? Ce problème, connu sous le nom de problème brachistochrone, du grec *brakhisto* (le plus court) et *chronos* (temps), a été résolu simultanément par Johann et Jakob Bernoulli, Newton, Leibniz et le marquis de l'Hospital, posant ainsi les bases du calcul des variations (cf annexe B). En effet, rechercher une courbe, qui est un élément d'un espace fonctionnel, minimisant une quantité sous forme intégrale est l'objet même du calcul variationnel, il ne faut donc pas s'étonner que Bernoulli, en posant son fameux problème, ait initié cette branche fondamentale des mathématiques.

Les courbes brachistochrones, qui minimisent le temps de parcours, sont conceptuellement différentes des courbes géodésiques qui, elles, minimisent la distance parcourue. On peut cependant les relier de manière très naturelle. En effet, considérons l'équation du mouvement qui relie la variation du temps dt à la variation de distance dx:

$$\mathrm{d}t = \frac{1}{v}\mathrm{d}x,\tag{5.1}$$

où v est la vitesse de déplacement. Cette équation montre que la distance est proportionnelle au temps. Ainsi, pour une vitesse de déplacement donnée, minimiser le temps de parcours revient à minimiser la distance à parcourir. Les courbes géodésiques sont donc équivalentes aux courbes brachistochrones « à un changement de métrique près ».

En effet, ce cas particulier, où l'on considère que la vitesse est constante en tout point, nous permet d'imaginer une généralisation : considérons qu'en chaque point est attribuée une vitesse donnée. Cela revient à modifier les distances localement, c'est à dire à déformer l'espace euclidien par le changement de variable :

$$\mathrm{d}\xi = \frac{1}{v}\mathrm{d}x.\tag{5.2}$$

Ce changement de variable définit une nouvelle métrique $d\xi$, et la longueur d'une courbe pour cette nouvelle métrique n'est autre que le temps de parcours de la courbe à une vitesse locale v:

$$\int \mathrm{d}\xi = \int \mathrm{d}t. \tag{5.3}$$

Grâce à Euler, Lagrange et bien d'autres grands noms des mathématiques de la Renaissance, de grandes avancées ont été accomplies dans le domaine du calcul des variations. Les courbes géodésiques ont ainsi trouvé leur caractérisation par des équations aux dérivées partielles (EDP) permettant de les calculer dans des cas simples. En revanche, dans des cas complexes, dont la nature regorge, il est souvent

80

difficile, voire impossible, de déterminer une solution analytique pour le calcul des géodésiques. Il a donc fallu attendre le XX^e siècle et l'avènement des ordinateurs et de l'algorithmique pour pouvoir résoudre ce genre de problème dans la pratique.

Le calcul numérique des géodésiques est d'abord passé par la théorie des graphes. Ainsi, en 1959, Edsger Dijkstra propose un algorithme particulièrement élémentaire dans sa conception et redoutablement efficace, quoique gourmand en calculs, pour retrouver le plus court chemin dans un graphe (Dijkstra, 1959). De nombreux algorithmes ont par ailleurs été proposés dans ce contexte, motivés par les applications de ce type de problème, presque aussi nombreuses qu'il y a de domaines utilisant la théorie des graphes. Enfin, plus récemment, Tsitsiklis (1995) et Sethian (2002), s'inspirant de l'algorithme de Dijkstra et de résultats sur le calcul variationnel, ont proposé des algorithmes rapides pour calculer des distances dans un espace discrétisé par une grille régulière.

5.1.2 Algorithmes d'optimisation pour le calcul de géodésiques

5.1.2.1 Plus court chemin dans un graphe

Il convient, pour parler du problème du plus court chemin dans un graphe, d'apporter quelques définitions.

Définitions Tout d'abord, un graphe $\mathcal{G}(\mathcal{X}, \mathcal{A})$ est un objet déterminé par les éléments suivants :

- un ensemble $\mathcal{X} = \{x_1, x_2, ..., x_n\}$ dont les éléments sont appelés *sommets* ou *nœuds*;
- un ensemble $\mathcal{A} = \{a_1, a_2, ..., a_m\}$ où chaque a_k est un couple (x_i, x_j) dans le cas de graphes dits *orientés*, ou une paire $\{x_i, x_j\}$ pour les graphes *non orientés*. Les éléments de \mathcal{A} sont appelés *arcs* dans le premier cas et *arêtes* dans le deuxième.

Une chaîne μ est une séquence d'arêtes telle que chaque arête ait une extrémité commune avec la suivante. Dans le cas des graphes orientés, on parle de chemin. La figure 5.1 montre une représentation visuelle d'un graphe non orienté.

Enfin, on dit que \mathcal{G} est un graphe *valué* lorsqu'on lui associe une application $l: \mathcal{A} \to \mathbb{R}$ qui, à chaque arc ou arête a, associe une longueur l(a).

Le problème du plus court chemin entre deux sommets x_i et x_j d'un graphe consiste à trouver un chemin (ou une chaîne) tel que :

$$l(\mu) = \sum_{a \in \mu} l(a) \tag{5.4}$$

soit minimale. Dans les différentes applications de la théorie des graphes, la quantité $l(\mu)$ peut aussi bien être le coût de transport d'une marchandise, les dépenses en construction, le temps nécessaire pour réaliser un parcours, etc. On s'intéressera dans la suite aux graphes non orientés.



FIG. 5.1 : Exemple de graphe non-orienté.

Les valeurs représentent la longueur de chaque nœud. La chaîne la plus courte reliant x_1 et x_6 est $(x_1, x_3, x_4, x_5, x_6)$ qui est de longueur 6

Algorithme de Dijkstra (Dijkstra, 1959) Souvent, la fonction l qui définit le poids des arêtes est non négative $(l(a) \ge 0)$ comme, par exemple, les distances sur les cartes routières. On utilise alors cet algorithme « glouton » qui permet de calculer la distance et le plus court chemin entre un sommet du réseau et tous les autres. L'idée fondamentale de l'algorithme est d'utiliser le principe de causalité : si on associe à chaque nœud x_i du réseau un coût égal à la longueur du plus court chemin partant d'un nœud donné x_0 et arrivant en x_i , alors le chemin de plus faible coût arrivant en x_i ne passe que par des nœuds de plus faible coût.

Partant de ce principe, l'algorithme consiste à calculer le coût d'arrivée à chaque sommet à partir d'un sommet initial x_0 . Pour cela, on démarre de x_0 , puis on calcule le coût d'arrivée aux sommets voisins de x_0 , c'est-à-dire les sommets qui ont une arête commune avec x_0 . Le sommet associé au parcours de plus faible coût est alors marqué définitivement, c'est-à-dire que le coût de voyage de x_0 à ce sommet ne sera plus modifié. C'est ici qu'intervient la causalité.

On procède de même pour les autres sommets, en calculant le coût d'arrivée à leurs voisins comme étant la somme de leur coût propres et de la longueur de l'arête qui les sépare de leurs voisins. Le nouveau sommet marqué sera là aussi le sommet ayant le plus faible coût d'arrivée.

On procède ainsi jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de sommet à marquer. On aura donc calculé le coût d'arrivée à chaque sommet du réseau à partir du sommet initial. La sauvegarde en mémoire, pour chaque sommet marqué, de son voisin d'origine permet de remonter de n'importe quel sommet au sommet initial, et ainsi d'avoir le plus court chemin dans le graphe.

Cet algorithme peut être vu comme une propagation d'un front de distances (ou de coûts en général), à partir d'une source (le sommet initial x_0), à travers l'ensemble du réseau.

Pour plus de précision, nous allons décrire l'algorithme de manière plus formelle : à chaque sommet x_i , on associe trois éléments $[marq(x_i), pred(x_i), cost(x_i)]$, où :

 $- \max(x_i)$ est un marqueur booléen qui vaut 0 ou 1.

- pred (x_i) est le sommet précédant x_i sur le plus court chemin de l'origine à x_i .

Il sert à reconstruire le chemin le plus court.

 $- \cot(x_i)$ est le coût ou la distance du plus court chemin de l'origine à x_i . Voici donc, de manière très schématique, l'algorithme de Dijkstra :

Algorithme 1 Algorithme de Dijkstra-Moore (1959)

- 1. Initialisation : origine [1, 0, 0]; autres sommets $[0, 0, \infty]$.
- 2. $\mathcal{X} = ensemble \ des \ sommets \ non \ marqués;$ - $Si \ \mathcal{X} = \emptyset, \ FIN.$ - $Sinon, \ soit \ x_k \ le \ sommet \ tel \ que \ cost(x_k) = \min_{x \in \mathcal{X}} cost(x) :$ Marquer $le \ sommet \ x_k : \ marq(x_k) = 1.$ Pour chaque sommet $y \ voisin \ de \ x_k : si \ cost(y) > cost(x_k) + l(\{x_k, y\}), \ alors$ - $cost(y) := cost(x_k) + l(\{x_k, y\})$ - $pred(y) := x_k$

3. Aller en 2.

L'article originel de Dijkstra (Dijkstra, 1959) a bien été cité plus de 1 000 fois ! Il a été appliqué à des domaines aussi variés que la conception de circuits intégrés, le traitement de l'image, le transport, la distribution d'eau, pour ne citer que ceux-ci. Bien d'autres algorithmes abondent dans la littérature. Nous citons tout particulièrement l'algorithme de Bellman-Ford¹ qui permet de calculer le plus court chemin dans le cas où la fonction de coût l prend des signes différents (par exemple pour modéliser des coûts et des profits), ainsi que l'algorithme matriciel de Floyd-Warshall, qui permet de calculer les distances entre tous les couples de sommets dans un graphe. Une excellente introduction à la théorie des graphes, ainsi qu'un exposé plus détaillé de ces algorithmes, se trouvent dans le cours de Pierre Lopez².

5.1.2.2 Plus court chemin sur une grille régulière

Les mathématiques prouvent toute leur puissance lorsqu'elles sont appliquées à la résolution de problèmes pratiques, rencontrés dans la vie réelle. Cela passe souvent par une discrétisation de l'espace et du temps, indispensable quand on veut résoudre un problème en utilisant le potentiel de calcul des ordinateurs. Pour discrétiser l'espace, on utilise souvent des grilles régulières, c'est-à-dire des points espacés de pas fixes, reliés par des arêtes horizontales ou verticales. Une telle grille peut donc être vue comme un graphe, dont les sommets et les arêtes suivent une configuration bien régulière (cf figure 5.2).

Pour calculer le plus court chemin dans l'espace, ou les lignes géodésiques, on peut donc discrétiser l'espace à l'aide d'une grille régulière et appliquer directement l'algorithme de Dijkstra (cf. figure 5.2**a**), ou tout autre algorithme issu de la théorie des graphes. L'utilisation de ce type d'algorithmes pose cependant un problème.

¹Voir sur le site internet : www.nist.gov/dads.

²Téléchargeable sur son site internet : www.laas.fr/~lopez



 $F\mathrm{IG.}~5.2$: Plus court chemin sur une grille régulière.

a. Plusieurs solutions sont possibles avec l'algorithme de Dijkstra, avec une longueur minimale de 8. b. L'algorithme de Sethian permet de retrouver le chemin le plus court, avec une longueur de 4√2. On suppose ici que toutes les arêtes ont une longueur de 1.

Premièrement, comme le montre la figure 5.2, le chemin le plus court ne sera pas forcément celui que l'on attendrait, la solution à ce problème n'étant pas unique. De plus, ce genre d'algorithme n'est pas consistant, c'est-à-dire que les solutions trouvées ne convergent pas forcément vers la vraie solution pour des grilles de plus en plus fines, ce qui est pourtant la moindre des exigences quand on fait du calcul numérique.

Méthode de Sethian (1996) Afin de calculer les distances et les géodésiques sur une grille, l'idée de Sethian était de décrire de manière analytique les équations qui relient le temps et la position, et de discrétiser ces équations avant de les insérer dans un algorithme de propagation de type Dijkstra, utilisant lui aussi le fameux principe de causalité, ainsi qu'une astuce algorithmique qui permet à l'algorithme d'être extrêmement rapide. Tout d'abord, reprenons l'équation du mouvement (§ 5.1.1) :

$$\mathrm{d}t = \frac{1}{v}\mathrm{d}x.\tag{5.5}$$

En considérant que le temps d'arrivée en un point x, en partant d'un point de départ x_0 , est une fonction u de la coordonnée locale (t = u(x)), l'équation précédente se réécrit :

$$v\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}x} = 1. \tag{5.6}$$

En dimensions multiples, le gradient de la fonction u est aussi inversement proportionnel à la vitesse de propagation :

$$|\nabla u| = \frac{1}{v}.\tag{5.7}$$

Cette équation, connue sous le nom d'équation iconale (du grec *eikon* qui signifie petite image), est notamment utilisée dans le domaine de l'optique géométrique où elle sert à décrire la trajectoire de la lumière qui est toujours une courbe brachistochrone! L'équation iconale, dans le cas des géodésiques, peut aussi être retrouvée dans un cadre plus général grâce à des résultats de calcul variationnel. En effet, si l'on note \mathbf{x}_0 le point de départ, la fonction u représente la longueur du chemin minimum qui relie \mathbf{x}_0 à tout point \mathbf{x} :

$$u(\mathbf{x}) = \min_{\gamma \in \Gamma_{\mathbf{x}_0 \mathbf{x}}} \int f(\gamma(s)) \mathrm{d}s, \qquad (5.8)$$

où $f = \frac{1}{v}$. La fonction *u* réalisant le minimum de cette intégrale satisfait l'équation iconale (5.7). Une ébauche de démonstration, dans un cadre plus général, est proposée en annexe B.

La fonction u est donc solution d'une équation aux dérivées partielles (EDP), à laquelle il faut ajouter des conditions aux limites. Dans notre cas, la fonction est nulle à l'origine, c'est-à-dire au point \mathbf{x}_0 de départ de la propagation :

$$\begin{cases} |\nabla u| = \frac{1}{v} \\ u(\mathbf{x}_0) = 0. \end{cases}$$
(5.9)

D'autre part, on peut démontrer que les lignes géodésiques sont perpendiculaires aux lignes de front de u, et parallèles à son gradient. Autrement dit, si γ est une géodésique passant par \mathbf{x}_0 , alors pour tout s tel que $\gamma(s) = \mathbf{x}$, on a :

$$\gamma'(s) \propto \nabla u(\mathbf{x}).$$
 (5.10)

Ainsi, le calcul de la fonction u en tout point de l'espace permet de reconstruire toutes les géodésiques entre le point de départ \mathbf{x}_0 et tout point \mathbf{x} , en remontant les lignes de gradient de u de \mathbf{x} vers \mathbf{x}_0 . La figure 5.3 montre la construction de géodésiques dans un milieu séparé en deux parties où la propagation ne se fait pas à la même vitesse. On peut remarquer que les contours de la fonction u amorcent un changement d'orientation bien avant la frontière entre les deux milieux, cela indique que les géodésiques démarrant dans cette zone « préféreront » faire un détour par le deuxième milieu (où la propagation est plus rapide).

Discrétisation de l'équation iconale En 3 dimensions, soit une grille régulière de pas h discrétisant l'espace (figure 5.4), la fonction u discrète prend alors ses valeurs aux nœuds de la grille :

$$u_{ijk} = u(h.i, h.j, h.k), \ i, j, k \in \mathbb{N}.$$
 (5.11)

Il existe plusieurs façons de discrétiser l'équation iconale (5.7) sur les nœuds de la grille. Une manière de le faire, permettant d'obtenir une solution dite *de viscosité* a été proposée par Sethian (2002). Elle permet de discrétiser le gradient de u tout en tenant compte de la causalité :

$$\begin{bmatrix} \max(D_{ijk}^{-x}u, 0)^2 + \min(D_{ijk}^{+x}u, 0)^2 \\ + \max(D_{ijk}^{-y}u, 0)^2 + \min(D_{ijk}^{+y}u, 0)^2 \\ + \max(D_{ijk}^{-z}u, 0)^2 + \min(D_{ijk}^{+z}u, 0)^2 \end{bmatrix}^{1/2} = \frac{1}{v_{ijk}}$$
(5.12)



FIG. 5.3 : Schéma représentant la reconstruction des géodésiques à partir de la fonction distance u.

La vitesse de propagation dans la partie en gris clair est 5 fois moindre que dans la partie

foncée. Les contours en blanc représentent les iso-valeurs de u, les flèches indiquent la direction donnée par $-\nabla u$, et les lignes en traits entrecoupés montrent quelques trajectoires géodésiques.

où v_{ijk} est la version discrète de v, et les termes de dérivation $D_{ijk}^{-x}u$ et $D_{ijk}^{+x}u$ sont définis par :

$$D_{ijk}^{-x}u = (u_{ijk} - u_{i^-jk})/h D_{ijk}^{+x}u = (u_{i^+jk} - u_{ijk})/h$$
(5.13)

où $i^{\pm} = i \pm 1$. On définit de la même manière $D_{ijk}^{\pm y}u$ et $D_{ijk}^{\pm z}u$. Bien entendu, d'autres schémas aux différences finies peuvent être imaginés. En particulier, on peut effectuer des développements à des ordres supérieurs pour augmenter la précision, au détriment de la rapidité de calcul en général! Le principe de causalité est, comme nous l'avons déjà signalé, pris en compte par ce schéma puisque le gradient en un point de la grille n'est calculé qu'en utilisant les valeurs des nœuds adjacents possédant une valeur inférieure de la fonction u.

Algorithme de cheminement rapide (« Fast Marching ») Le principe de l'algorithme de Sethian est de construire la fonction u de sa plus petite à sa plus grande valeur, selon un principe analogue à celui de Dijkstra. La procédure de mise à jour de la valeur de u en un point à partir de son voisinage se fait en résolvant l'équation (5.12). A chaque étape de l'algorithme, le nœud de la grille qui possède la plus petite valeur de u est « gelé » (u y prend une valeur définitive), de la même manière que, dans l'algorithme de Dijkstra, on considérait un point comme étant



FIG. 5.4: Discrétisation de l'espace par une grille régulière. Les nœuds du réseaux forment les centres des pixels en deux dimension (**a**) et des voxels en trois dimensions (**b**).

marqué lorsque la fonction de coût y prenait une valeur définitive. En outre, lors de la mise à jour de la fonction de coût, seul le voisinage immédiat des points préalablement marqués, formant ce qu'on appelle la *bande étroite*, est considéré (cf. figure 5.5). L'algorithme 2 présente de manière schématique l'algorithme de cheminement rapide. La procédure de mise à jour y consiste à résoudre l'équation iconale discrétisée (5.12).



FIG. 5.5 : Illustration da l'algorithme de cheminement rapide.

Lors de l'avancée du front, seuls les nœuds appartenant à la bande étroite sont concernés par la procédure de mise à jour. Les nœuds acceptés ont une valeur de coût d'arrivée définitive, et les nœuds éloignés n'ont pas encore été visités.

L'algorithme de cheminement rapide devient extrêmement efficace lorsque les points de la bande étroite sont stockés dans une structure de données de type « minheap » (ce qui pourrait être traduit par : tas de minima). Ce type de structure permet, en ordonnant les nœuds de la bande étroite de manière adéquate, de trouver très facilement le nœud de coût minimal. L'utilisation de cette structure de données modifie la complexité de l'algorithme de cheminement rapide en la faisant passer de $\log(n^2)$ à $n \log(n)$, où n est le nombre de nœuds de la grille. Pour une introduction à la structure de données en tas de minima, nous proposons au lecteur l'ouvrage de Sedgewick (1988).

Algorithme 2 Algorithme de « Fast Marching » de Sethian (1996)

Definitions : Soit PA (Points Acceptés) l'ensemble des nœuds dont la valeur de u est gelée. Soit BE l'ensemble des nœuds de la Bande Etroite, et soit PE (Points Eloignés) l'ensemble des nœuds non encore explorés. On notera #E le nombre de nœuds appartenant à un ensemble E.

Initialisation :
x₀ →PA , u(x₀) = 0 ; pour tout x ≠ x₀ : x →PE , u(x) = ∞ ; mise à jour de u au voisinage de x₀ ;
Tant que #BE ≠ 0 : soit x_m le voxel de BE ayant la plus petite valeur de u ; x_m →PA ; mise à jour de u au voisinage de x_m ;

Méthode de Tsitsiklis (1995) Une solution au problème de calcul de la trajectoire optimale a aussi été proposée par Tsitsiklis (1995). Le principe de l'algorithme est identique à celui de Sethian, à ceci près que la procédure de mise à jour est différente. Tsitsiklis démarre du problème d'optimisation suivant : trouver la trajectoire γ qui minimise le coût de parcours d'un point \mathbf{x}_0 à un point \mathbf{x} :

$$\gamma = \operatorname{argmin}_{\gamma \in \Gamma_{\mathbf{x}_0 \mathbf{x}}} \int f(\gamma(s)) \mathrm{d}s, \qquad (5.14)$$

où f est une fonction de coût. On reconnaît ici le problème de calcul variationnel (équation (5.8)) qui permet d'obtenir l'équation iconale. Tsitsiklis discrétise ensuite cette formule intégrale et utilise une approximation qui lui permet de l'inclure dans la procédure de mise à jour de l'algorithme de cheminement rapide.

Afin de mieux comprendre cet algorithme, nous allons le décrire en 2 dimensions. Supposons que l'on cherche à calculer la valeur de la fonction u en un point \mathbf{x} en utilisant sa valeur aux voisins \mathbf{x}_1 et \mathbf{x}_2 , c'est-à-dire que l'on cherche à *mettre à jour* la fonction u au point \mathbf{x} connaissant sa valeur en son voisinage immédiat. L'idée de Tsitsiklis est de considérer que le coût pour arriver jusqu'à \mathbf{x} est égal au coût du plus court chemin arrivant au simplexe³ [$\mathbf{x}_1 \mathbf{x}_2$], auquel on ajoute le coût du chemin restant qui relie [$\mathbf{x}_1 \mathbf{x}_2$] à \mathbf{x} :

$$\begin{cases}
 u(\mathbf{x}) = \min_{\alpha_i} \left\{ \sum \alpha_i u(\mathbf{x}_i) + f(\mathbf{x}) \cdot \|\mathbf{x} - \sum \alpha_i \mathbf{x}_i\| \right\} \\
 \sum \alpha_i = 1 \\
 \alpha_i \ge 0
\end{cases}$$
(5.15)

³Un simplexe en dimension n est en réalité un hypertétraèdre à n sommets. En dimension 2, ce serait un triangle, et en dimension 3 un tétraèdre. Il s'agit ici d'un abus de langage. En dimension 2, un simplexe sera pour nous un segment $[\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2]$, et en dimension 3 un triangle (convexe) $[\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2\mathbf{x}_3]$.

Le premier terme à minimiser dans l'équation (5.15) correspond à la première approximation de Tsitsiklis. Celle-ci consiste à dire que le coût d'arrivée au barycentre du simplexe (par rapport aux coefficients α_i) peut être approximé par une combinaison linéaire des coûts d'arrivées aux nœuds du simplexe :

$$u(\sum \alpha_i \mathbf{x}_i) \simeq \sum \alpha_i u(\mathbf{x}_i).$$
(5.16)

Le deuxième terme à minimiser dans la même équation correspond à une deuxième approximation : le coût de voyage, ou la valeur de l'intégrale définie dans (5.14), entre le barycentre du simplexe et le point d'arrivée **x** sont approximés par :

$$\int_{\sum \alpha_i \mathbf{x}_i \to \mathbf{x}} f(\gamma(s)) \mathrm{d}s \simeq f(\mathbf{x}) \cdot \|\mathbf{x} - \sum \alpha_i \mathbf{x}_i\|.$$
(5.17)

Si α^* est le paramètre optimal pour le problème (5.15) alors, d'après l'approximation de Tsitsiklis, le vecteur $\mathbf{x} - \sum \alpha_i^* \mathbf{x}_i$ approxime la direction *caractéristique* de u, autrement dit la direction des lignes géodésiques.

Le problème de minimisation sous contraintes (5.15) est résoluble de manière explicite, ce qui veut dire que la procédure de mise à jour durant le cheminement rapide (algorithme 3) demeure rapide. Ajoutons que, pour augmenter la précision de l'algorithme, les simplexes contenus dans le voisinage du point \mathbf{x} peuvent être considérés en 8-connexité (cf figure 5.6). Par ailleurs, Tsitsiklis a réussi à démontrer l'équivalence entre son écriture et celle de Sethian dans un cadre isotrope comme celui-ci (cf. § 5.1.4).



FIG. 5.6 : Représentation des simplexes en deux dimensions. **a** (resp. **b**) Chaque segment en tirets représente un simplexe de S_4 (resp. S_8). Ces simplexes sont au nombre de 4 (resp. 8) en 4-connexité (resp. 8-connexité).

5.1.3 Problème d'évolution : Méthode des ensembles de niveaux (« Level Sets Methods »)

Résoudre l'équation iconale, étant données des conditions aux bords (par exemple la fonction distance u est nulle en un point \mathbf{x}_0), est un problème statique, c'est-àdire qu'il ne dépend pas du temps. Ce problème peut être posé différemment en Algorithme 3 Procédure de mise à jour de Tsitsiklis (voir les notations de l'algorithme 2)

- Definitions : \mathbf{x} est un point de BE dont on cherche à mettre à jour la valeur de u.
- Boucle : pour tout $[\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2] \in S_8(\mathbf{x})$ (ou $[\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2\mathbf{x}_3] \in S_{48}(\mathbf{x})$ en 3D) :
 - trouver $\alpha = (\alpha_i)_i$ minimisant (5.15);
 - calculer $\tilde{u}(\mathbf{x}) = \sum \alpha_i u(\mathbf{x}_i) + f(\mathbf{x}) \cdot \|\mathbf{x} \sum \alpha_i \mathbf{x}_i\|;$
 - $-u(\mathbf{x}) = \min\{u(\mathbf{x}), \tilde{u}(\mathbf{x})\};$

introduisant une variable supplémentaire : le temps. Nous avons en effet évoqué l'évolution des fronts, ou lignes de niveau, de la fonction distance u; on peut donc naturellement associer à u, qui est une fonction de l'espace, une deuxième fonction Φ qui, cette fois-ci, dépend à la fois de l'espace et du temps, et qui représente les lignes de niveau de u:

$$\Phi(\mathbf{x}, t) = u(\mathbf{x}) - t. \tag{5.18}$$

La fonction Φ ainsi définie possède deux caractéristiques. Premièrement, elle prend les mêmes valeurs que u au temps t = 0. De plus, elle est égale à zéro, pour un temps $t = t^*$ le long des lignes de niveau de $u = t^*$. La définition (5.18), associée à l'équation iconale (5.7) satisfaite par u, implique une équation d'évolution pour Φ . En effet, on a d'après (5.18) :

$$\begin{aligned} \|\nabla\Phi\| &= \|\nabla u\| \\ \frac{\partial\Phi}{\partial t} &= -1 \\ &= -v\|\nabla u\|, \end{aligned}$$
(5.19)

l'équation d'évolution en découle tout naturellement :

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} + v \|\nabla \Phi\| = 0. \tag{5.20}$$

La résolution numérique de cette équation, à laquelle il faut ajouter les conditions initiales $\Phi(\mathbf{x}_0, t) = 0$, permet de retrouver la fonction u comme étant la valeur de Φ au temps zéro. C'est ce qu'on appelle la méthode des ensembles de niveaux (« Level Sets Method », proposée par Osher et Sethian (1988). Cette méthode présente deux avantages remarquables : premièrement, elle s'applique à des vitesses de propagation négatives. En effet, nous avons mentionné en section 5.1.2.1 que l'algorithme de Dijkstra n'était valable que pour des coûts positifs sur les arêtes du graphes, il en est de même pour les méthodes de cheminement rapide (qui s'inspirent directement de l'algorithme de Dijkstra). La méthode des ensembles de niveaux reste, elle, valable pour des vitesses négatives. Deuxièmement, cette méthode gère naturellement l'anisotropie du milieu puisqu'elle ne repose pas sur le fameux principe de causalité (cf. § 5.1.4).

En revanche, cette méthode possède un gros inconvénient : sa lenteur. La résolution numérique de l'équation (5.20) nécessite une discrétisation en temps et en espace, et la résolution du problème de manière itérative en temps, ce qui peut poser des problèmes à la fois de temps de calculs et de convergence.

5.1.4 Le cheminement rapide anisotrope

Le lecteur aura remarqué que, durant toute la partie sur la recherche de trajectoires optimales sur une grille, la vitesse de déplacement ne dépendait que de la position dans l'espace. Cette approche est dite *isotrope*, car la vitesse de propagation est indépendante de la direction. Nous avons vu que ce problème pouvait être résolu grâce aux algorithmes en une passe de Sethian ou de Tsitsiklis.

Bien entendu, un problème plus réaliste consisterait à considérer que la vitesse dépend également de la direction de parcours. Par exemple, sur le flanc d'une montagne, on avance plus vite dans la direction de la descente que dans la direction de la montée. Sur une autoroute, une voiture a plus de facilité à voyager le long de la route que perpendiculairement à celle-ci. De même, les molécules d'eau dans la substance blanche ont plus de facilité à diffuser le long des fibres que dans la direction perpendiculaire à celles-ci. Tous ces exemples nous amènent à considérer le problème de la recherche du plus court chemin dans un milieu anisotrope.

Le problème variationnel consiste alors à trouver la trajectoire minimisant l'intégrale (reformulation de l'équation (5.14)) :

$$J = \int f(\gamma(s), \gamma'(s)) \,\mathrm{d}s. \tag{5.21}$$

5.1.4.1 Problème de l'anisotropie

Le schéma numérique proposé par Sethian pour la résolution de l'équation iconale repose sur une hypothèse particulière : les lignes caractéristiques (c'est-à-dire les lignes indiquant les directions géodésiques) de la fonction u sont alignées avec le gradient de u. Cette hypothèse est vraie dans un cadre isotrope, mais est complètement fausse dans le cas anisotrope (cf figure 5.7).



FIG. 5.7: Directions des gradients et des caractéristiques en milieu anisotrope. Les directions de gradient sont indiquées en tirets et les caractéristiques en traits pleins.

Quant au schéma de Tsitsiklis, il repose sur le principe de causalité, qui se traduit ici par le fait que la fonction u optimisant le critère donné par l'équation (5.15) a une valeur plus grande que les u_i de la même équation (condition de Tsitsiklis) :

$$u \ge u_i, \forall i. \tag{5.22}$$

Autrement dit, seules les valeurs inférieures de la fonction distance influencent les valeurs suivantes lors de la propagation du front. On construit ainsi la fonction u de manière croissante, de la plus petite à la plus grande valeur. Cette propriété a été démontrée dans un cadre isotrope par Tsitsiklis (1995), mais n'est en général pas valable dans le cas anisotrope.

5.1.4.2 Solution «gourmande» de Sethian et Vladimirsky

Sethian et Vladimirsky (2001) ont proposé une solution au problème du cheminement rapide anisotrope, grâce à un algorithme en une passe, mais néanmoins assez gourmand en calculs. L'idée principale consiste à identifier une plage de possibilités pour l'anisotropie, et à contrôler l'épaisseur de la bande étroite en fonction de cette plage. Supposons que l'on cherche à résoudre une équation iconale du type :

$$v(\mathbf{x}, \nabla u) \cdot \|\nabla u\| = 1, \tag{5.23}$$

où v, la vitesse de propagation du front, ne dépend pas que de la position mais aussi de la direction normale au front. Sethian et Vladimirsky ont alors démontré que si on arrive à borner la vitesse de propagation v par deux bornes positives v_m et v_M

$$0 < v_m \le v \le v_M < \infty, \tag{5.24}$$

alors l'angle β entre les lignes caractéristiques de u (les géodésiques) et les lignes de gradient de u est borné par le rapport d'anisotropie :

$$\cos(\beta) \ge h \frac{v_m}{v_M},\tag{5.25}$$

où h est le pas de discrétisation de la grille. Partant de ce principe, Sethian et Vladimirsky montrent aussi que, pour un point donné \mathbf{x} de la grille, le point le plus proche $\mathbf{\bar{x}}$ sur les lignes caractéristiques ayant la plus petite valeur de u est situé à une distance que l'on peut majorer :

$$\|\mathbf{x} - \bar{\mathbf{x}}\| \le h \frac{v_M}{v_m}.\tag{5.26}$$

L'idée est donc, étant donnée une procédure de mise à jour adéquate, d'inclure dans le voisinage du point \mathbf{x}_m lors de la mise à jour de l'algorithme 2, tous les points qui sont à une distance inférieure à hv_M/v_m de \mathbf{x}_m . On voit bien que la bande étroite le devient ici de moins en moins, surtout pour des grandes valeurs d'anisotropie. Ajoutons que Sethian et Vladimirsky proposent comme procédure de mise à jour celle de Tsitsiklis généralisée au cas anisotrope, comme le fait Qingfen (cf § 5.1.4.3). Enfin, la complexité de l'algorithme passe de $O(n \log n)$ à $O((v_M/v_m)^2 n \log n)$ où nest le nombre de nœuds de la grille.

5.1.4.3 Solution approximée de Qingfen

Dans sa thèse, traitant du problème de l'amélioration d'images d'angiographie 3D, Qingfen (2003) propose une version anisotrope du cheminement rapide inspirée des travaux de Tsitsiklis (Tsitsiklis, 1995). L'idée de Qingfen est que l'utilisation des simplexes dans la procédure de mise à jour de l'algorithme de cheminement rapide permet de répondre au problème anisotrope, à condition de travailler en connexité maximale (8-connexité en 2 dimensions et 26-connexité en 3 dimensions). L'avantage des méthodes de ce type est que l'on travaille sur une représentation continue de la grille discrète, en recherchant le barycentre optimal au sein de chaque simplexe.

Dans le cadre anisotrope, Qingfen utilise encore une fois la formulation variationnelle, cette fois-ci anisotrope (équation (5.21)), pour calculer la fonction de coût en un point \mathbf{x} en fonction des nœuds d'un simplexe voisin $[\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2\mathbf{x}_3]$ de la manière suivante :

$$\begin{cases}
 u(\mathbf{x}) = \min_{\alpha_i} \left\{ \sum \alpha_i u(\mathbf{x}_i) \right\} + \left\{ f(\mathbf{x}, \hat{\mathbf{y}}) \cdot \|\mathbf{y}\| \right\} \\
 \sum \alpha_i = 1 \\
 \alpha_i \ge 0
\end{cases}$$
(5.27)

où $\mathbf{y} = \mathbf{x} - \sum \alpha_i \mathbf{x}_i$ est le vecteur qui pointe du simplexe dans la direction du point \mathbf{x} , et $\hat{\mathbf{y}}$ en est la version normée à 1. Ici, le premier terme de la fonction à minimiser est une approximation similaire à celle de Tsitsiklis, tandis que le second terme approxime l'intégrale anisotrope :

$$\int_{\sum \alpha_i \mathbf{x}_i \to \mathbf{x}} f(\gamma(s), \gamma'(s)) \mathrm{d}s \sim f(\mathbf{x}, \hat{\mathbf{y}}) \cdot \|\mathbf{y}\|.$$
(5.28)

La résolution du problème d'optimisation sous contraintes (5.27) est plus ardue que dans le cas isotrope, et peut parfois nécessiter le recours à une descente de gradient ou tout autre algorithme itératif. Cela peut beaucoup ralentir le cheminement rapide, qui nécessite de résoudre ce problème à chaque procédure de mise à jour. De plus, Qingfen n'a pas démontré que, pour son approximation, la condition de Tsitsiklis est vérifiée (construction de la fonction u dans un ordre de valeurs croissant).

Cependant, nous avons démontré que, dans un cadre elliptique, non seulement cette condition est vérifiée (pour un choix judicieux des simplexes voisins), mais en plus, qu'il existe une solution explicite au problème, comme nous le verrons ci-après (§ 5.1.4.4).

5.1.4.4 Cheminement rapide anisotrope dans un milieu elliptique

Formulation du problème On définit un milieu comme étant *elliptique* lorsque l'on se donne une métrique dans l'espace \mathbb{R}^3 définie par une matrice symétrique définie positive **M**. Un élément de longueur d*l* dans un tel espace est défini par la relation suivante :

$$dl = \sqrt{d\mathbf{x}^T \mathbf{M} d\mathbf{x}},\tag{5.29}$$

où d
x est un vecteur de déplacement. La longueur d'une courb
e $\gamma,$ dont on rappelle l'expression

$$l(\gamma) = \int_{\gamma} \mathrm{d}l$$

se récrit dans un tel espace de la manière suivante :

$$J = \int \sqrt{\gamma'(s)^{\mathsf{T}} \mathbf{M}(\gamma(s)) \gamma'(s)} \mathrm{d}s.$$
(5.30)

Dans ce cas, l'équation iconale satisfaite par la fonction distance u prend la forme générale suivante⁴(voir la démonstration en annexe B) :

$$\nabla u^{\mathsf{T}} \mathbf{M}^{-1} \nabla u = 1. \tag{5.31}$$

Etudions maintenant, dans ce cas particulier, la solution approchée de Qingfen pour l'algorithme de cheminement rapide. La fonction f dans l'équation (5.27) a ici pour expression :

$$f(\mathbf{x}, \hat{\mathbf{y}}) = \sqrt{\hat{\mathbf{y}}^{\mathsf{T}} \mathbf{M}(\mathbf{x}) \hat{\mathbf{y}}},$$
(5.32)

ce qui signifie que le problème d'optimisation peut s'écrire de la manière suivante :

$$\begin{cases} u(\mathbf{x}) = \min_{\alpha} \sum \alpha_{i} u(\mathbf{x}_{i}) + \sqrt{\mathbf{y}^{\mathsf{T}} \mathbf{M} \mathbf{y}} \\ \sum \alpha_{i} = 1 \\ \alpha_{i} \geq 0. \end{cases}$$
(5.33)

Nous avons démontré que, pour un choix judicieux du voisinage d'un point sur la grille, la condition de Tsitsiklis est vérifiée (cf. annexe D), ce qui signifie que l'on peut utiliser l'algorithme de cheminement rapide dans ce cas-là. Il reste à savoir si le problème d'optimisation possède une solution analytique explicite, on aura ainsi la possibilité de calculer la fonction u de manière extrêmement rapide.

Ici, la fonction à optimiser est dérivable et convexe, de même que l'espace des contraintes. Il existe donc une solution analytique explicite au problème, que l'on retrouve en annulant le gradient et en projetant le résultat sur l'espace des contraintes. La solution exacte est détaillée en annexe D, mais il est important de signaler ici que, dans le cas elliptique, on peut résoudre le problème de manière analytique explicite. Le « *fast marching* » garde alors toute sa rapidité.

Construction des simplexes en 3D Nous rappelons (cf. note 3) que nous désignons abusivement par simplexe, un triangle. Étant donné un sommet \mathbf{x} de notre maillage où l'on veut calculer la fonction de coût, le voisinage de \mathbf{x} permet de définir un grand nombre de simplexes. Nous choisirons la configuration suivante : soit $S_{48}(\mathbf{x})$ l'ensemble des triangles $[\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2\mathbf{x}_3]$ dont les sommets sont des voisins de \mathbf{x} en 26-connexité (cf. figure 5.8), et tels que :

- \mathbf{x}_1 est un 6-voisin de \mathbf{x} , c'est-à-dire que $\|\mathbf{x} \mathbf{x}_1\| = h$ (où h est la taille de la grille). Pour tout \mathbf{x} , il existe 6 possibilités pour le choix de \mathbf{x}_1 .
- \mathbf{x}_2 est un 18-voisin strict de \mathbf{x} , c'est-à-dire que $\|\mathbf{x} \mathbf{x}_2\| = \sqrt{2}h$. On choisit également \mathbf{x}_2 tel que $\mathbf{x}_1 \cdot \mathbf{x}_2 = h$. Pour chaque choix de \mathbf{x}_1 , il existe 4 possibilités pour le choix de \mathbf{x}_2 .

$$|\nabla u| = \alpha.$$

On retrouve la forme déjà donnée par l'équation (5.7) avec $\alpha = \frac{1}{n}$.

⁴Dans un milieu isotrope, où la matrice **M** est proportionnelle à la matrice identité ($\mathbf{M} = \alpha \mathbf{I}$), l'équation iconale générale devient

- enfin, \mathbf{x}_3 est un 26-voisin strict de \mathbf{x} , autrement dit $\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_3\| = \sqrt{3}.h$. On choisit \mathbf{x}_3 tel que $\mathbf{x}_1 \cdot \mathbf{x}_3 = h$ et $\mathbf{x}_2 \cdot \mathbf{x}_3 = 2h$. Pour chaque choix de \mathbf{x}_2 il existe 2 possibilités pour le choix de \mathbf{x}_3 .

Avec cette construction, l'ensemble $S_{48}(\mathbf{x})$ est formé de $6 \times 4 \times 2 = 48$ simplexes. La figure 5.8 montre la répartition des simplexes autour de \mathbf{x} . On rajoute que, si l'on note $\mathbf{e}_i = \mathbf{x}_i - \mathbf{x}$, les vecteurs \mathbf{e}_i ont la propriété remarquable suivante :

$$e_i^k \cdot e_j^k \ge 0, \forall i, j, k \in \{1, 2, 3\}, \tag{5.34}$$

où e_i^k est la kème coordonnées du vecteur \mathbf{e}_i . Nous montrons en annexe D que, grâce à cette propriété, la condition de Tsitsiklis est vérifiée. La construction de la fonction distance est alors possible par l'algorithme de cheminement rapide.



FIG. 5.8 : Configurations des simplexes en 3D et 26-connexité.
 a. Positionnement des 48 simplexes autour du centre.
 b. Représentation du coût de parcours entre le centre de gravité du simplexe et la cible.

Construction des géodésiques Les trajectoires géodésiques, dans un milieu elliptique, ont comme propriété remarquable d'être alignées avec le gradient de la fonction distance mais, cette fois-ci (contrairement au cas isotrope), le gradient est pris par rapport à l'inverse de la métrique (voir la démonstration en annexe B). En d'autre termes, si γ est une géodésique passant par le point de référence \mathbf{x}_0 , et s l'abscisse curviligne telle que $\gamma(s) = \mathbf{x}$, alors :

$$\gamma'(s) \propto \mathbf{M}^{-1} \nabla u(\mathbf{x}). \tag{5.35}$$

Grâce à cette équation, une simple descente de gradient dans la direction donnée par $\mathbf{M}^{-1}\nabla u(\mathbf{x})$ permet de remonter, de n'importe quel point de l'espace, vers le point source \mathbf{x}_0 en suivant la courbe géodésique.

5.2 Application du calcul de géodésiques à la tractographie

5.2.1 État de l'art

L'idée d'introduire le concept de plus court chemin pour reconstruire les fibres de la matière blanche est toute récente. A notre connaissance, trois équipes se sont penchées sur la question :

Tractographie par cheminement rapide de Parker et al. Tout d'abord, Parker et al. (2002) ont introduit se qu'ils appellent « Fast Marching Tractography » (FMT), ou « tractographie par cheminement rapide », pour le calcul des faisceaux de la matière blanche en utilisant les données d'IRM de diffusion. On ne parle alors pas encore de géodésiques dans un espace métrique. La méthode proposée par les auteurs repose sur une écriture isotrope de l'équation iconale :

$$|\nabla u| = \frac{1}{v},\tag{5.36}$$

où la vitesse de propagation v dépend de la direction \mathbf{n} perpendiculaire au front.

Parker et al. proposent deux versions pour la fonction $v(\mathbf{x})$, que l'on notera v_1 et v_2 , définies par :

$$v_{1}(\mathbf{x}) = \{1 - \min\{|\mathbf{e}_{1}(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{x})|; |\mathbf{e}_{1}(\mathbf{x}') \cdot \mathbf{n}(\mathbf{x})|; |\mathbf{e}_{1}(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{e}_{1}(\mathbf{x}')|\}\}^{-1}$$

$$v_{2}(\mathbf{x}) = \min\{v_{2}(\mathbf{x}'); |\mathbf{e}_{1}(\mathbf{x}') \cdot \mathbf{n}(\mathbf{x})|\}$$
(5.37)

où \mathbf{e}_1 est le vecteur propre principal du tenseur de diffusion, et \mathbf{x}' le voxel voisin de \mathbf{x} dont la valeur de u est définitive (c'est-à-dire inclus dans l'ensemble PA, avec les notations de l'algorithme 2) et pour lequel le vecteur $\mathbf{x} - \mathbf{x}'$ est le plus aligné avec \mathbf{n} (($\mathbf{x} - \mathbf{x}'$) · \mathbf{n} maximal).

La fonction v_2 a la particularité de prendre en compte la valeur en \mathbf{x}' , c'est-àdire de contenir une sorte de mémoire qui permet de construire des trajectoires plus douces. Enfin, pour mettre à jour la fonction distance, Parker et al. utilisent une version approximée de l'équation iconale isotrope :

$$u(\mathbf{x}) = u(\mathbf{x}') + \frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}'\|}{v(\mathbf{x})}.$$
(5.38)

Enfin, pour reconstruire les faisceaux, ils utilisent une descente de gradient dans la direction données par ∇u .

Evidemment, cette méthode présente plusieurs faiblesses : la définition de la vitesse de propagation de front est complètement heuristique, une approximation grossière est utilisée pour l'équation iconale, et il n'est absolument pas tenu compte de l'anisotropie.

Tractographie par la méthode des ensembles de niveaux O'Donnell et al. (2002) ont été les premiers à introduire la notion d'espace riemannien, dont la métrique est définie grâce au tenseur de diffusion. L'idée est simple : si l'on se

donne comme métrique l'inverse du tenseur de diffusion ($\mathbf{M} = \mathbf{D}^{-1}$), alors deux points seront d'autant plus proches que la diffusion de l'eau est importante entre les deux. De plus, la donnée d'une métrique permet de calculer des quantités telles que les lignes géodésiques et les distances géodésiques entre deux points du cerveau.

Pour calculer les géodésiques, O'Donnell et al. choisissent un schéma du type « ensembles de niveaux », c'est-à-dire qu'ils définissent une fonction Φ vérifiant l'équation d'évolution :

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} + v \|\nabla \Phi\| = 0, \qquad (5.39)$$

où v, la vitesse de propagation, est définie en plusieurs étapes :

- 1. Soit $\mathbf{n} = \frac{\nabla \Phi}{\|\nabla \Phi\|}$ le vecteur normal aux lignes de niveaux de Φ .
- 2. Trouver deux vecteurs linéairement indépendants $\mathbf{t_1}$ et $\mathbf{t_2}$ perpendiculaires à \mathbf{n} .
- 3. Soit $\mathbf{w} = (\mathbf{Mt_1}) \times (\mathbf{Mt_2})$.

4. Soit
$$\mathbf{\tilde{n}} = \frac{\mathbf{w}}{\sqrt{\mathbf{w}^{\mathsf{T}} \mathbf{M} \mathbf{w}}}$$

5. Enfin, v est définie par : $v = \|\mathbf{\tilde{n}}^{\mathsf{T}}\mathbf{n}\|$

Ici encore, la définition de la fonction v est dépendante de la normale au front **n**, vecteur qui n'est pas évident à calculer numériquement mais, surtout, O'Donnell et al. utilisent les Ensembles de Niveaux, c'est-à-dire un algorithme itératif assez lent en comparaison avec le cheminement rapide. Enfin, l'algorithme n'est pas utilisé pour reconstruire les géodésiques, mais uniquement pour calculer des distances géodésiques entre des points du cerveau.

Tractographie par Ensembles de Niveaux, revisitée Récemment, Lenglet et al. (2004) ont proposé une méthode inspirée de celle d'O'Donnell et al. où ils utilisent un schéma de discrétisation de l'équation iconale inspiré de celui de Sethian. Les auteurs écrivent une équation d'évolution :

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} + v \|\nabla \Phi\| = 0, \tag{5.40}$$

où la norme du gradient $\|\nabla \Phi\|$ est approximée de la manière suivante⁵ :

$$\begin{split} \|\nabla\Phi\|^2 &= M^{11} \left(\max(D^{-x}\Phi,0)^2 + \min(D^{+x}\Phi,0)^2 \right) + \\ & M^{22} \left(\max(D^{-y}\Phi,0)^2 + \min(D^{+y}\Phi,0)^2 \right) + \\ & M^{33} \left(\max(D^{-z}\Phi,0)^2 + \min(D^{+z}\Phi,0)^2 \right) + \\ & 2M^{12} \left(\max(D^{-x}\Phi,0)^2 + \min(D^{+x}\Phi,0)^2 \right) \left(\max(D^{-y}\Phi,0)^2 + \min(D^{+y}\Phi,0)^2 \right) + \\ & 2M^{13} \left(\max(D^{-x}\Phi,0)^2 + \min(D^{+x}\Phi,0)^2 \right) \left(\max(D^{-z}\Phi,0)^2 + \min(D^{+z}\Phi,0)^2 \right) + \\ & 2M^{23} \left(\max(D^{-y}\Phi,0)^2 + \min(D^{+y}\Phi,0)^2 \right) \left(\max(D^{-z}\Phi,0)^2 + \min(D^{+z}\Phi,0)^2 \right) + \\ & (5.41) \end{split}$$

où M^{ij} est l'élément de la i-ème ligne et j-ème colonne de \mathbf{M}^{-1} .

Encore une fois, l'algorithme utilisé par Lenglet et al. est un algorithme de type « ensembles de niveaux », donc particulièrement gourmand en temps de calculs. De

⁵En considérant une métrique proportionnelle à l'identité, on retombe sur le schéma isotrope proposé par Sethian et donné par l'équation (5.12).

plus, le schéma de discrétisation n'est pas adapté pour le cheminement rapide.

En conclusion, les trois approches que nous venons de citer utilisent soit un algorithme de cheminement rapide, mais de manière inadaptée pour un cadre anisotrope (méthode de Parker et al.), soit un algorithme de type « ensemble de niveaux », gourmand en calculs et inadapté pour calculer des lignes géodésiques pour un ensemble important de positions dans l'espace (méthodes de O'donnell et al. et de Lenglet et al.). Nous proposons d'adapter l'algorithme de Qingfen au cas elliptique, ce qui nous permettra de reconstruire des géodésiques dans un espace anisotrope, tout en utilisant une méthode de cheminement rapide, pour gagner à la fois en précision et en vitesse de calcul.

5.2.2 Tractographie par géodésiques

Dans la suite de ce chapitre, nous formulons le problème de la tractographie en termes de recherches de géodésiques dans un espace muni d'une métrique, et proposons un algorithme pour reconstruire ces géodésiques de manière pratique. Bien entendu, tout ce que nous exposerons s'appuie sur les éléments précédemment évoqués.

5.2.2.1 Formulation du problème

Objectifs Soit $\mathcal{R} = \{R_i\}_{i=1}^N$ un ensemble de régions du cerveau, c'est-à-dire, en pratique, que chacune des régions est composée d'un ou plusieurs voxels, voisins ou non. Nous cherchons à répondre à deux questions :

- Quelle sont les paires de régions qui sont connectées anatomiquement (via des fibres de la substance blanche)?
- Quelle est la trajectoire des faisceaux qui connectent ces paires de régions?

Pour répondre à la deuxième question, nous allons formuler des hypothèses qui nous permettront de construire la trajectoire de faisceaux *probables* entre chaque paire de régions. La première question est plus délicate. Nous allons néanmoins tenter d'y apporter quelques éléments de réponse au fil du manuscrit.

Hypothèses Tout d'abord, nous ferons les deux hypothèses suivantes :

- les fibres de la substance blanche sont des géodésiques par rapport à une métrique;
- la métrique adaptée à la géométrie de la substance blanche est égale à l'inverse du tenseur de diffusion de l'eau.

A priori, la première hypothèse n'est pas trop restrictive. Pour qu'elle soit vraie, il suffit de trouver la *bonne* métrique, encore faut-il que la métrique en question soit la même pour tous les types de fibres de la substance blanche.

La deuxième hypothèse est un peu plus délicate à vérifier. L'inverse du tenseur de diffusion paraît être un candidat assez naturel pour le choix de la métrique, on peut d'ailleurs s'en convaincre de différentes manières. Le plus simple est de se l'expliquer de façon intuitive : la diffusion de l'eau est plus élevée le long des fibres que perpendiculairement à celles-ci. En inversant le tenseur, les valeurs propres les plus grandes du tenseur se retrouvent être les plus petites du tenseur inverse, et la direction de plus courte distance est parallèle aux fibres. On peut aussi invoquer des raisons purement mathématiques, comme le font O'Donnell et al. (2002) ou Lenglet et al. (2004), en affirmant que l'inverse du tenseur définit une métrique dans un espace riemannien, laquelle induit un opérateur de Laplace-Beltrami (généralisation du laplacien pour un espace riemannien) qui se retrouve dans l'équation de diffusion de l'eau. La métrique définie par l'inverse du tenseur de diffusion n'est pas forcément adaptée à toutes les situations.

Pour s'en convaincre, prenons un exemple simple. Soit une configuration telle que décrite par la figure (5.9), où l'on cherche le plus court chemin entre un point **A** et un point **B**. Supposons qu'il existe un faisceau de fibres circulaire qui relie **A** et **B**, de rayon r, et que les tenseurs de diffusion de l'eau au sein de ce faisceau soient tangents au faisceau en tous points et de même moyenne (de même trace). Enfin, supposons que le reste de l'espace soit isotrope et de même diffusion moyenne. Si on considère la métrique $\mathbf{M} = \mathbf{D}^{-1}$, la distance entre **A** et **B** à travers le faisceau circulaire \mathcal{C} est égale à :

$$\int_{\mathcal{C}} \sqrt{\mathrm{d}\mathbf{x}^T \mathbf{D}^{-1} \mathrm{d}\mathbf{x}} = \frac{\pi r}{\sqrt{\lambda_1}},\tag{5.42}$$

où λ_1 est la plus forte valeur propre de **D**. Par ailleurs, la distance entre **A** et **B** en ligne droite est égale à $2R \cdot \text{trace}(\mathbf{D})/3$. Donc, pour que la géodésique entre ces deux points passe vraiment par C, c'est-à-dire pour qu'elle suive la trajectoire des fibres, il faut au minimum que :

$$\frac{\pi r}{\sqrt{\lambda_1}} \le 2r \cdot \text{trace}(\mathbf{D})/3,\tag{5.43}$$

c'est-à-dire que $\lambda_1 \geq \pi^2/4 \cdot \text{trace}(\mathbf{D})^2$. Bien entendu, même si cette condition est vérifiée, on peut toujours supposer l'existence d'un chemin de moindre énergie qui serait plus court que la trajectoire passant par \mathcal{C} et qui serait intermédiaire entre la ligne droite et le cercle. Ce problème est crucial, car il détermine la faiblesse de l'approche géodésique par rapport à l'approche par suivi de vecteur. Une manière d'y répondre est d'augmenter artificiellement l'anisotropie du tenseur de diffusion, de manière à privilégier le plus possible les chemins parallèles aux tenseurs (cf. § 6.1.2).



FIG. 5.9 : Comparaison entre une ligne droite et une ligne géodésique.



FIG. 5.10 : Illustration de la construction de géodésique à partir du point selle.
a. Diagramme de Voronoï. b. Courbes de niveaux de la fonction u, les flèches désignent les directions de la double rétro-propagation. c. Vue en 3D de la fonction en u.

5.2.2.2 Construction de la fonction distance

La reconstruction pratique des géodésiques passe par le calcul de la fonction distance. Soit donc \mathcal{R} une région de référence, nous cherchons à reconstruire toutes les géodésiques qui relient les régions $\{\mathcal{R}_i\}$ à \mathcal{R} . Pour cela, supposons tout d'abord que la région \mathcal{R} est constituée d'un seul voxel \mathbf{x}_0 . La longueur d'un chemin minimal γ reliant \mathbf{x}_0 à n'importe quel autre point \mathbf{x} par rapport à la métrique \mathbf{D}^{-1} est définie par :

$$u(\mathbf{x}) = l(\gamma) = \int_0^1 \sqrt{\gamma'(s)^{\mathsf{T}} \mathbf{D}^{-1} \gamma'(s)} \mathrm{d}s.$$
 (5.44)

Le calcul numérique de la fonction u peut donc être effectué grâce à l'algorithme de cheminement rapide anisotrope exposé précédemment, appliqué au cas d'une géométrie elliptique. Le cas où le point de départ n'est pas seulement un voxel mais une région \mathcal{R} n'est pas beaucoup plus compliqué, il suffit d'initialiser l'algorithme 2 en incluant tous les voxels de \mathcal{R} dans l'ensemble des points acceptés en leur attribuant la valeur u = 0. Ainsi, la distance entre un point \mathbf{x} et la région \mathcal{R} sera construite naturellement comme étant la distance la plus courte entre \mathbf{x} et tout point de \mathcal{R} .

5.2.2.3 Construction de géodésiques avec deux points sources : detection du point selle

Lorsque l'on désire connecter deux régions \mathcal{R}_1 et \mathcal{R}_2 par une géodésique, on peut soit calculer la fonction distance relative à \mathcal{R}_1 (notons la u_1) puis construire la géodésique en partant de \mathcal{R}_2 , soit calculer u_2 et reconstruire la géodésique en partant de \mathcal{R}_1 . Les deux méthodes ne donnent pas exactement la même ligne géodésique, comme on le verra en simulations dans la section 6.1. Cela est dû aux erreurs d'approximation qui augmentent au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la source. Pour réduire cette ambiguïté, il existe une méthode permettant de construire une ligne géodésique unique reliant les deux régions, en effectuant une propagation de front simultanée partant des deux régions. Cette méthode permet de construire la fonction distance u réalisant le minimum des deux fonctions u_1 et u_2 :

$$u = \min\{u_1, u_2\}.$$
 (5.45)

La géodésique passe alors par le point « selle » de la fonction u, définit comme le point de rencontre des deux fronts. On peut donc reconstruire la géodésique en partant du point selle, par une double rétro-propagation dans la direction opposée au gradient (cf. figure 5.10). L'algorithme 4 montre la construction de la fonction u par un algorithme de fast marching modifié (Cohen, 2001). Son principe est le suivant : on construit une fonction u de la même manière que dans l'algorithme 2 de cheminement rapide, mais cette fois-ci avec deux points sources. A chaque étape de l'algorithme, une carte de Voronoï est mise à jour. Pour chaque voxel est attribué le même label que le voxel le plus proche ayant été marqué définitivement. On obtient ainsi deux fronts qui se propagent simultanément. Le premier point d'intersection des deux fronts est le point selle de la fonction u.

Bien entendu, on peut calculer les fonctions u_1 et u_2 indépendamment, calculer leur minimum, détecter le point selle et reconstruire la géodésique. L'algorithme 4 a cependant l'avantage de calculer u en une passe de cheminement rapide (au lieu de deux passes pour u_1 et u_2), on peut aussi l'arrêter dès lors que le point selle est détecté, ce qui le rend extrêmement rapide.

Algorithme 4 Algorithme de cheminement rapide modifié

Definitions : PA, BE et PE sont définis comme dans l'algorithme 2. Soit V la fonction de Voronoï :

$$V(\mathbf{x}) = 1 \quad si \quad u_1(\mathbf{x}) \le u_2(\mathbf{x})$$
$$= 2 \quad si \quad u_1(\mathbf{x}) > u_2(\mathbf{x})$$

- Initialisation :

pour tout $\mathbf{x} \in \mathcal{R}_i$, $u(\mathbf{x}) = 0$, $V(\mathbf{x}) = i$, $\mathbf{x} \rightarrow PA$; pour tout $\mathbf{x} \notin \mathcal{R}_1 \cup \mathcal{R}_2 : u(\mathbf{x}) = \infty$, $V(\mathbf{x}) = -1$, $\mathbf{x} \rightarrow PE$; mise à jour de u au voisinage de $\mathcal{R}_1 \cup \mathcal{R}_2$;

Tant que $\#BE \neq 0$: soit \mathbf{x}_m le voxel de BE ayant la plus petite valeur de u et \mathbf{y} le point du voisinage de \mathbf{x}_m appartenant à PA ayant la plus petite valeur de u

$$-\mathbf{x}_m \rightarrow \mathsf{PA};$$

$$-V(\mathbf{x}) = V(\mathbf{y})$$

- mise à jour de u au voisinage de \mathbf{x}_m ;

5.2.3 Reconstruction des géodésiques

Comme nous l'avons dit précédemment, dans le cas d'un milieu elliptique possédant comme métrique la matrice $\mathbf{M} = \mathbf{D}^{-1}$, une géodésique γ passant par le point de référence \mathbf{x}_0 est en tout point parallèle au gradient de la fonction u pris par rapport à l'inverse de la métrique :

$$\gamma'(s) = \mathbf{D}\nabla u(\gamma(s)). \tag{5.46}$$

Ainsi, pour reconstruire une géodésique reliant un point \mathbf{x}_i au point \mathbf{x}_0 , une simple descente de gradient dans la direction données par $-\mathbf{D}\nabla u$ suffit. Différents schémas numériques existent pour effectuer cette descente de gradient, on pourrait citer le plus connu qui est la méthode de Runge et Kutta d'ordre 2 ou 4 (Lambert, 1991). Nous utilisons une méthode beaucoup plus simple qui consiste à faire du suivi de vecteur interpolé dans la direction donnée par $-\mathbf{D}\nabla u$.

5.2.4 Quantification des fibres

Les chemins reconstruits par un algorithme de tractographie, qu'il soit du type suivi de vecteur, probabiliste ou géodésique, ne sont pas de réelles fibres anatomiques, mais plutôt une représentation visuelle de la trajectoire des faisceaux d'axones. En particulier, la méthode géodésique trouve *toujours* une ligne géodésique entre deux points du cerveau; prétendre que toutes les lignes reconstruites par cette méthode sont des fibres de la matière blanche reviendrait à dire que, dans le cerveau humain, tout est connecté avec tout, ce qui est absurde.

Il est donc nécessaire de construire des indices qui permettent de quantifier ces chemins. Ces indices auraient différents rôles. On peut par exemple tenter de répondre à la question : est-ce que le chemin reconstruit représente réellement une trajectoire de fibre ? Ou, plus modestement : quelle chance a-t-il de représenter une trajectoire de fibre ? On peut aussi imaginer toutes sortes d'indices dans l'optique de classifier les fibres selon certaines propriétés, par exemple leur position, courbure, longueur, etc.

Nous proposons deux groupes d'indices de quantification, le premier prend en compte les propriétés intrinsèques des faisceaux et se base sur des considérations géométriques (§ 5.2.4.1). Le second est fondé sur les propriétés extrinsèques aux fibres, en particulier tirées des informations données par l'IRM de diffusion (§ 5.2.4.2).

5.2.4.1 Indices géométriques

Rappelons que les faisceaux reconstruits par un algorithme de tractographie peuvent être vus comme des courbes de \mathbb{R}^3 . Soit γ une telle courbe, on peut définir sur γ différentes grandeurs :

- La longueur euclidienne est un indice global sur toute la courbe :

$$l(\gamma) = \int_{\gamma} \mathrm{d}s. \tag{5.47}$$

 La courbure caractérise la variation du vecteur tangent à la courbe, c'est-àdire la déviation de la courbe par rapport à la ligne droite. Plus la courbure est élevée, plus la courbe est déviée. C'est une grandeur locale, définie par :

$$\kappa = \left\| \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s} \left(\frac{\gamma'}{\|\gamma'\|} \right) \right\|. \tag{5.48}$$

 La torsion est également une grandeur locale, caractéristique des courbes en 3 dimensions. Elle est non nulle lorsque la courbe sort du plan en se tordant. Elle est définie par :

$$\tau = \frac{1}{\kappa^2} \left[\gamma' \cdot \left(\gamma'' \times \gamma''' \right) \right]. \tag{5.49}$$

5.2.4.2 Indices physiques

Différents indices extrinsèques peuvent être associés à un faisceau reconstruit. Par exemple, le coefficient de diffusion dans la direction tangente à la fibre est un indice local qui détermine si la fibre reconstruite « colle bien » aux données de diffusion. De même que l'on peut calculer l'anisotropie (par exemple FA) en tout point de la fibre (indice local), ce qui permet de voir si les données de diffusion locales sont « pertinentes », autrement dit si on peut faire confiance à la direction indiquée par le tenseur de diffusion? On peut aussi intégrer ces indices le long des fibres pour créer un indice global :

 La longueur géodésique est la longueur d'une courbe par rapport à la métrique associée à l'espace. Elle est donnée par l'équation suivante :

$$\check{l}(\gamma) = \int_{\gamma} \sqrt{\gamma'(s)^{\mathsf{T}} \mathbf{D}^{-1}(\gamma(s))\gamma'(s)} \mathrm{d}s.$$
(5.50)

Lorsque la métrique \mathbf{D}^{-1} est égale à l'identité, on retrouve la longueur euclidienne. La longueur géodésique est extrinsèque puisqu'elle dépend du milieu.

 La diffusion moyenne est un indice global qui indique la moyenne de la valeur du coefficient de diffusion de l'eau le long d'un faisceau. Cet indice est défini par :

$$d(\gamma) = \frac{1}{l(\gamma)} \int \gamma'(s) \mathbf{D}(\gamma(s)) \gamma'(s) ds.$$
(5.51)

– Enfin l'anisotropie moyenne est également un indice global :

$$\varphi(\gamma) = \frac{1}{l(\gamma)} \int FA(\gamma(s)) ds.$$
 (5.52)

Nous utiliseront certains de ces indices dans la suite (section 6.2) pour représenter les géodésiques qui sont plus susceptibles de correspondre à de véritables trajectoires de faisceaux axonaux.

Chapitre 6

Applications

6.1 Données simulées

La méthode de tractographie par géodésique proposée au chapitre 5 a été évaluée sur des données de simulations. Ces tests ont été conçus pour répondre à différents objectifs. Tout d'abord, une série de simulations en milieu homogène, c'est-à-dire avec le même tenseur de diffusion, éventuellement anisotrope, en chaque voxel est a été réalisée (§ 6.1.1). L'objectif des simulations en milieu homogène est de tester la précision de l'algorithme dans des situations plus ou moins extrêmes en matière d'anisotropie, puisque dans ce cadre-là, la solution analytique pour la fonction distance u est connue. En deuxième lieu (§ 6.1.2), des simulations en milieu hétérogène, où la trajectoire des fibres à reconstruire est connue, nous ont servi à démontrer la capacité de l'algorithme à reconstruire des fibres recourbées. Enfin, des simulations en milieu perturbé (§ 6.1.3 et § 6.1.4), soit par la présence de croisements de faisceaux, soit en présence de bruit, ont permis de tester l'influence de ces perturbations sur la trajectoire des fibres reconstruites.

6.1.1 Champ de tenseur homogène

Afin de tester la précision de l'algorithme de cheminement rapide anisotrope, nous avons réalisé des simulations en milieu homogène, c'est-à-dire avec le même tenseur de diffusion **D** en tous les voxels. L'avantage de ces simulations est que l'on connaît l'expression analytique de la fonction distance u. En effet, si \mathbf{x}_0 désigne le point de référence pour la distance géodésique, la fonction u a pour expression :

$$u(\mathbf{x}) = \sqrt{(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^{\mathsf{T}} \mathbf{D}^{-1} (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)}.$$
 (6.1)

En effet, il est facile de vérifier que, d'une part, u(0) = 0 et, d'autre part, que u satisfait l'équation iconale :

$$\nabla u^{\mathsf{T}} \mathbf{D} \nabla u = 1. \tag{6.2}$$

Ainsi, nous pouvons directement comparer la solution analytique u et la solution \tilde{u} calculée par l'algorithme. nous avons utilisé, pour comparer les deux fonctions, l'erreur relative définie par la formule suivante :

$$\epsilon = \frac{|u - \tilde{u}|}{u}.\tag{6.3}$$

Le tenseur **D** a été généré en utilisant une décomposition suivante : soit un trièdre $(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3)$ tel que $\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{e}_j = \delta_{ij}$, ainsi que trois réels $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ tels que $\lambda_i \ge 0, \forall i$, on a construit le tenseur **D** par :

$$\mathbf{D} = \sum_{i} \lambda_i \mathbf{e}_i \mathbf{e}_i^\mathsf{T},\tag{6.4}$$

ce qui assure que les λ_i et \mathbf{e}_i sont respectivement les valeurs et vecteurs propres de **D**, qui est bien une matrice symétrique et positive.

Pour régler la valeur de l'anisotropie du tenseur de diffusion **D**, nous avons fait varier le rapport $\alpha = \lambda_1/\lambda_2 = \lambda_1/\lambda_3$, de la plus grande valeur propre aux deux autres, entre 1 (cas isotrope) et 50 (cas extrêmement anisotrope). Il existe bien entendu un lien direct entre ce coefficient et les indices d'anisotropie conventionnels. Par exemple pour l'anisotropie fractionnelle, nous avons la relation suivante :

FA =
$$\frac{(\alpha - 1)^2}{\alpha^2 + 2}$$
. (6.5)

α	1	2	5	10	50
FA	0	$0,\!17$	$0,\!59$	0,79	0,96
moyenne (%)	0,79	0,93	1,25	1,54	2,16
écart type (%)	$0,\!62$	0,86	$1,\!53$	$2,\!16$	3,71

TAB. 6.1 : Résultats des simulations en milieu homogène.

Le tableau 6.1 montre les valeurs de la moyenne et de l'écart-type de l'erreur relative ϵ (équation (6.3)) en fonction de l'anisotropie. On voit que, même dans un cas extrême ($\alpha = 50$), l'erreur relative moyenne est de l'ordre de 2%, ce qui est très encourageant. La figure 6.1 montre les courbes de niveaux des fonctions distances analytique u et numérique \tilde{u} pour différentes valeur de l'anisotropie. Là encore, le résultat visuel est très correct. On remarque au passage que l'erreur maximale se situe autour des points où le gradient de la fonction u est le moins aligné avec les directions géodésiques (qui sont ici des lignes concentriques).

6.1.2 Champ de tenseur hétérogène

Nous avons réalisé des simulations en champ de tenseur circulaire (cf. figure 6.2**a**) afin de tester la capacité de l'algorithme à reconstruire des fibres recourbées, et de voir l'effet de l'utilisation de la méthode du point selle.

Nous nous proposons tout d'abord de tester la précision du calcul du champ de distance u en milieu hétérogène par l'algorithme de cheminement rapide anisotrope. Bien entendu, dans un tel milieu, nous ne disposons pas d'une solution analytique au problème. En revanche, nous savons que l'équation iconale est vérifiée (cf chapitre 5) :

$$\nabla u^{\mathsf{T}} \mathbf{D} \nabla u = 1. \tag{6.6}$$


FIG. 6.1 : Simulations en milieu homogène anisotrope.. **a** .Solution numérique ; **b**. Solution analytique ; **c**. Erreur relative. De gauche à droite, le coefficient α prend les valeurs successives 1, 2, 5, 10 et 50.

Le tableau 6.2 montre la valeur moyenne du produit $\nabla u^{\mathsf{T}} \mathbf{D} \nabla u$ pour différentes valeurs de α . On voit que ce produit demeure proche de 1 en moyenne, même pour des valeurs d'anisotropie extrêmes.

α	5	10	20	50	100
FA	$0,\!59$	0,79	0,90	0,96	$0,\!98$
moyenne (%)	0,995	0,993	0,989	0,997	1,059
écart type (%)	0,068	0,086	0,112	0,213	$0,\!634$

TAB. 6.2 : Résultats des simulations en milieu hétérogène.

Il reste maintenant à reconstruire les lignes géodésiques. Soit un point appartenant au même arc de cercle que notre point de départ pour le calcul de la fonction distance u. Si l'on suppose que tous les tenseurs de diffusions sont tangents à des trajectoires de fibres, la ligne géodésique devrait être un arc de cercle. La figure 6.2 montre, pour différentes valeurs de α , la géodésique reconstruite. On remarque que pour des tenseurs peu anisotropes, l'arc de cercle n'est pas le chemin le plus court. En revanche, augmenter l'anisotropie permet de s'approcher d'une géodésique en arc de cercle et, donc, de la vraie trajectoire de fibres.

6.1.3 Sensibilité aux croisements

Afin de tester la sensibilité de la méthode à la présence d'un croisement de fibres, nous avons effectué des simulations où nous avons modélisé une zone de croisement



FIG. 6.2 : Construction de la fonction distance et des géodésiques dans un champ de tenseurs circulaire.

a. Configuration des tenseurs de diffusion pour le cas α = 5. b à f : niveaux de la fonction de distance pour α = {5, 10, 20, 50, 100} (bleu=petite distance, rouge=grande distance) et géodésique reconstruite (en rouge). Le cercle noir en pointillés indique la trajectoire supposée du faisceau de fibres.

de fibres par un mélange linéaire de tenseurs de diffusion. Le volume de simulation contient alors quatre zones : les zones I et II sont des milieux homogènes associés aux tenseurs de diffusions \mathbf{D}_1 et \mathbf{D}_2 , la zone III contient un tenseur \mathbf{D}_3 égal au mélange des deux précédents ($\mathbf{D}_3 = (\mathbf{D}_1 + \mathbf{D}_2)/2$), la zone IV est un milieu isotrope ($\mathbf{D}_4 = \mathbf{I}_3$). Les tenseurs des zones I et II font un angle de 45°, et la largeur de la

La figure 6.3 montre les résultats de la tractographie par la méthode de suivi de vecteur et par la méthode des géodésiques entre deux points de la zone I, superposés à une carte d'anisotropie. La méthode par suivi de vecteur dévie sa trajectoire dès l'apparition du croisement de fibres, et ce d'autant plus que la zone de croisements est importante. La géodésique demeure en ligne droite, avec une légère déviation en zone de croisements lorsque cette dernière est large.

6.1.4 Sensibilité au bruit

zone II varie de zéro à deux fois la largeur de la zone I.

Une dernière simulation nous a permis de tester la sensibilité de notre algorithme à des données contenant du bruit de mesure. Pour générer ce bruit, nous avons repris notre première simulation en milieu homogène anisotrope (§ 6.1.1). En chaque point



FIG. 6.3 : Résultats de tractographie en présence d'un croisement de fibres. Application de la méthode de suivi de vecteur (ligne du haut) et de la méthode des géodésiques (ligne du bas) en présence d'un croisement avec un faisceau de différentes épaisseurs. Les zones blanches représentent les zones I et II. La zone III est représentée en gris (anisotropie plus faible qu'en I et II) et la zone IV en noir (anisotropie nulle puisque la zone est isotrope).

 \mathbf{x} , nous avons un tenseur de diffusion $\mathbf{D}(\mathbf{x})$. Nous avons ensuite calculé en chaque point la diffusion dans six directions non parallèles :

$$d_i = \mathbf{z}_i^T \mathbf{D} \mathbf{z}_i, \ i = 1, \dots, 6, \tag{6.7}$$

où d_i est la valeur de la diffusion dans la direction donnée par le vecteur \mathbf{z}_i . Nous avons ensuite ajouté un bruit gaussien au signal qu'aurait généré cette valeur de la diffusion :

$$S_i = S_0 e^{-bd_i} + \varepsilon, \tag{6.8}$$

où S_i est le signal bruité dans la direction \mathbf{z}_i , S_0 le signal de base (pris ici égal à 1), b le degré de pondération en diffusion (ici pris égal à 1 car les tenseurs sont normalisés, cf. § 2.3.1) et ε un bruit gaussien de moyenne nulle et de variance σ . Le tenseur de diffusion bruité \mathbf{D}_{ε} a ensuite été calculé en résolvant le système linéaire :

$$\mathbf{x}_i^T \mathbf{D}_{\varepsilon} \mathbf{x}_i = \exp\left(S_0 / S_i\right) / b. \tag{6.9}$$

Nous avons défini par ailleurs le rapport signal à bruit (RSB) par la formule suivante :

$$RSB = 20 \log \left(\frac{\operatorname{var}(S_i)}{\sigma}\right). \tag{6.10}$$

Pour chaque valeur du RSB (pris entre 0 et -50 dB), nous avons réalisé 50 essais. Enfin, l'erreur de reconstruction de la géodésique a été calculée comme étant la distance moyenne entre la courbe reconstruite et la courbe réelle, qui est ici une ligne droite. La figure 6.4 montre les résultats de l'erreur de reconstruction de fibres par l'application de la méthode de suivi de vecteur avec interpolation et par la méthode des géodésiques.





Représentation de l'erreur en moyenne, écart type, minimum et maximum sur la fibre reconstruite par application de la méthode de suivi de vecteur avec interpolation (**a**) et de la méthode des géodésiques (**b**) pour différentes valeurs de RSB.

6.2 Applications à des données réelles

6.2.1 Connexions cortico-corticales

L'objectif de cette section est d'appliquer la méthode de tractographie par géodésiques au calcul des connexions cortico-corticales. Nous rappelons que ces connexions comprennent les fibres d'association (intra-hémisphériques) et les fibres commissurales (inter-hémisphériques). Pour évaluer l'efficacité de la méthode, un nombre important de voxels ont été sélectionnés, recouvrant l'ensemble du cortex cérébral. Les lignes géodésiques ont ensuite été calculées entre chaque paire de voxels. Les résultats visuels présentés (§ 6.2.1.4) montrent que les principales voies d'association et commissures connues ont pu être reconstruites.

6.2.1.1 Description des données

Le tenseur de diffusion a été calculé à partir de données d'IRM de diffusion acquises chez un homme volontaire sain, âgé de 24 ans. Six volumes « pondérés en diffusion » ont été acquis sur un appareil GE Signa de 1,5 Tesla au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, à Paris¹. Nous avons choisi les paramètres d'acquisition standards de la machine, à savoir : matrice 128×128 ; pixels de 2,03 mm de côté dans le plan de coupe, épaisseur de coupe de 3,5 mm; b=1000 s.mm⁻²; (TR;TE)=(5000; 91,8)ms; 36 coupes contiguës. La durée totale de l'acquisition était de 14 minutes.

Afin de contraindre la tractographie à la substance blanche, nous avons réalisé une segmentation de l'image pondérée en T_2 grâce au logiciel SPM2².

Enfin, nous avons estimé le tenseur de diffusion \mathbf{D} , par la résolution de l'équation (2.14), et nous l'avons normalisé par rapport à sa trace :

$$\mathbf{\hat{D}} = \mathbf{D}/\text{trace}(\mathbf{D}). \tag{6.11}$$

6.2.1.2 Sélection des régions d'intérêt

Cinq cent soixante-sept régions du cortex ont été sélectionnées manuellement, et de manière arbitraire, par un non-anatomiste (moi-même!). Cette sélection a été effectuée de manière à inclure tous les lobes du cortex, c'est-à-dire les lobes frontal, pariétal, occipital, temporal et limbique. Les deux hémisphères ont été représentés dans la sélection, de la manière la plus symétrique possible. Chacune des régions était constituée d'un voxel unique. Le tableau 6.3 résume la répartition de ces régions dans le cortex et la figure 6.5 indique leur position.

¹Nous en profitons d'ailleurs pour remercier vivement le Docteur Thien Huong N'Guyen, du Service de Neuroradiologie (CHNO des Quinze-Vingts, Paris) pour nous avoir permis d'acquérir ces données.

²accessible sur le site internet : www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2

	Frontal	Pariétal	Occipital	Temporal	Limbique
Hémisphère Gauche	99	64	56	34	31
Hémisphère Droit	101	62	54	36	30

TAB. 6.3 : Répartition des régions d'intérêt dans le cortex.



FIG. 6.5 : Localisation des régions d'intérêt sur le cortex.

6.2.1.3 Matrice de connectivité anatomique

Entre chaque paire parmi les N = 567 régions décrites, une ligne géodésique a été reconstruite. Pour cela, nous avons calculé N fonctions distances $(u_i)_{i=1}^N$, chacune mesurant la distance géodésique à partir de la région \mathcal{R}_i , par rapport à la métrique $\tilde{\mathbf{D}}^{-1}$. Les lignes géodésiques entre les régions \mathcal{R}_i et \mathcal{R}_j ont été reconstruites par double rétro-propagation à partir du point selle de la fonction $u = \min(u_i; u_j)$ (cf. § 5.2.2.3). Ces géodésiques sont au nombre de N(N-1)/2 = 160 461.

A chaque géodésique γ , nous avons associé un indice de connectivité $P(\gamma)$ égal au produit de deux termes $d(\gamma)$ et $\varphi(\gamma)$:

$$P(\gamma) = d(\gamma) \cdot \varphi(\gamma). \tag{6.12}$$

Le terme $d(\gamma)$ représente la diffusivité moyenne le long de la géodésique (cf. § 5.2.4) :

$$d(\gamma) = \frac{1}{l(\gamma)} \int \gamma'(s) \mathbf{D}(\gamma(s)) \gamma'(s) ds, \qquad (6.13)$$

et s'interprète comme un terme « d'attache aux données ». Le terme $\varphi(\gamma)$ est l'anisotropie moyenne le long de la géodésique (cf. § 5.2.4) :

$$\varphi(\gamma) = \frac{1}{l(\gamma)} \int FA(\gamma(s)) ds, \qquad (6.14)$$

il s'interprète comme un terme de « confiance dans les données ». Autrement dit, plus le tenseur de diffusion est anisotrope, plus on a confiance dans la direction qu'il indique.



FIG. 6.6 : Matrice de connectivité anatomique cortico-corticale.
 Les régions sont organisées par rapport à leur localisation anatomique : lobes Frontal (F),
 Limbique (L), Occipital (O), Pariétal (P) et Temporal (T). Les hémisphères gauche (G) et droit (D) sont séparés.

La figure 6.6 représente la répartition de l'indice de connectivité P pour chaque paire de régions. Les régions y sont organisées par lobe et par hémisphère (gauche puis droit). On constate une nette organisation en blocs correspondant à ce découpage anatomique. Plusieurs remarques peuvent être faites concernant cette matrice : tout d'abord, cette organisation en blocs semble indiquer que la valeur de l'indice dépend des structures que l'on cherche à connecter, autrement dit, cet indice ne peut être seuillé de manière globale, mais plutôt de manière locale, en fonction des régions étudiées. Les blocs qui présentent la valeur d'indice la plus élevée sont les blocs inter-hémishériques, notamment les indices de fibres connectant les deux lobes occipitaux gauche et droit. Ce résultat n'est pas très surprenant, quand on sait que ces connexions passent par le *splenium* du corps calleux, partie de forte anisotropie, qui influence donc de manière forte l'indice de connectivité. Enfin, on constate aussi que les blocs diagonaux présentent une valeur d'indice nettement plus faible que les blocs extra-diagonaux. Cela signifie que l'indice de connectivité semble pénaliser les fibres courtes au profit des fibres longues.

6.2.1.4 Représentation des fibres géodésiques

Afin de visualiser les courbes géodésiques de plus forts indices, c'est-à-dire celles que l'on suppose représenter de vraies trajectoires axonales, nous avons séparé les fibres inter- et intra-hémisphériques. Nous avons sélectionné les 10% de faisceaux à plus fort indice parmi ceux qui relient des lobes différents (fronto-pariétal, occipito-temporal, etc.) pour les faisceaux intra-hémisphériques, et les 10% de faisceaux inter-hémisphériques à plus fort indice parmi ceux qui relient les mêmes lobes (fronto-frontal, occipito-occipital, etc.). Ces faisceaux étant les plus connus, leurs trajectoires nous indiquent si les géodésiques reconstruites sont pertinentes au regard de nos connaissances anatomiques chez l'humain.

La figure 6.7**a** montre la trajectoire des faisceaux intra-hémisphériques. On retrouve les principales voies d'association, notamment le faiceau arqué, l'unciné, le faisceau fronto-occipital inférieur, le faisceau longitudinal inférieur.



FIG. 6.7: Faisceaux inter- et intra-hémisphériques reconstruits par la méthode des géodésiques.

Représentation des 10% de fibres à l'indice de connectivité le plus élevé entre les lobes intra-hémisphériques (**a**) et inter-hémisphériques (**b**). L=gauche, R=droit.

La figure 6.7**b** montre la trajectoire des faisceaux inter-hémisphériques. Là encore, les principales commissures calleuses sont retrouvées.

Afin de comparer les résultats de cette méthode de tractographie par géodésiques à une méthode plus conventionnelle (de type « suivi de vecteur »), nous avons sélectionné les quatre faisceaux ayant l'indice de connectivité le plus élevé sur chaque ligne de la matrice, c'est-à-dire, pour chacune des N régions, les quatre faisceaux qui en partent avec l'indice le plus élevé. D'autre part, nous avons réalisé une tractographie par suivi de vecteur, telle qu'implémentée dans le logiciel



 $F{\rm IG.}~6.8$: Comparaison des résultats de reconstruction de fibres. a. Méthode de suivi de vecteur. b. Méthode des géodésiques. G=gauche, D=droit.

BrainVISA³. Là encore, pour chacune des N régions, nous avons démarré quatre trajectoires, avec pour critères d'arrêt une anisotropie fractionnelle inférieure à 0,1, et un angle entre deux directions successives de plus de 60° (cf. § 4.1.2).

La figure 6.8 montre les résultats des deux méthodes. On remarque que la tractographie par suivi de vecteur reconstruit des faisceaux qui semblent incomplets et épars. La tractographie géodésique parvient à retrouver des trajectoires connues, notamment les trajectoires transcalleuses qui relient des régions corticales plus latérales, qui ne sont quasiment jamais retrouvées par la méthode du suivi de vecteur en raison des problèmes de croisements de fibres, alors que ces faisceaux existent.

6.2.1.5 Discussion

Méthode La méthode de tractographie par géodésiques est, comme nous l'avons vu, capable de reconstruire des chemins entre toutes les paires de régions dans un réseau étendu (ici constitué de 567 régions), sans *a priori* sur la localisation spatiale des trajectoires au sein de la substance blanche, alors que ces *a priori* sont souvent indispensables en tractographie par suivi de vecteur. La méthode reposant sur la minimisation d'un critère global, elle est moins sensible aux perturbation locales comme, par exemple, les croisements de fibres ou le bruit d'acquisition (Jbabdi et al., 2004). Il convient cependant de garder à l'esprit que la résolution spatiale de la DTI et, en particulier, le modèle simple du tenseur de diffusion, ne permettent pas de distinguer des fibres qui se croisent de fibres qui se touchent en déviant leurs trajectoires (cf. § 4.1.3). Ce problème est commun à toutes les méthodes de tractographie utilisant la diffusion, et n'est pas résolu par notre approche.

D'autre part, la structure de la matrice de connectivité (figure 6.6) montre que l'indice de connectivité anatomique ne peut être seuillé de manière globale, puisque sa distribution dépend de la paire de lobes que l'on cherche à connecter et, donc, des faisceaux étudiés. En particulier, les fibres commissurales présentent un indice de connectivité en général plus élevé que les fibres d'association intra-hémisphériques. Ce point est une limitation de la méthode, qui oblige à étudier chaque paire de lobes de manière indépendante si l'on veut interpréter l'indice de connectivité pour décider de l'existence ou non d'une connexion entre deux régions.

Faisceaux de fibres Les géodésiques reconstruites par la méthode, et possédant un indice de connectivité élevé, correspondent à des trajectoires de faisceaux de fibres bien connus. Tous ces faisceaux peuvent être retrouvés en utilisant un algorithme de tractographie classique (du type suivi de vecteur), mais qui nécessiterait la donnée d'un *a priori* sur la localisation des faisceaux, et l'utilisation d'une ou plusieurs régions d'intérêt intermédiaires entre chaque paire de régions à connecter (Catani et al., 2002; Mori et al., 2002, 2005). Notre méthode retrouve ces faisceaux sans aucun *a priori*, simplement en connaissant les régions de départ et d'arrivée.

Cependant, les faisceaux de fibres en U, c'est-à-dire les faisceaux courts d'association, semblent pénalisés par notre indice. Cela peut se voir très facilement sur les

³pour Brain VISualization and Analysis, disponible sur internet : www.brainvisa.info

blocs extra-diagonaux de la matrice de connectivité (figure 6.6). Les faisceaux longs d'association ainsi que les commissures ont un indice de connectivité plus élevé.

La méthode reconstruit également les fibres entre des régions situées de part et d'autre des hémisphères cérébraux (fibres inter-hémisphériques). Les algorithmes de tractographie conventionnels ne réussissent à reconstruire, en général, que les fibres calleuses reliant la partie dorsale des hémisphères. Les faisceaux inter-hémisphériques comprennent des fibres homotopes, et hétérotopes (cf. § 1.2.2.2). Nous savons peu de choses encore sur les fibres hétérotopes : il existe plus de fibres homotopes que de fibres hétérotopes (Kahle, 2002), et les humains possèdent plus de fibres hétérotopes que les animaux. De plus, ces fibres concernent des régions fonctionnelles spécifiques à l'homme, notamment les régions du langage et de la cognition (Di Virgilio et Clarke, 1997). Notre méthode est capable de reconstruire ce type de fibres, encore faut-il vérifier leur existence réelle.

Réseaux anatomiques La méthode de tractographie par géodésiques peut s'appliquer à la construction et à l'étude de larges réseaux de régions reliées par des connexions anatomiques. Ce type de réseaux a déjà fait l'objet de diverses études théoriques (Tononi et al., 1998; Sporns et al., 2002, 2004). Dans ces travaux, les auteurs ont étudié la structure et l'organisation de réseaux anatomiques chez le chat ou le primate, ainsi que des réseaux fonctionnels chez l'homme, mais aucune étude de ce genre n'a été menée pour l'étude des réseaux anatomiques chez l'homme, car aucune méthode n'a été proposée jusqu'à présent pour construire de tels réseaux. La méthode de tractographie par géodésiques, combinée à un indice de connectivité bien choisi, seuillé ou non, permet d'avoir accès à ce type de graphes.

6.2.2 Connexions cortico-sous-corticales

Dans cette partie, nous appliquons la méthode de tractographie par géodésiques au calcul de certaines connexions cortico-sous-corticales. En particulier, nous nous intéressons aux connexions qui relient le striatum au cortex cérébral. Pour cela, nous utilisons une segmentation en zones fonctionnelles du striatum issue d'un atlas histologique. Cette segmentation nous permet ensuite de séparer le cortex en différentes parties en fonction de leurs connexions avec les zones fonctionnelles du striatum, en utilisant la tractographie par géodésiques.

6.2.2.1 Atlas des noyaux gris centraux

L'atlas fonctionnel du striatum utilisé dans cette partie provient d'une étude histologique (donc post-mortem) sur un cerveau humain (Karachi et al., 2002). Le cerveau y a été entièrement découpé en sections de 70 μ m d'épaisseur. Un marqueur histologique (la Calbindine D28-K) a ensuite été utilisé pour séparer les noyaux du striatum, c'est-à-dire le putamen et le noyau caudé, en trois territoires fonctionnels distincts en fonction de leurs marquages respectifs à la Calbindine : une zone sensorimotrice (peu marquée), une zone associative (moyennement marquée) et une zone limbique (très marquée) (cf. figure 6.9).



FIG. 6.9: Recalage de l'atlas histologique sur une IRM pondérée en T_1 . a. Noyau caudé. b. Putamen. Les territoires fonctionnels sont codés en rouge (sensorimoteur), vert (associatif) et bleu (limbique).

6.2.2.2 Description des données

Onze volontaires sains, droitiers, âgés de 22 à 26 ans, ont été sollicités pour cette étude. Les données de diffusion ont été acquises sur une IRM à 3 Teslas de Siemens⁴ en utilisant les paramètres suivants : matrice 128×128 ; voxels de $2 \times 2 \times 2$ mm³; b=1 000 s.mm⁻²; (TR;TE)=(7 500;82)ms; 64 coupes contiguës; 12 directions de

⁴au CMRR (Center for Magnetic Resonance Research), University of Minnesota, USA. Nous en profitons pour remercier le Professeur Kamil Ugurbil pour nous avoir permis d'utiliser ces données.

diffusion. Une IRM pondérée en T_1 conventionnelle a également été acquise pour chaque sujet.

L'atlas histologique a été recalé dans l'espace des données de diffusion pour chaque sujet de manière individuelle, en utilisant un algorithme de type « *Block-Matching* », ou « Mise en correspondance de Blocs » (Bardinet et al., 2002)⁵. Ainsi, pour chaque sujet, nous disposons de trois territoires fonctionnels pour le noyau caudé, et trois territoires fonctionnels pour le putamen (cf. figure 6.9).

6.2.2.3 Segmentation du cortex par tractographie géodésique

Traitement individuel L'atlas histologique recalé sur l'IRM pondérée en T_1 de chaque sujet nous procure des régions d'intérêt dans le striatum. Nous avons utilisé ces régions pour calculer des distances géodésiques, qui nous ont permis de segmenter le cortex en territoires anatomiques distincts, en utilisant la procédure suivante.

Pour chaque sujet, et pour chacune des deux parties constituant le striatum (putamen et noyau caudé),

- trois cartes de distances géodésiques $(u_i)_{i=1}^3$ ont été calculées, chacune représentant la distance géodésique, par rapport à la métrique \mathbf{D}^{-1} , entre tout point du cerveau et les territoires (1) sensori-moteur, (2) associatif et (3) limbique du noyau concerné;
- une triangulation du cortex cérébral a été calculée par le logiciel BrainVISA, puis décimée pour être constituée de 10 000 sommets. Pour chaque sommet s_j , on a calculé un indice de connectivité anatomique P_{ij} relatif à chacune des fonctions distance u_i par la formule suivante :

$$P_{ij} = \exp(-u_i(s_j)/k), i = 1...3, j = 1...10\,000, \tag{6.15}$$

où k est une constante (ici égale à 100);

- on a calculé un seuil global t sur tous les indices $\mathbf{P} = (P_{ij})_{i,j}$ par la formule :

$$t = \text{MED}(\mathbf{P}) + 0.5 \cdot \text{MAD}(\mathbf{P}), \qquad (6.16)$$

où MED est un estimateur robuste de la moyenne (médiane), et MAD un estimateur robuste de l'écart-type, égal à la moyenne des écarts, en valeur absolue, à la moyenne;

– enfin, on a calculé une sorte de carte de « Voronoï » où, pour chaque sommet s_j , on a associé une valeur $V(s_j)$ égale au numéro du territoire avec lequel ce sommet a une plus grande chance d'être connecté (vis-à-vis de l'indice de connectivité) :

$$V(s_j) = \begin{cases} 0 & \text{si} & \max_i(u_i(s_j)) < t\\ i & \text{si} & t \le \max_i(u_i(s_j)) = u_i(s_j). \end{cases}$$
(6.17)

 $^{^5\}mathrm{Cet}$ algorithme a été développé par l'équipe Epidaure et est disponible sur internet : www-sop.inria.fr/epidaure/software/Baladin

Ainsi, $V(s_j)$ est égal à 1 si le sommet s_j a plus de chance d'être connecté au territoire sensori-moteur, égal à 2 si s_j est plus connecté au territoire associatif, et égal à 3 s'il est davantage connecté au territoire limbique (cf. figure 6.10**A**).



FIG. 6.10 : Illustration de la segmentation du cortex individuellement et pour le groupe.
A. Chacun des sous-noyaux en rouge/vert/bleu (a) produit une carte de connectivité (b) avec le cortex (schématisé par une barre verticale). En prenant le maximum dans chaque classe on obtient une segmentation du cortex (c). B. Chaque individu possède une segmentation différente du cortex (a), le mélange représente le nombre de sujets dont les cartes spatiales se recoupent (b).

Traitement de groupe Afin de comparer les résultats individuels et produire un résultat de groupe, les images des 11 sujets ont été recalées dans l'espace du MNI (*Montreal Neurological Institute*), qui est un espace de référence en neuroimagerie, grâce au logiciel SPM2⁶. Nous avons ensuite appliqué la même transformation aux cartes de Voronoï individuelles. Un maillage du cerveau de référence nous a ensuite permis, pour chacun des deux noyaux du striatum, et pour chaque territoire fonctionnel, de compter le nombre de sujets dont les cartes de Voronoï produisent le même résultat en chaque point du maillage cortical. Le résultat est donc une carte de valeurs comprise entre 0% – parties non connectées au territoire étudié, pour tous les sujets – et 100% – parties connectées au territoire étudié, pour tous les sujets – (cf. figure 6.10 **B**).

6.2.2.4 Résultats.

Les résultats individuels (figure 6.11) montrent une bonne reproductibilité entre les sujets, avec une faible variabilité inter-individuelle. Ces résultats, ainsi que les résultats du groupe (figure 6.12) montrent une bonne adéquation avec les

 $^{^{6}}$ la procédure de recalage comprend une transformation affine à 12 paramètres maximisant une loi *a posteriori*, suivie d'une transformation non linéaire.







FIG. 6.12 : Résultats de groupe de la segmentation du cortex par tractographie géodésique.
La figure montre le pourcentage de sujets ayant une représentation d'un territoire fonctionnel en chaque zone du cortex pour le noyau caudé (a) et le putamen (b). Les territoires fonctionnels sont codés en rouge (sensori-moteur), vert (associatif) et bleu (limbique).

connexions attendues des territoires sensori-moteur, associatif et limbique. Les territoires sensori-moteurs du noyau caudé et du putamen sont tous deux davantage connectés que les autres territoires au cortex sensori-moteur, ainsi qu'aux aires prémotrices (partie antérieure au sillon central). Les connexions associatives sont prédominantes pour le noyau caudé par rapport au putamen. Le cortex orbitofrontal, le pôle temporal et les aires temporales médiales sont connectés aux compartiments limbiques.

6.2.2.5 Discussion

Pertinence des résultats La tractographie a déjà fait ses preuves pour la mise en évidence des connexions entre le cortex et les noyaux gris centraux. Behrens et al. (2003a), Johansen-Berg et al. (2005) ont démontré, en utilisant la tractographie probabiliste, que les différents noyaux du thalamus exhibaient des profils de connectivité différenciés vis-à-vis du cortex (cf. § 4.3.2). Pour ce qui est du striatum, Lehéricy et al. (2004) ont observé une différenciation entre deux sous-noyaux en étudiant leurs connexions avec l'aire motrice supplémentaire. Dans le présent travail, nous apportons deux nouveautés. D'une part, l'utilisation d'un atlas histologique nous permet d'avoir accès à l'organisation fonctionnelle des noyaux gris, pour la mettre en relation avec l'information anatomique de connectivité avec le cortex. D'autre part, grâce à l'algorithme de tractographie par géodésiques que nous proposons, nous sommes capables de retracer les connexions du striatum avec l'ensemble du cortex et, ainsi, de subdiviser le cortex en un ensemble de parties qui reflètent, par leurs connexions sous-corticales, la structure fonctionnelle de l'atlas histologique.

Les résultats semblent concorder avec ceux de la littérature des connexions cortico-striatales chez le singe. Il a été montré que le striatum se subdivisait en trois territoires possédant des rôles fonctionnels bien distincts (Haber et al., 1990; Parent, 1990) :

- le territoire sensori-moteur, localisé principalement dans la partie postérieure du striatum, reçoit des projections des cortex moteur et pré-moteur (Flaherty et Graybiel, 1993, 1994). Son rôle fonctionnel est principalement de traiter des informations motrices;
- le territoire associatif, localisé essentiellement dans le noyau caudé et dans la partie antérieure du putamen, reçoit des projections des aires corticales associatives (Yeterian et Pandya, 1991, 1993). Son rôle fonctionnel est de traiter des informations cognitives;
- le territoire limbique, situé dans la partie ventrale du striatum, reçoit notamment des projections des cortex limbique et paralimbique (Haber et al., 1990, 1995). Son rôle fonctionnel concerne les émotions et la motivation.

Ces informations, provenant de données sur le singe, et acquises grâce à des techniques de suivi de trajectoires axonales par des traceurs (donc des techniques très invasives, entraînant en général le sacrifice de l'animal), sont concordantes avec les résultats que l'on trouve chez l'humain, en utilisant un moyen entièrement non invasif.

Il existe bien entendu des discordances entre les cartes spatiales issues de notre méthode de segmentation du cortex par tractographie (figure 6.12) et les attentes des anatomistes. En particulier, on s'attendrait à ce qu'une plus grande portion du cortex sensoriel (partie postérieure du sillon central) soit connectée au territoire sensori-moteur du putamen. Ces discordances peuvent être dues à plusieurs facteurs : (1) la variabilité inter-individuelle de la répartition fonctionnelle des territoires striataux (nous rappelons que l'atlas histologique provient du cerveau d'un seul sujet); (2) d'éventuelles erreurs de recalage entre l'atlas et les données individuelles; (3) les différences entre le cerveau de l'homme et le cerveau du singe; (4) la nature indirecte de l'information donnée par l'IRMd; (5) la méthode de tractographie ou de quantification utilisée.

Retombées cliniques attendues Les pathologies qui affectent les noyaux gris centraux sont caractérisées, de manière symptomatique, par l'occurrence de mouvements involontaires (comme la maladie de Parkinson, la dystonie, etc.) ainsi que par divers troubles cognitifs. Les effets variés de ces maladies reflètent bien la complexité des interactions qui peuvent exister entre les noyaux gris centraux et les autres parties du cerveau. Une meilleure compréhension de ces interactions et, en particulier, des connexions anatomiques qui les sous-tendent, dans un cas pathologique comme dans un cas normal, ne peut qu'être bénéfique. Par exemple, grâce à une méthode qui donnerait une idée précise des régions corticales connectées à telle ou telle partie du striatum, on pourrait, en présence d'une lésion (par exemple un gliome), identifier les aires corticales qui souffriraient de cette lésion, et remonter à la fonction mise en jeu. Bien entendu, la réalité est beaucoup plus complexe, une aire cérébrale n'est pas forcément reliée à une fonction précise, puisque nous avons fini par admettre que le cerveau fonctionnait en réseau, sans parler de la plasticité cérébrale, exacerbée en présence d'une lésion. Les perspectives de ce travail n'en sont pas moins des plus intéressantes. Enfin, nous pouvons évoquer une application qui concerne les sujets sains réalisant un apprentissage moteur. Il a été démontré (Lehéricy et al., 2005a,b) que les parties du striatum intervenaient à différents instants au cours du processus d'apprentissage. La donnée des informations de connectivité avec le cortex pourrait apporter un éclairage supplémentaire sur ces mécanismes d'apprentissage moteur, encore assez peu compris.

Perspectives L'étude très préliminaire, des connexions cortico-sous-corticale présentée dans cette section, ouvre plusieurs voies. Tout d'abord, nous disposons d'un atlas histologique complet de l'ensemble des noyaux gris centraux (striatum, globus pallidus, thalamus) ainsi que des structures sous-thalamiques. Une première voie serait d'appliquer la même méthode au thalamus et aux structures sous-thalamiques pour avoir une cartographie complète des connexions cortico-sous-corticales, ce qui serait une première.

Par ailleurs, il serait particulièrement utile de disposer d'un atlas du cortex cérébral, basé sur les connexions du cortex avec les noyaux gris centraux chez le sujet sain (en moyennant un grand nombre de sujets). Un tel atlas permettrait, par exemple, étant donnée une aire cérébrale identifiée (soit par une analyse d'IRMf, ou par la présence d'une lésion, etc.), de déterminer les régions sous-corticales qui y sont le plus probablement connectées. Ainsi, on aurait une idée d'une part des voies de fibres blanches impliquées (soit par la fonction étudiée, ou par la lésion corticale) et, d'autre part, de la (ou des) localisation(s) au niveau des noyaux gris qui y seraient impliquée(s). Autrement dit, réaliser le chemin inverse de la procédure que l'on a appliquée : partir du cortex vers les noyaux gris centraux.

Enfin, cette méthode pourrait permettre de reconstruire les boucles corticostriato-thalamo-corticales (Parent et Hazrati, 1995) qui interviennent dans diverses fonctions cérébrales, constituant des circuits à la fois moteurs et cognitifs importants (Middleton et Strick, 2000).

Troisième partie Modélisation de la croissance des tumeurs

Chapitre 7

Modèles de croissance tumorale – État de l'art

Comme nous l'avons souligné au chapitre 3, les gliomes sont des tumeurs extrêmement invasives qui infiltrent les tissus environnants. Des progrès considérables ont été réalisés durant les vingt dernières années, notamment grâce à l'imagerie cérébrale, dans la détectabilité des tumeurs du cerveau. Malgré ces progrès, qui permettent des traitements de plus en plus précoces, les bénéfices pour le patient ne sont pas encore très satisfaisants. Par exemple, même après une intervention chirurgicale où une résection totale de la tumeur visible à l'imagerie a été réalisée, une récidive apparaît aux contours de la zone de résection, ce qui peut engager le pronostic vital pour le patient. En effet, ce que l'on voit au travers des différentes modalité d'imagerie, que ce soit le scanner ou l'IRM avec ou sans injection de produits de contraste, ne représente que la partie émergée de l'iceberg. Beaucoup de cellules tumorales peuvent infiltrer jusqu'à la totalité du SNC sans être visibles à l'imagerie, en raison de leur faible concentration. Ce phénomène est analogue à la lutte contre un incendie de forêt en s'attaquant à son cœur. L'action du feu est principalement importante à la périphérie.

C'est dans ce contexte que la simulation trouve toute son utilité. Un modèle réaliste de la prolifération et de l'invasion du gliome dans les tissus cérébraux aurait plusieurs avantages : (1) il permettrait de *voir* ce qui n'est pas vu à l'imagerie, (2) de prédire le comportement futur de la tumeur et les zones infiltrées, (3) si le modèle permet de prendre en compte les différents soins (chimiothérapie, radiothérapie, résection), de modéliser la réponse à ce genre de thérapie. Le potentiel d'applications est évidemment énorme, notamment dans le domaine du bilan préopératoire ou, plus généralement, de la planification de la stratégie thérapeutique.

Quelques modèles de l'invasion tumorale dans le SNC ont été présentés dans la littérature (cf. § 7.1). Nous faisont un rapide état de l'art de certains d'entre eux. Pour un aperçu aussi vaste que passionnant des modèles biomathématiques, en particulier des différents modèles d'invasion tumorale, nous conseillons au lecteur l'excellent ouvrage de Murray (2003).

7.1 Modèles de prolifération-diffusion

Le modèle théorique le plus simple qui existe simule l'évolution temporelle du nombre total de cellules tumorales, avec une croissance qui peut suivre différents schémas (Marusic et al., 1994), soit exponentiel, gompertzien ou logistique (cf. § 7.1.1.1). Ces modèles ne tiennent pas compte de l'arrangement spatial des cellules à certains endroits ou de leur diffusion spatiale dans les tissus. Or, cet aspect spatial est crucial : la localisation spatiale de la tumeur est souvent déterminante pour son impact neuro-fonctionnel. En outre, il est souvent nécessaire de connaître l'étendue d'une tumeur avant de planifier une stratégie thérapeutique, par exemple pour estimer les bénéfices potentiels d'un acte chirurgical. Quelques modèles de la littérature ont tenté de simuler le comportement spatio-temporel des tumeurs cérébrales, en tenant compte de deux caractéristiques fondamentales : la prolifération et la diffusion (Tracqui et al., 1995; Woodward et al., 1996; Burgess et al., 1997; Swanson et al., 2000, 2002b, 2003a,b).

Avant de présenter ces modèles, nous introduisons une définition qui leur est commune : dans toute la suite, on notera $c(\mathbf{x}, t)$ la concentration tumorale au point \mathbf{x} et au temps t. c est une fonction d'un ouvert Ω de \mathbb{R}^3 dans \mathbb{R}^+ .

7.1.1 Modèle homogène

7.1.1.1 Equation de prolifération-diffusion

Comme nous l'avons dit précédemment, tous les modèles spatio-temporels de l'invasion tumorale séparent le comportement des tumeurs en deux composantes distinctes.

Tout d'abord, la croissance tumorale due à la division cellulaire, c'est-à-dire l'augmentation du nombre de cellules, est modélisée par une équation différentielle temporelle – dite de *prolifération* :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = f(c),\tag{7.1}$$

où f est une fonction déterminant le profil d'évolution temporelle de la concentration en cellules tumorales.

Les exemples les plus courants de la fonction f sont (cf. figure 7.1) :

 $f(c) = \rho c$ (Schéma exponentiel) (7.2a)

$$f(c) = \rho c \frac{c_m - c}{c_m}$$
 (Schéma logistique) (7.2b)

$$f(c) = \rho c \ln\left(\frac{c_m}{c}\right)$$
 (Schéma gompertzien), (7.2c)

où ρ est un facteur empirique et c_m représente la concentration maximale pour les schémas logistique et gompertizien. Pour le schéma exponentiel, ce facteur a une interprétation physique simple : il représente l'augmentation relative de la concentration cellulaire par unité de temps. Pour tous les schémas de prolifération, plus le facteur ρ est élevé, plus les cellules prolifèrent vite. Ajoutons cependant que le schéma exponentiel présente le défaut de produire une solution c non bornée.



FIG. 7.1 : Différents schémas de prolifération.

Schéma exponentiel (traits pleins), schéma de Gompertz (traits hachés) et schéma logistique en traits alternés. Les paramètres de simulation sont : $c_0 = 200 \text{ mm}^{-3}$; $\rho = 0,0012 \text{ jour}^{-1}$; $c_m = 10^5 \text{ mm}^{-3}$.

Evidemment, dans la réalité, la densité de cellules tumorales ne peut être infinie, l'espace étant fini et la taille cellulaire étant non nulle! Les schémas logistique et gompertzien rajoutent cette contrainte. La solution c est alors bornée ($c < c_m$), et atteint cette borne de manière assez lisse (cf figure 7.1).

Le modèle d'invasion spatiale explique la diffusion cellulaire par un processus de . . .diffusion ! On procède de manière classique, en suivant la loi de Fick, c'est-àdire en affirmant que le flux de cellules tumorales **j** est proportionnel au gradient de concentration cellulaire :

$$\mathbf{j} = -D\nabla c,\tag{7.3}$$

où D est le coefficient de diffusion cellulaire. Ensuite, par un principe de conservation de la matière, la variation de la concentration cellulaire due à la diffusion suit l'équation aux dérivées partielles suivante :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c. \tag{7.4}$$

En combinant les équations (7.1) et (7.4), on obtient le modèle de proliférationdiffusion :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c + f(c). \tag{7.5}$$

Ce modèle est dit *homogène* car les paramètres qui le composent, notamment les coefficients de diffusion D et de prolifération ρ , sont constants et ne dépendent ni de la position dans l'espace ni du temps. Ajoutons que, pour que le modèle soit complet, il convient d'adjoindre des conditions aux limites à l'équation (7.5). L'usage est de considérer qu'au temps t = 0, le profil de concentration tumorale est une fonction

de l'espace $c_0(\mathbf{x})$. On peut aussi ajouter des conditions aux bords $\partial\Omega$ de l'ouvert $\Omega : \mathbf{n} \cdot \nabla c = 0$, où \mathbf{n} est la normale aux bords. Cette condition signifie qu'il n'y a pas de fuites par les bords de l'ouvert Ω , c'est-à-dire, en pratique, que toutes les cellules tumorales sont confinées dans le cerveau dont elles ne peuvent s'échapper. L'équation (7.5) devient une équation aux dérivées partielles avec conditions aux limites :

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} &= D\nabla^2 c + f(c) \\ c(\mathbf{x}, 0) &= c_0(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega \\ \mathbf{n}(\mathbf{x}) \cdot \nabla c(\mathbf{x}) &= 0 \quad \forall \mathbf{x} \in \partial \Omega. \end{cases}$$
(7.6)

Ce problème fait partie de la famille des problèmes dits *paraboliques*, de type équation de la chaleur. Il s'apparente à l'évolution de la température dans l'espace et dans le temps dans un milieu soumis à une source de chaleur f. Ici, la source de chaleur dépend de la température du milieu (f = f(c)). On parle également d'équation de réaction-diffusion, car le milieu (source de chaleur) réagit à la diffusion de la chaleur par une modification de sa température.

7.1.1.2 Estimation expérimentale des paramètres du modèle

Burgess et al. (1997) ont été les premiers à donner une estimation des paramètres du modèle de prolifération-diffusion en utilisant des données expérimentales. Considérant un schéma de prolifération de type exponentiel, les auteurs commencent par écrire la solution analytique du problème pour un point source dans un domaine Ω infini :

$$c(\mathbf{x},t) = \frac{N_0 e^{\rho t} e^{-\|\mathbf{x}-\mathbf{x}_0\|^2/4Dt}}{(4\pi Dt)^{3/2}},$$
(7.7)

où \mathbf{x}_0 est le point source et N_0 le nombre initial de cellules tumorales, c'est-à-dire que $N_0 = \int_{\Omega} c(\mathbf{x}_0) d\mathbf{x}$.

L'équation (7.7) permet alors de déterminer le temps t_i à partir duquel, en supposant une densité critique $c_m = 8,0\,10^6$ cellules.cm⁻³, la tumeur atteint un rayon r_i de 1,5 cm (équivalent au temps de diagnostic). On détermine également le temps t_u où elle atteint un rayon r_u de 3 cm (cliniquement, correspondant généralement au décès du patient). Les valeurs de ces deux rayons ont été tirées d'observations sur des patients vivants ou décédés.

L'estimation des paramètres s'effectue en plusieurs étapes. Tout d'abord, on utilise une approximation (dite de Fisher) pour la variation du rayon tumoral r (rayon de la partie dépassant le seuil critique en concentration c_m):

$$r(t) \sim \sqrt{4D\rho} \cdot t. \tag{7.8}$$

Cette équation est obtenue à partir de l'équation (7.7) et pour un temps t suffisamment grand. La vitesse de propagation v du front tumoral (ou la vitesse de croissance de la tumeur observable) est donc reliée au coefficient de diffusion par la relation :

$$v \sim \sqrt{4D\rho}.\tag{7.9}$$

	ρ	D	t_i	t_u	Survie $t_u - t_i$
	$(jour^{-1})$	$(mm^2.jour^{-1})$	(années)	(années)	(années)
GHG	0,0120	0,00130	1,35	1,84	0,49
GGI1	0,0120	0,00013	$1,\!88$	$3,\!64$	1,76
GGI2	0,0012	0,00130	$21,\!04$	21,50	0,46
GBG	0,0012	0,00013	$13,\!51$	$18,\!43$	4,92

TAB. 7.1 : Paramètres caractéristiques des GBG, GHG et gliomes de grades intermédiaires (GGI) 1 et 2..

(source : Burgess et al. (1997))

A partir de l'observation de cette vitesse de croissance tumorale sur des données de patients (en utilisant les temps t_i et t_u), Burgess et al. ont pu estimer le produit $D\rho$. Afin d'estimer ces deux paramètres de manière indépendante, il a fallu faire une hypothèse supplémentaire. S'appuyant sur les résultats de Cook et al. (1995), Burgess et al. ont suggéré de prendre $\rho = 0.012$ jour⁻¹, ce qui correspond à un temps de dédoublement du nombre total de cellules de $\ln 2/0.012 = 60$ jours. Le facteur Da ensuite été déduit en utilisant les mesures de vitesse de croissance tumorale chez des patients, ainsi que la relation (7.9).

Le tableau 7.1 résume les résultats trouvés. Les paramètres D et ρ ayant été calculés sur des GHG, les valeurs de ces paramètres pour des grades inférieurs ont été pris avec un rapport de 10 en diffusion et/ou prolifération, et décroissent avec le grade (en passant par un grade que Burgess et al. (1997) dit intermédiaire). Ce rapport de 10 a été confirmé par les études de Mandonnet et al. (2003) et de Swanson et al. (2003b) sur les gliomes de bas grade.

7.1.2 Modèle hétérogène

On peut prendre en compte l'hétérogénéité spatiale dans le modèle de prolifération-diffusion en considérant le coefficient de diffusion cellulaire D comme une fonction de la position spatiale **x**. L'équation (7.5) devient alors :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla c) + f(c), \qquad (7.10)$$

avec les mêmes conditions aux limites que dans le modèle homogène (équation (7.6)). (Swanson, 1999) a proposé de considérer le coefficient D comme une fonction constante « par morceaux », prenant des valeurs différentes selon que l'on soit dans la substance grise ou dans la substance blanche :

$$D(\mathbf{x}) = \begin{cases} D_b & \text{pour } \mathbf{x} \text{ dans la substance blanche} \\ D_g & \text{pour } \mathbf{x} \text{ dans la substance grise.} \end{cases}$$
(7.11)

Des données provenant de séquences de scanner ont permis d'estimer un rapport $D_b/D_g \simeq 5$ pour des gliomes de haut grade (Swanson, 1999).

7.1.3 Modélisation de scénarios de traitements

Pour compléter les modèles d'invasion tumorale exposés ci-dessus, certains auteurs ont proposé d'y adjoindre un compartiment pour modéliser le comportement de la densité de cellules tumorales à la suite d'un traitement. Outre la résection (qui peut être simulée simplement en appliquant un masque binaire sur le cerveau), où l'on peut s'attendre à voir une réapparition de la tumeur en périphérie de la cavité chirurgicale, des modèles de la réponse aux traitements par chimiothérapie ont été proposés dans la littérature (Tracqui et al., 1995; Swanson et al., 2002a). Le modèle le plus simple du compartiment *traitements* vient ajouter un terme à l'équation (7.5):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c) + \rho c - g(t)c, \qquad (7.12)$$

où g(t) est une fonction périodique. g(t) = k > 0 est constante lorsque le traitement par chimiothérapie est effectif, et g(t) = 0 lorsqu'on arrête la chimiothérapie. Le paramètre k représente l'efficacité du traitement. Lorsque $k > \rho$, le nombre de cellules tumorales diminue, ainsi que le diamètre apparent de la tumeur (on verra au chapitre 8.4) que le comportement de ce diamètre peut être plus subtil), ce qui signifie que le traitement est efficace.

Souvent, les cellules tumorales ne répondent pas de la même façon aux traitements. Tracqui et al. (1995) ont proposé un modèle de mélange de deux souspopulations de cellules cancéreuses (de concentrations c_1 et c_2), ayant non seulement des réponses différentes au traitement, mais aussi des taux de prolifération différents :

$$\begin{cases}
c(\mathbf{x},t) = c_1(\mathbf{x},t) + c_2(\mathbf{x},t) \\
\frac{\partial c_1}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c_1) + \rho_1 c_1 - g_1(t)c_1 \\
\frac{\partial c_2}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c_2) + \rho_2 c_2 - g_2(t)c_2,
\end{cases}$$
(7.13)

où les ρ_i et g_i sont respectivement les taux de prolifération et l'efficacité de traitements des deux populations de cellules. Les deux équations aux dérivées partielles composant ce système sont indépendantes. Woodward et al. (1996) ont d'ailleurs proposé d'ajouter une subtilité à ce modèle, en considérant la possibilité de mutation des cellules tumorales d'une famille à l'autre, ce qui rend cette fois-ci les deux EDP couplées :

$$\begin{cases} \frac{\partial c_1}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c_1) + \rho_1 c_1 - M_1 c_1 - g_1(t) c_1 \\ \frac{\partial c_2}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c_2) + \rho_2 c_2 + M_1 c_1 - g_2(t) c_2, \end{cases}$$
(7.14)

où M_1 est le coefficient de mutation du type 1 vers le type 2.

7.2 Modèles des automates cellulaires

Hormis les équations de réaction-diffusion, il existe d'autres moyens de modéliser la croissance d'une tumeur. Le modèle le plus répandu est celui de l'automate cellulaire (Düchting et Vogelsaenger, 1985; Qi et al., 1993; Smolle et Stettner, 1993; Smolle, 1998; Kansal et al., 2000). Il s'agit d'un modèle discret, c'est-à-dire d'un système composé d'entités physiques dénombrables. Le modèle de l'automate cellulaire se place à une échelle microscopique (échelle de la cellule), et décrit les interactions de chaque cellule avec son environnement immédiat. Ces comportements microscopiques ont bien entendu une répercussion sur la dynamique macroscopique de la tumeur dans son ensemble.

Un exemple d'automate cellulaire modélisant une dynamique spatio-temporelle de la tumeur est décrit dans (Kansal et al., 2000). Ce modèle est composé de trois compartiments cellulaires : un compartiment nécrosé où les cellules tumorales sont mortes, un compartiment non-proliférant, où les cellules ne se divisent pas, et un compartiment proliférant, où les cellules se divisent (cf. figure 7.2). Chaque compartiment possède une taille variable. Dans ce modèle, les cellules se déplacent selon un mécanisme qui leur permet de remplir l'espace (discrétisé en petits compartiments polyédriques) non occupé par d'autres cellules, ou de les repousser. Les mécanismes de division ou de migration peuvent être régis par des lois de probabilités.



FIG. 7.2 : Différents compartiment du modèle de l'automate cellulaire.

Bien évidemment, le modèle de réaction-diffusion décrit par l'EDP (7.5) ne suit pas la même philosophie. Ce modèle décrit une dynamique macroscopique, dont les caractéristiques sont basées sur les lois de conservation de la matière, et ne font pas intervenir de mécanismes cellulaires spécifiques. Il n'en demeure pas moins que le modèle de réaction-diffusion peut être récrit sous la forme d'un automate cellulaire, en considérant une formulation stochastique de l'équation de diffusion sous la forme d'une marche aléatoire. La probabilité de déplacement d'une cellule d'un point à un autre sera régie par une loi de probabilité faisant intervenir le cœfficient de diffusion. La prolifération sera représentée par une probabilité de division qui dépend du cœfficient de prolifération. La dynamique de la densité cellulaire sera identique dans les deux cas, à condition de choisir les bonnes densités de probabilité de déplacement et de prolifération. Le principal avantage de l'automate cellulaire est sa flexibilité. Son principal désavantage est le temps de calcul.

Chapitre 8

Modèle de prolifération-diffusion anisotrope

Le différentiel de diffusivité tumorale entre la substance blanche et la substance grise ne suffit pas à expliquer la forme de certaines tumeurs (Jbabdi et al., 2005). Au sein de la substance blanche, l'organisation fibreuse représente une barrière physique, qui facilite pour les cellules tumorales le déplacement parallèle aux fibres, et pénalise le déplacement perpendiculaire. Plus encore, les cellules tumorales ont une affinité avec les fibres myélinisées et leur comportement, que l'on modélise par de la diffusion, peut prendre des formes complexes. Les cellules migrent préférentiellement le long des fibres, parfois en s'enroulant autour des axones (Pedersen et al., 1995; Giese et Westphal, 1996; Giese et al., 1996; Belien et al., 1999; Yoshida et al., 2002; Giese et al., 2003). Les modèles de prolifération-diffusion proposés dans la littérature sont tous isotropes, et n'intègrent pas cette directionnalité dans le processus de migration cellulaire. Nous proposons un modèle, qui est une extension du modèle de prolifération-diffusion hétérogène, tenant compte de l'anisotropie des tissus cérébraux.

8.1 Equation de prolifération-diffusion anisotrope

Pour généraliser l'équation (7.5) au cas anisotrope, un moyen simple est de considérer une diffusion gaussienne. L'équation devient alors :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla c) + f(c), \tag{8.1}$$

où **D** est le tenseur de diffusion cellulaire. Cette matrice symétrique positive approxime la diffusion des cellules tumorales par un modèle elliptique, comme nous l'avons vu précédemment concernant la diffusion des molécules d'eau en DTI. Le tenseur **D** peut par ailleurs dépendre de la position spatiale **x**, on obtient alors un modèle anisotrope et hétérogène, auquel on peut adjoindre des conditions aux limites similaires à celles décrites dans l'équation (7.6) :

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D}(\mathbf{x})\nabla c) + f(c) \\ c(\mathbf{x}, 0) &= c_0(\mathbf{x}) & \forall \mathbf{x} \in \Omega \\ \mathbf{n}(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{D}\nabla c(\mathbf{x}) &= 0 & \forall \mathbf{x} \in \partial\Omega. \end{cases}$$
(8.2)

Ce modèle tient compte de la directionnalité, puisque la diffusion s'y fera préférentiellement dans la direction principale du tenseur de diffusion cellulaire \mathbf{D} .

8.2 Tenseur de diffusion cellulaire

Nous disposons de très peu d'informations sur le tenseur de diffusion cellulaire. Tout ce que l'on sait, c'est que le milieu de propagation des cellules tumorales, c'est-à-dire le cerveau, est identique au milieu de diffusion de l'eau lorsque l'on fait de la DTI. Nous avons donc eu l'idée de nous inspirer du tenseur de diffusion de l'eau tel que donné par la DTI (nous le noterons \mathbf{D}_{eau} dans tout ce chapitre).

Les cellules tumorales ont bien entendu des propriétés de diffusion différentes des molécules d'eau. Du fait de leur différence de taille, les cellules diffusent beaucoup plus lentement que les molécules d'eau (bien heureusement !). En revanche, on peut supposer en première approximation que leurs profils de diffusion sont identiques, à un facteur d'échelle près :

$$\mathbf{D} = D \frac{\mathbf{D}_{\text{eau}}}{\text{tr}(\mathbf{D}_{\text{eau}})},\tag{8.3}$$

où D est la diffusion cellulaire moyenne, égal à D_b dans la substance blanche et à D_q dans la substance grise.

Les interactions gliome/glie sont complexes. Les cellules tumorales ne diffusent pas de la même manière que l'eau mais interagissent de manière active avec les faisceaux axonaux. Le profil de diffusion cellulaire peut s'en trouver très différent de celui de l'eau et, en particulier, l'anisotropie de la diffusion cellulaire est différente. Nous proposons de tenir compte de ce phénomène en agissant sur l'anisotropie du tenseur, sans modifier son orientation. La manière la plus simple de procéder est d'augmenter artificiellement, grâce à un facteur r, la plus grande valeur propre du tenseur, en gardant les autres valeurs propres constantes :

$$\tilde{\mathbf{D}} = r \cdot \lambda_1 \mathbf{e}_1 \mathbf{e}_1^\mathsf{T} + \lambda_2 \mathbf{e}_2 \mathbf{e}_2^\mathsf{T} + \lambda_3 \mathbf{e}_3 \mathbf{e}_3^\mathsf{T}, \tag{8.4}$$

où $(\lambda_i, \mathbf{e}_i)$ sont les valeurs et vecteurs propres de **D**. Le tenseur résultant $\tilde{\mathbf{D}}$ a la même orientation que **D**, mais est plus *étiré*.

Cette méthode présente néanmoins un inconvénient : lorsque le tenseur de diffusion n'est pas très anisotrope (par exemple en présence d'un croisement de fibres), il n'y a aucune raison a priori de privilégier la direction de propagation \mathbf{e}_1 . Une manière de résoudre ce problème est de faire varier les valeurs propres du tenseur en fonction de son anisotropie. Pour cela, reprenons les coefficients de linéarité c_l , de planicité c_p et de sphéricité c_s exposés au §2.3.2.2. Lorsque c_l est proche de 1, le tenseur a une allure linéaire, dans ce cas $\lambda_1 \gg (\lambda_2, \lambda_3)$ et la direction \mathbf{e}_1 est privilégiée. Quand c_p est proche de 1, le tenseur est planaire, c'est-à-dire que $\lambda_1 \simeq \lambda_2 \gg \lambda_3$ et, dans ce cas, les directions \mathbf{e}_1 et \mathbf{e}_2 sont privilégiées. Enfin, si c_s est proche de 1, aucune direction n'est privilégiée. En utilisant ces facteurs, nous proposons de modifier les valeurs propres de \mathbf{D} de la manière suivante :

$$\tilde{\mathbf{D}} = \sum_{i=1}^{3} a_i(r) \lambda_i \mathbf{e}_i \mathbf{e}_i^{\mathsf{T}}, \qquad (8.5)$$

où les fonctions a_i sont définies par la relation matricielle :

$$\begin{pmatrix} a_1 \\ a_2 \\ a_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r & r & 1 \\ 1 & r & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_l \\ c_p \\ c_s \end{pmatrix}.$$
(8.6)

Ainsi, et comme $c_l + c_p + c_s = 1$, les fonctions a_i ont exactement le comportement escompté :

- lorsque $c_l = 1$, $a_1 = r$, et $a_2 = a_3 = 1$: la direction \mathbf{e}_1 est privilégiée.
- lorsque $c_p = 1$, $a_1 = a_2 = r$ et $a_3 = 1$: les directions \mathbf{e}_1 et \mathbf{e}_2 sont privilégiées. - lorsque $c_s = 1$, $a_1 = a_2 = a_3 = 1$: aucune direction n'est privilégiée.

Le tenseur de diffusion cellulaire \mathbf{D}_{cell} est ensuite obtenu en renormalisant $\tilde{\mathbf{D}}$ pour conserver la même valeur de la diffusion moyenne initiale :

$$\mathbf{D}_{\text{cell}} = \tilde{\mathbf{D}} \cdot \frac{\sum_{i=1}^{3} \lambda_i}{\sum_{i=1}^{3} a_i \lambda_i}.$$
(8.7)

8.3 Schéma de résolution numérique

Il existe différentes méthodes pour résoudre l'équation (8.2) de manière numérique. Nous exposons en annexe C deux schémas de résolution : le premier consiste à discrétiser l'équation (8.2) en approchant les opérateurs de dérivation temporelle et spatiale (schéma aux *différences finies*). Le second consiste à écrire la même équation sous une forme intégrale, et à discrétiser l'espace par des éléments structuraux pour approcher la solution (schéma aux *éléments finis*). Ces schémas ont chacun leurs avantages et inconvénients. Le schéma aux différences finis se caractérise par la simplicité de sa mise en œuvre pratique, tandis que le schéma aux éléments finis nécessite un maillage de l'espace, ici tri-dimensionnel, qui n'est pas évident à obtenir. En revanche, le schéma aux éléments finis a l'avantage de prendre en compte de manière très naturelle les conditions aux limites. Pour un aperçu plus global, mais ne manquant pas pour autant de rigueur, sur l'analyse numérique des équations aux dérivées partielles, nous invitons le lecteur à consulter l'ouvrage de référence de Raviart et Thomas (1983).

Nous avons privilégié le schéma aux différences finies pour résoudre l'équation (8.2). Celle-ci peut être discrétisée sur une grille régulière de la manière suivante :

$$\frac{C^{k+1} - C^k}{\Delta T} = (1 - \theta)\mathbf{A}C^k + \theta\mathbf{A}C^{k+1},$$
(8.8)

où C^k est un vecteur représentant la concentration en cellules tumorales dans tout le volume au temps $t = k\Delta T$, **A** est un opérateur de discrétisation, ΔT le pas de discrétisation en temps et θ un paramètre compris entre 0 et 1. Le vecteur C^0 étant donné par les conditions initiales, on résout cette équation pour tout k > 0 en utilisant une méthode de gradient précontraint (Ciarlet, 1998).

8.4 Perspectives : résolution du problème inverse

Le titre de cette section commence par le mot « perspectives ». En effet, bien que nous ayons avancé dans notre réflexion sur la méthode de résolution, ce travail est encore en cours, et s'inscrit naturellement dans les perspectives.

8.4.1 Motivations

Les modèles de la croissance tumorale que nous avons exposés précédemment ont tous un point commun : ils font intervenir un certain nombre de paramètres qui ont non seulement une interprétation physique bien précise, mais qui, de plus, influencent grandement le comportement de la tumeur simulée.

La localisation initiale de la tumeur (donnée par la fonction $c_0(\mathbf{x})$) a bien évidemment un rôle essentiel dans la suite de son évolution. Les paramètres de diffusion D et de prolifération ρ influent sur les profils spatial et temporel de la tumeur. Estimer ces trois paramètres à partir d'images d'IRM, en utilisant un modèle de la croissance tumorale, est un problème motivant à bien des égards.

La localisation initiale de la tumeur est importante d'un point de vue oncologique. Comme nous l'avons déjà évoqué, certaines études ont montré que la localisation d'une tumeur est corrélée avec d'autres caractéristiques, par exemple sa signature génétique (Zlatescu et al., 2001; Mueller et al., 2002). Ces caractéristiques peuvent influencer le comportement de la tumeur (notamment ses propriétés de diffusion et de prolifération). La détermination du point de départ apporterait donc une petite brique supplémentaire pour comprendre les facteurs complexes qui interviennent dans la genèse d'une tumeur cérébrale.

Les paramètres D et ρ déterminent le comportement de la tumeur dans l'espace et dans le temps. En particulier, nous l'avons montré (cf. équation 7.8) que dans le modèle de prolifération/diffusion, le produit $D\rho$ détermine l'évolution du diamètre de la tumeur visible à l'IRM. Nous avons aussi illustré l'influence de ces facteurs, pris indépendamment, sur le profil de concentration de la tumeur. Lorsque D est grand, le profil de concentration est aplati, et lorsque ρ est grand, le profil de concentration tumoral est piqué (cf. figure 8.1). Ce profil de concentration n'est pas visible à l'imagerie, où l'on ne voit que la partie émergée de l'iceberg, il est pourtant déterminant lorsqu'un traitement est envisagé sur la tumeur. Une chirurgie, par exemple, serait plus efficace sur une tumeur à profil de concentration piqué. La tumeur étant moins diffuse, il y a moins de risque de réapparition aux contours de la zone d'exérèse.



FIG. 8.1 : Influence du facteur D/ρ sur le profil tumoral.

Un autre exemple de l'importance de ce profil de concentration (et donc du rapport D/ρ) est illustré par la figure 8.2. Cette figure montre l'évolution du volume tumoral pour deux simulations où le produit $D\rho$ est constant. Le traitement y est modélisé par une prolifération nulle (c'est à dire une réponse au traitement q égale au coefficient de prolifération ρ selon le modèle (7.12). Avant le début du traitement, les deux tumeurs ont une évolution linéaire du diamètre tumoral, avec des pentes égales (à peu près 4 mm par an). L'application du traitement induit des réponses complètement différentes selon le type de tumeur. La première, pour laquelle $D/\rho =$ 1 (figure 8.2a) donne une réponse radiologique médiocre, puisque le volume tumoral continue à augmenter. La deuxième tumeur, pour laquelle $D/\rho = 4$ (figure 8.2b) répond beaucoup mieux au traitement et voit son volume diminuer directement après le début du traitement. Notre interprétation de ces deux courbes est la suivante : lorsque la prolifération est élevée, le profil de concentration tumorale est piqué. Ainsi, l'arrêt de la prolifération tumorale provoque un processus de diffusion seul, qui étale le profil de densité. Comme, dans ce cas, ce dernier est piqué, la partie visible à l'imagerie (donc supérieure à un seuil de densité) semble s'agrandir. Au contraire, lorsque la diffusion est prédominante, le profil de concentration est aplati, et la partie émergée n'est pas assez dense pour que les cellules qui en diffusent dépassent le seuil en concentration, le volume apparent semble alors diminuer. Bien entendu, les courbes de la figure 8.2 proviennent de simulations, mais elles semblent décrire des réponses aux traitements observés dans la réalité. La connaissance a priori de cette réponse, grâce à un problème inverse, pourrait guider la stratégie d'application des traitements. Par exemple, on pourrait privilégier la chirurgie dans le cas de tumeurs à profil de densité piqué $(D/\rho$ faible), éventuellement suivie d'une chimiothérapie.



FIG. 8.2 : Influence du rapport D/ρ sur l'évolution en cours de traitement des tumeurs. **a**. lci $D/\rho = 1$, le traitement diminue la vitesse de croissance de la tumeur, mais elle continue à croître. **b**. Pour $D/\rho = 4$, le traitement a pour effet de réduire le volume tumoral. Dans les deux cas on a $D\rho = 10^{-4}$ mm²jour⁻².

Dans le cas contraire $(D/\rho \text{ élevé})$, la chirurgie ne sera pas efficace car la tumeur est très diffuse, on pourrait alors privilégier la chimiothérapie.

8.4.2 Stratégies de résolution

Rappelons que la problème direct consiste à trouver une fonction c solution de l'EDP avec conditions aux limites suivante :

$$\begin{array}{rcl}
-\frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D\nabla u) - f(u) &= 0 & \operatorname{sur} \Omega \times [0,T] \\
(D\nabla u) \cdot \mathbf{n} &= 0 & \operatorname{sur} \partial\Omega \\
u(.,t=0) &= c_0 & \operatorname{sur} \Omega.
\end{array}$$
(8.9)

L'objectif de cette section est de fournir quelques pistes pour la résolution du problème inverse, qui consiste à déduire les paramètres $\boldsymbol{\theta}$ du modèle de prolifération-diffusion (($\boldsymbol{\theta} = \mathbf{D}, \rho, c_0$) par exemple) à partir de la donnée d'une ou de plusieurs images de la même tumeur à différents stades de son évolution.

Tout d'abord, pour estimer ces paramètres $\boldsymbol{\theta}$, il faut se donner une fonction de coût $J(\boldsymbol{\theta})$, par exemple la distance quadratique entre la concentration cellulaire réelle et la concentration cellulaire simulée à l'aide de ces paramètres. Une fois cette fonction donnée, il faut l'optimiser, c'est-à-dire chercher les paramètres $\boldsymbol{\theta}^*$ pour lesquels cette fonction est optimale (minimale pour le cas d'une distance quadratique par exemple). Pour optimiser la fonction J, nous avons deux alternatives : les méthodes déterministes et les méthodes stochastiques.

8.4.2.1 Exemple de méthode déterministe

La méthode du gradient est une méthode déterministe. Elle consiste à calculer le gradient de la fonction J selon les directions données par les composantes de θ , et à rechercher l'optimum de manière itérative en modifiant les paramètres $\boldsymbol{\theta}$ dans la direction donnée par $-\nabla J$, jusqu'à atteindre un optimum. Dans le cas qui nous concerne, le calcul du gradient de $\boldsymbol{\theta}$ n'est pas immédiat, puisque les paramètres agissent sur une EDP dont la solution influence notre fonction de coût J.

La technique classique dans ce genre de situation est de remplacer $J(\boldsymbol{\theta})$ par une fonction j(u) où u est une fonction de $\Omega \times [0, T]$ dans IR. Une fois la fonction j définie (ce qui n'est pas toujours évident), on pose la fonction lagrangienne suivante :

$$\mathcal{L}(u,\boldsymbol{\theta},v) = j(u(\boldsymbol{\theta})) + \int_{\Omega} \int_{0}^{T} \frac{\partial u}{\partial t} v + D\nabla u \nabla v - f(u)v \mathrm{d}\mathbf{x} \mathrm{d}t + (u(.,t=0) - u_{0})v(0).$$
(8.10)

Lorsque la fonction u est égale à la solution c du problème direct (8.9), le lagrangien est égal à la fonction de coût :

$$\mathcal{L}(c, \boldsymbol{\theta}, v) = J(\boldsymbol{\theta}), \forall v, \tag{8.11}$$

On cherche alors la fonction v telle que :

$$\frac{\partial \mathcal{L}(u, \boldsymbol{\theta}, v)}{\partial u} = 0. \tag{8.12}$$

Pour cela, en dérivant le lagrangien, on trouve que v est solution du problème dual suivant :

$$-\frac{\partial v}{\partial t} - \nabla \cdot (D\nabla v) - f'(u)v = -\frac{\partial j}{\partial u} \quad \text{sur } \Omega \times [0, T]$$

$$(D\nabla v) \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{sur } \partial \Omega$$

$$v(., t = T) = 0 \quad \text{sur } \Omega.$$
(8.13)

Si on note w la solution de cette EDP, le calcul de la dérivée de J par rapport aux paramètres θ se calcule en dérivant simplement le lagrangien, pris par rapport aux solution c et w des problèmes direct et dual :

$$\frac{\partial J}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \frac{\partial (L)(c, \boldsymbol{\theta}, w)}{\partial \boldsymbol{\theta}}.$$
(8.14)

Ces dérivées se calculent de la manière suivante :

$$\frac{\partial \mathcal{L}(c,\boldsymbol{\theta},w)}{\partial D} = \int_{\Omega} \int_{0}^{T} D\nabla u \nabla v \mathrm{d} \mathbf{x} \mathrm{d} t$$

$$\frac{\partial \mathcal{L}(c,\boldsymbol{\theta},w)}{\partial \rho} = -\int_{\Omega} \int_{0}^{T} \frac{\partial f}{\partial \rho}(c) v \mathrm{d} \mathbf{x} \mathrm{d} t$$

$$\frac{\partial \mathcal{L}(c,\boldsymbol{\theta},w)}{\partial c_{0}} = -w(.,0).$$
(8.15)

En résumé, le calcul du gradient de J en un point nécessite la résolution des deux EDP (8.9) et (8.13).

L'inconvénient majeur de ce type de méthode est le risque de tomber sur des minima locaux de la fonction J.

8.4.2.2 Exemple de méthode stochastique

Un exemple de méthodes stochastique est l'algorithme du recuit simulé. Cela consiste à parcourir l'espace Θ des possibilités pour les paramètres $\boldsymbol{\theta}$, en minimisant la fonction de coût J. Cet algorithme fonctionne comme une descente de gradient,

141

c'est-à-dire que l'on parcourt l'espace des paramètres en optimisant J jusqu'à tomber sur le minimum, à ceci près que l'on se permet parfois d'aller dans des directions qui n'optimisent pas forcément J.

Le déroulement de l'algorithme est le suivant : à chaque itération n, un candidat $\boldsymbol{\theta}_n$ est tiré au hasard dans Θ , à partir du précédent $\boldsymbol{\theta}_{n-1}$. Si $J(\boldsymbol{\theta}_n) \leq J(\boldsymbol{\theta}_{n-1})$, alors le candidat $\boldsymbol{\theta}_n$ est adopté. Si $J(\boldsymbol{\theta}_n) > J(\boldsymbol{\theta}_{n-1})$, alors le candidat $\boldsymbol{\theta}_n$ est adopté avec une probabilité égale à $\exp(-(J(\boldsymbol{\theta}_n) - J(\boldsymbol{\theta}_{n-1}))/k)$. En augmentant k au fur et à mesure des itérations, cette probabilité devient de plus en plus faible. On s'assure donc d'une part de ne pas tomber dans un minimum local au début et, d'autre part, d'optimiser la fonction J après un grand nombre d'itérations.

Cette méthode permet de trouver l'optimum global, mais souffre de deux inconvénients majeurs : (1) la détermination du paramètre k et de sa dynamique de variation avec les itérations est délicate, et nécessite une bonne connaissance du problème; (2) la convergence de ce type de méthode requiert un grand nombre d'itérations (variable selon le profil de la fonction J, que l'on ne connaît pas par avance), ce qui peut être extrêmement lent puisqu'à chaque itération, le calcul de la fonction de coût nécessite la résolution du problème direct (8.9).

8.4.2.3 Où l'on introduit l'équation iconale

Il existe une alternative aux deux approches exposées ci-dessus. En effet, sous certaines hypothèses, on peut montrer que les surfaces délimitant les iso-valeurs de la fonction de concentration cellulaire c évoluent à une vitesse locale qui dépend du tenseur de diffusion local **D** et du paramètre de prolifération ρ . Ainsi, la fonction $T(\mathbf{x})$ qui, à chaque point \mathbf{x} , associe le temps d'arrivée du front de concentration cellulaire, suit une équation du type iconale anisotrope. La résolution de cette équation (par la méthode exposée au chapitre 5) permettrait d'avoir, pour un jeu de paramètres (c_0, \mathbf{D}, ρ) , le temps d'arrivée du front tumoral en tout point de l'espace.

Ce résultat a des conséquences importantes. Tout d'abord, cette méthode permettrait de s'affranchir du calcul de la concentration tumorale, et de s'intéresser uniquement aux fronts. Nous rappelons que cette concentration n'est pas accessible via l'imagerie et, donc, on peut difficilement construire une fonction de coût qui constituerait l'écart entre la concentration réelle et la concentration simulée. En revanche, nous avons accès à l'évolution au cours du temps du front tumoral réel et simulé. Cette méthode aurait aussi l'avantage de la rapidité, puisque la résolution de l'équation iconale est très rapide (grâce à l'algorithme de cheminement rapide) par rapport à la résolution de l'EDP de réaction-diffusion¹.

L'inconvénient de cette méthode est que, pour le moment, l'équation d'évolution du front est une approximation valable dans le cas d'une faible diffusivité de la tumeur par rapport à son degré de prolifération.

¹pour un ordre d'idée, sur tout le cerveau, l'équation iconale est résolue en 40 secondes, et l'EDP de réaction-diffusion en 30 minutes!
Chapitre 9

Applications

9.1 Application à des données simulées

L'objectif de l'utilisation de données simulées est de tester la précision de notre schéma de résolution numérique (aux différences finies). L'idéal pour vérifier la précision du schéma est de connaître la solution analytique dans un milieu particulier.

Une expérimentation du solveur en environnement de simulations nous a permis de vérifier la précision du schéma de résolution numérique. Pour cela, nous avons simulé un milieu hétérogène (tenseur circulaire), où la trace D du tenseur de diffusion cellulaire **D** est cependant constante. Les paramètres de simulations sont $(C_0; \rho; D) = (200 \text{ cellules.mm}^{-3}; 0,0012 \text{ cellules.jour}^{-1}; 0.01 \text{ mm}^2.jour}^{-1}).$

Pour un schéma de prolifération exponentiel, nous savons que l'équation de réaction-diffusion s'écrit :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla c) + \rho c. \tag{9.1}$$

La résolution de cette équation en milieu fini est délicate, et dépend beaucoup de la géométrie de l'ouvert Ω . En revanche, on peut écrire très facilement la solution analytique pour le nombre de cellules tumorales à chaque instant. En effet, en intégrant l'équation (9.1) sur tout le volume Ω , et en notant n le nombre total de cellules $(n(t) = \int_{\Omega} c(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x})$, on obtient l'équation

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \int_{\Omega} \nabla \cdot \left(\mathbf{D} \nabla c \, \mathrm{d} \mathbf{x} \right) + \rho n. \tag{9.2}$$

Le premier terme du second membre de cette équation est nul étant données les conditions aux bords, et en utilisant la formule de Green. Ainsi, le nombre total de cellules obéit à l'équation

$$n(t) = n_0 e^{\rho t},\tag{9.3}$$

où n_0 est le nombre initial de cellules tumorales. La figure 9.1 montre une comparaison entre la solution analytique et la solution numérique pour l'évolution du nombre total de cellules.



FIG. 9.1 : Évolution du nombre total de cellules tumorales.
 a. Les courbes représentant les solutions analytique et numérique de l'évolution du nombre total de cellules sont superposées.
 b. L'erreur relative reste autour de 1%.

9.2 Application à des données réelles

Nous avons testé le modèle sur des données réelles afin de tenter de reproduire le comportement de certains gliomes. Le modèle anisotrope se montre plus à même d'expliquer la forme de certaines tumeurs que le modèle isotrope. Par ailleurs nous verrons les limites du modèle sur une deuxième tumeur et tenterons d'en tirer quelques conclusions et perspectives à venir.

9.2.1 Description des données

Nous avons sélectionné les IRM de deux patients suivis pour des gliomes de grade II (selon la classification de l'OMS) au service de Neurochirurgie de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière entre 1994 et 2001. Nous nous sommes concentrés sur des patients ayant des tumeurs centrées autour de l'insula, et qui s'étendent aux lobes frontal et temporal, car on sait que la substance blanche est particulièrement anisotrope à cet endroit. Les images ont été acquises avant que les patients n'aient reçu de traitement.

Nous n'avions aucune image de diffusion, ni d'IRM en format numérique pour les patients choisis. C'est pourquoi les simulations de croissance tumorale ont été réalisées sur les données d'un sujet volontaire sain, soit les mêmes données d'IRMd que celles décrites au paragraphe 6.2.1.1.

9.2.2 Paramètres des simulations

Dans toutes les simulations, la concentration initiale c_0 a été fixée à 200 cellules par mm³ dans un voxel. Le seuil de détectabilité a été fixé à 500 cellules par mm³. La valeur de ce seuil influence la durée avant apparition de la tumeur, mais ni la dynamique d'extension tumorale, ni sa forme ne sont influencés par ce paramètre, dont la valeur est encore sujette à débat. Le facteur r a été pris égal à 10. Les



FIG. 9.2: Point de départ de la simulation de la tumeur de l'unciné. Le point de départ est indiqué par la flèche bleue

paramètres de diffusion et de prolifération sont les suivants : $(D_g; D_b; \rho) = (2.10^{-3} \text{ mm}^2.\text{jour}^{-1}; 10^{-2} \text{ mm}^2.\text{jour}^{-1}; 0,0012 \text{ jour}^{-1})$. La première simulation (tumeur du faisceau unciné) a été effectuée sur 30 ans.

9.2.3 Résultats

L'objectif de cette étude était de simuler la croissance d'une tumeur dans le cerveau d'un sujet sain, pour approcher au mieux les images de tumeurs acquises chez des patients. Les résultats ont été comparés ensuite de manière visuelle aux images d'IRM des patients.

La première simulation nous a permis d'analyser la forme d'un gliome vu par l'IRM. La figure 9.3 compare les images cliniques au diagnostic avec les résultats de simulations utilisant d'une part le modèle isotrope hétérogène et, d'autre part, le modèle anisotrope hétérogène. Nous avions supposé que le point de départ de la tumeur se situait dans la partie inférieure de l'insula (cf. figure 9.2). La forme de la tumeur donnée par l'IRM du patient est plus proche de celle donnée par la simulation anisotrope. En particulier, l'extension postérieure dans le lobe temporal se traduit par une pointe qu'est incapable d'expliquer un modèle isotrope. Cette pointe correspond à l'invasion de la tumeur dans le faisceau fronto-occipital inférieur et les radiations optiques.

Nous avons également appliqué le modèle pour décrire la dynamique de la croissance tumorale. Pour cela, nous avons sélectionné un patient ayant une tumeur qui s'étendait le long du faisceau arqué, et dont deux images d'IRM à sept ans d'intervalle étaient disponibles¹. Les résultats montrent que le choix des facteurs **D** et ρ expliquent bien la dynamique temporelle de la tumeur, mais ne montrent pas un avantage clair à utiliser le modèle anisotrope (figures 9.4 et 9.5).

¹Le patient n'ayant reçu aucun traitement durant cet intervalle.



FIG. 9.3 : Résultats des simulations de la tumeur du faisceau unciné.
 a. IRM du patient. b. Simulation anisotrope. c. Simulation isotrope. L'échelle de couleurs représente la concentration en cellules tumorales.

9.2.4 Discussion

Les modèles computationnels de la croissance des gliomes ont vu le jour il y a une dizaine d'années. Ces modèles ont été utilisés notamment pour quantifier les effets de la chimiothérapie sur des astrocytomes anaplasiques (Tracqui et al., 1995), pour analyser les effets d'une exérèse sur les courbes de survie des patients (Woodward et al., 1996) et pour suggérer une classification des tumeurs basée sur



 $FIG.\ 9.4$: Résultats de la simulation en zone insulaire (début de l'évolution). **a**. Première IRM du patient ayant une tumeur dans la zone insulaire (autour du faisceau arqué). **b**. (resp **c**.) Image correspondante pour la simulation isotrope (resp. anisotrope).



FIG. 9.5 : Résultats de la simulation en zone insulaire (après 7 ans d'évolution). a. IRM du même patient après sept ans d'évolution. b.. (resp. c.) simulation isotrope (resp. anisotrope) après sept ans de propagation (r = 10).

les différences individuelles des facteurs de diffusion et de prolifération (Burgess et al., 1997). Un affinement de ces modèles a été proposé par Swanson et al. (2000, 2002b) pour les gliomes de haut grade. Ce modèle induit une différence de diffusivité entre la substance grise et la substance blanche, et explique assez bien l'évolution radiologique des gliomes de haut grade. Le modèle anisotrope a été motivé par le fait que les gliomes de bas grade exhibent des formes complexes qui ne sont pas prédites par les modèles isotropes.

Diffusion anisotrope Dans ce travail, l'information donnée par la DTI nous a servi à introduire la diffusion anisotrope dans un modèle de prolifération-diffusion. Modéliser la diffusion anisotrope est indispensable pour expliquer correctement la forme de certaines tumeurs vues par l'IRM. En effet, même avec une différence de diffusivité entre la substance grise et la substance blanche, il n'est pas possible d'obtenir avec un modèle isotrope une forme telle qu'indiquée par la figure 9.3a. Dans ce cas là, le modèle anisotrope reflète l'invasion des faisceaux unciné et fronto-occipital inférieur. De plus, l'anisotropie a été augmentée artificiellement (par rapport à celle donnée par la diffusion de l'eau) pour retrouver cette forme particulière de la tumeur. D'un point de vue microscopique, ce résultat n'est pas surprenant : des objets aussi différents que des molécules d'eau et des cellules tumorales n'ont certainement pas les mêmes propriétés de diffusion. La migration cellulaire résulte d'un ensemble d'interaction complexes, y compris de la diffusion active, que nous modélisons simplement en augmentant l'anisotropie du tenseur. Ce dernier nous sert simplement à avoir une idée de la géométrie du milieu (directions principales des fibres).

Influence du point initial Dans cette étude, nous avons restreint nos simulations à une configuration initiale de tumeur réduite à un seul voxel. Cette hypothèse semble raisonnable puisque les GBG sont rarement multifocaux (plusieurs points sources distribués). Néanmoins, lorsque plusieurs IRM sont disponibles pour un patient, la première IRM peut être utilisée comme état de départ de la simulation (Tracqui et Mendjeli, 1999).

Limitations Dans nos simulations, en particulier celle concernant la tumeur située dans le faisceau arqué, plusieurs faisceaux étaient envahis (plus que ce que suggérait l'IRM du patient). Dans cette simulation, la tumeur simulée envahit aussi bien le faisceau arqué que le faisceau longitudinal inférieur (cf. figure 9.5). Cette différence entre les simulations et la réalité clinique suggère qu'il existe des interactions biologiques entre les cellules tumorales et les faisceaux de la substance blanche, qui ne sont pas prises en compte par notre modèle (ni par aucun autre, d'ailleurs).

Dans notre modèle, l'effet de masse (déformation des structures par la tumeur) n'est pas pris en compte. Pour les GBG, ce n'est pas dramatique car ils n'engendrent en général pas d'effet de masse significatif. L'équipe Epidaure, de l'INRIA Sophia-Antipolis, s'est penchée sur la question, parallèlement et indépendamment à ce travail. Leur modèle inclut aussi bien l'anisotropie que l'effet de masse, et leur sert à simuler des gliomes de haut grade (Clatz et al., 2005). Pour les GBG avec effet de masse, les déformations des tissus devraient être prises en compte par le modèle. Comme nous l'avons dit précédemment, les données utilisées pour les simulations proviennent d'un sujet sain, car il n'existe pas encore d'atlas standard de DTI. Pour la segmentation substance grise/substance blanche, nous avons utilisé le logiciel SPM2². Cette méthode de segmentation est loin d'être parfaite. En particulier, elle ne permet pas une délimitation parfaite de l'espace sous-arachnoïdien. Cette remarque est cruciale : par exemple, pour le cas de la tumeur simulée le long du faisceau arqué, le masque du cerveau permettait des ponts entre deux bords de la vallée sylvienne et induisait ainsi une diffusion d'un lobe à l'autre à travers ces ponts. Pour une vraie tumeur, l'arachnoïde, qui constitue une barrière anatomique infranchissable, sépare ces deux espaces et ne permet pas aux tumeurs de la traverser. La segmentation est donc une étape importante pour pouvoir réaliser des simulations réalistes.

La valeur des paramètres utilisés dans nos simulations ne sont que des approximations. Il y a en réalité très peu de données utilisables dans la littérature pour estimer ces paramètres. Par exemple, la valeur du seuil de détectabilité a été fixée à 500 cellules par mm³. Cette valeur a été estimée en comparant des données histologiques à des images de CT (« Computerized Tomography », ou Tomographie par Ordinateur). Il n'y a eu, à notre connaissance, aucune étude pour estimer ce paramètre sur l'IRM. Le rapport D/ρ est aussi très peu connu. Pour pouvoir avoir accès à ce rapport qui, on le rappelle, détermine l'allure du bord de la tumeur, il faudrait analyser la densité de cellules tumorales en périphérie de la lésion par une biopsie stéréotaxique. Cela est bien entendu très difficile à envisager, puisqu'il est délicat d'un point de vue éthique de prélever des tissus radiologiquement sains. La simulation, associée à une résolution du problème inverse, constitue une piste pour estimer ce rapport de manière non invasive.

 $^{^{2}} disponible \ sur \ internet: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm2.html$

Chapitre 10 Discussion et conclusions

Dans ce chapitre, on commence par discuter des apports méthodologiques de ce travail de thèse (cf. section 10.1). En section 10.2 on aborde les différentes extensions possibles de ce travail, pour repousser certaines de ses limites actuelles. Enfin, en section 10.3, on discute des perspectives d'application, en lien avec des problématiques cliniques, ou avec d'autres modalités d'imagerie.

10.1 Méthodes

10.1.1 La tractographie par géodésiques

La méthode de tractographie que nous avons proposée dans ce travail repose sur le calcul de géodésiques dans un espace elliptique. Cette méthode a l'avantage d'être plus robuste aux perturbations locales dans les données, puisqu'elle optimise un critère global. Cela est particulièrement utile lorsque l'on veut reconstruire des fibres de la substance blanche, qui sont sujettes à de nombreux croisements, provoquant des erreurs de reconstruction quand on adopte les approches classiques. En outre, cette méthode permet le calcul rapide de graphes anatomiques, c'est à dire des liens entre un grand nombre de régions données du cerveau.

Néanmoins, et comme toutes les autres méthodes de tractographie, la méthode de géodésiques nécessite une validation approfondie. Il s'agit de répondre aux questions suivantes : quelle métrique est la plus adaptée pour la construction de fibres en tant que géodésiques? Quel indice de pertinence utiliser pour décider de la validité ou non d'une fibre? Une géodésique représente-t-elle réellement une trajectoire de fibres? La réponse à ces question passe par une validation des fibres reconstruites par différents moyens, par exemple en utilisant d'autres modalités d'imagerie, ou par des méthodes plus invasives chez l'animal, ou encore en neurochirurgie chez l'homme *via* les stimulations électriques sous-corticales.

10.1.2 La croissance anisotrope du gliome

Les gliomes évoluent préférentiellement le long des fibres de la substance blanche. Or, jusqu'à présent, les modèles de la croissance tumorale et, notamment, ceux qui modélisent les tumeurs cérébrales, ne prenaient pas en compte l'anisotropie du milieu d'évolution. La simulation réaliste de la croissance de ces tumeurs doit passer par la prise en compte de la structure des faisceaux de fibres. Une manière de le faire est de considérer la représentation en tenseurs, inspirée de la DTI. Nous avons choisi un modèle de type réaction-diffusion, que nous avons généralisé au cas anisotrope en introduisant un tenseur de diffusion cellulaire. Ce type de modèles présente deux avantages : (1) le comportement macroscopique du modèle est très intuitif, (2) les paramètres du modèle se réduisent à un nombre limité de facteurs, jouant chacun un rôle bien déterminé sur l'évolution du gliome. Cette propriété est importante car elle peut jouer un rôle essentiel dans l'identifiabilité des paramètres du modèle dans le cadre du problème inverse (cf. § 10.2.2).

10.2 Extensions du travail

10.2.1 Utilisation de modèles de diffusion plus complexes

Nous avons présenté en section 2.3.3 des techniques de construction du profil de diffusion de l'eau qui ne sont pas basées sur le modèle classique du tenseur de diffusion. Ces techniques permettent de surmonter, du moins à une certaine échelle, le problème des croisements de fibres de la substance blanche. Il serait donc intéressant de considérer des extensions de la méthode de tractographie et du modèle de croissance tumorale incluant l'utilisation de ces techniques.

Par exemple, supposons que l'on cherche à calculer des distances géodésiques, avec un modèle de tenseur, sur une grille régulière. Si en un point le tenseur est sphérique (isotrope), il se trouve à la même distance par rapport à tous ses voisins. Si on utilise une technique du type DSI ou Q-Ball qui nous donne un profil plus précis de la diffusion, et qui n'est plus sphérique, certains de ses voisins seront plus proches que d'autres. Bien entendu, il faudra revoir la mise en œuvre de l'algorithme de cheminement rapide, et considérer un voisinage adéquat pour que la procédure soit suffisamment rapide est précise.

10.2.2 Résolution du problème inverse

Une extension importante de ce travail de thèse est la résolution du problème inverse pour l'équation de réaction-diffusion anisotrope. Cela consiste à estimer les paramètres de diffusion et de prolifération, ainsi que le point de départ de la tumeur, à partir d'images de tumeurs à différents instants. L'estimation des paramètres du modèle apporterait un véritable outil d'aide à la planification de la stratégie thérapeutique, et un moyen non invasif de classifier les gliomes intracérébraux (cf. § 8.4).

Notre pari est que le modèle anisotrope est mieux adapté pour résoudre le problème inverse. Comme nous l'avons déjà évoqué, les paramètres de diffusion et de prolifération jouent des rôles différents dans la croissance tumorale. Si le paramètre de diffusion influence le profil spatial de la tumeur (sa forme, sa géométrie), le cœfficient de prolifération influence, lui, plutôt l'évolution du nombre de cellules. Bien entendu, ces deux paramètres ont aussi une influence croisée, nous avons bien vu que leur produit déterminait directement la vitesse de croissance du diamètre moyen de la tumeur. Or, le modèle anisotrope reflète bien la forme de la tumeur, il sera donc sensible à des variations du cœfficient de diffusion (qui influence la forme), ce qui pourrait rendre les paramètres plus identifiables que dans un modèle isotrope, où la tumeur a une forme de boule dans tous les cas.

10.2.3 Interface logicielle

Pour évaluer les méthodes proposées dans cette thèse sur un grand nombre de sujets, et en faisant varier les paramètres des modèles, il est essentiel que ces méthodes aient une mise en œuvre facile. Actuellement, l'implémentation de ces méthodes est faite sous Matlab[®]. Une interface graphique a été développée pour l'outil de croissance tumorale, tant sous BrainVisa que sous Matlab, et son utilisation reste à améliorer, en particulier à cause de la multitude de formats de données. L'outil de tractographie ne dispose pas encore d'une interface graphique. Un effort important pour développer ces interfaces doit être accompli dans les mois qui viennent. L'objectif étant de rendre ces outils utilisables par nos collaborateurs cliniciens, car c'est l'une des manières les plus efficaces pour évaluer et valider nos outils.

10.3 Perspectives

10.3.1 Applications dans un cadre clinique

L'étude des réseaux anatomiques peut avoir des retombées aussi bien cognitives que cliniques. D'une part, nous savons que le cerveau fonctionne comme un réseau distribué, et que ce fonctionnement est susceptible de se modifier avec le temps, soit par un processus d'apprentissage, soit à la suite d'une pathologie (mécanisme de plasticité cérébrale). La méthode de tractographie par géodésiques pourrait servir d'outil de référence pour l'étude de ces mécanismes. D'autre part, des études ont montré qu'il est possible de détecter des pathologies invisibles à l'imagerie anatomique seule. Ainsi, Greicius et al. (2004) ont montré que, grâce à l'étude d'un réseau fonctionnel (dit du « mode par défaut »), on pouvait distinguer des patients atteints par la maladie d'Alzheimer des sujets sains. Par ailleurs, Bozzali et al. (2002) ont découvert des différences d'anisotropie locale (dans la zone du genou du cors calleux) entre les sujets sains et les sujets Alzheimer. La méthode de tractographie par géodésiques pourrait donc s'appliquer à la caractérisation de l'organisation et de la structure de réseaux cérébraux, sortes d'*empreintes* anatomiques, qui permettraient d'identifier des pathologies affectant les connexions cérébrales.

10.3.2 Comparaison des connectivités anatomique et fonctionnelle

Les analyses de connectivité fonctionnelle utilisent des mesures de la fonction cérébrale pour inférer des connexions fonctionnelles cérébrales (Mc Intosh et Gonzalez-Lima, 1994; Marrelec et al., 2005). Une des hypothèses centrales et récurrentes à ces techniques est que la connectivité observée est la résultante des interactions directes ou indirectes entre les aires cérébrales *via* la substance blanche. Une autre hypothèse est que, plus le chemin anatomique entre deux régions est direct et important, plus la valeur de la connectivité fonctionnelle est élevée. Le manque de données systématiques sur les connexions de la substance blanche chez l'homme limite la possibilité de tester ce type d'hypothèses. La convergence des deux approches apporterait non seulement une sorte de double validation, mais contribuerait aussi à avancer dans la compréhension de l'organisation complexe du cerveau. Par exemple, cela permettrait de caractériser certains réseaux cérébraux spécifiques (motricité, langage, vision, etc.) ainsi que leur altération dans le cadre d'une pathologie (accident vasculaire cérébral, gliome, etc.). Notre méthode de tractographie apporte un moyen substantiel pour effectuer cette comparaion anatomo-fonctionnelle.

10.3.3 Vers une modélisation de l'interaction gliome/glie

Le modèle de simulation de la croissance tumorale est encore largement perfectible. L'action du gliome sur le cerveau peut être modélisée en ajoutant une prise en compte de l'effet de masse (même s'il n'est pas très présent dans les GBG) et de la déformation des tissus environnants, ce qu'a déjà proposé Clatz et al. (2005). Le modèle pourrait également inclure une description plus microscopique de l'interaction gliome/glie, par exemple la diffusion active. D'un point de vue macroscopique, nous avons modélisé l'action de la glie sur le gliome par un profil anisotrope de l'évolution tumorale, mais des phénomènes plus complexes peuvent intervenir. Ainsi, certaines tumeurs se développent de façon préférentielle sur certains faisceaux plutôt que d'autres (c'est le cas de la tumeur du faisceau arqué, section 9.2.3), et le présent modèle ne suffit pas à expliquer ce type de comportement.

Pour valider notre modèle de réaction-diffusion, il faudrait non seulement l'appliquer à une large population de données de sujets, mais aussi avoir une approche (même heuristique) de l'ordre de grandeur des paramètres de diffusion et de prolifération pour chaque sujet. Ces paramètres sont difficiles a estimer, même dans le cas où l'on a procédé a une biopsie. Chacun des paramètres a un rôle crucial dans l'évolution de la tumeur. Le modèle de l'évolution tumorale proposé, couplé a une résolution du problème inverse serait dans l'avenir un outil important pour le neurochirurgien dans l'optimisation de sa stratégie thérapeutique.

Annexes

Annexe A Le langage des neuro-radiologues

La complexité spatiale des structures cérébrales complique grandement leur représentation. La solution pratique la plus souvent adoptée est de représenter une structure donnée dans un ou plusieurs plans de coupe du cerveau en deux dimensions. Il existe trois types de coupes principalement utilisés (figure A.1a). Une coupe *sagittale* est une coupe parallèle au plan médian qui sépare les deux hémisphères. Une coupe *axiale* est grossièrement parallèle au plan du sol pour un homme debout qui regarde droit devant lui. Enfin, une coupe *coronale* est perpendiculaire aux deux autres plans de coupe. Lorsque l'on s'écarte des ces trois orientations de coupes, on dit que l'on fait une coupe *oblique*.

Il existe un vocabulaire spécifique pour se repérer selon les axes dans les différentes coupes (voir figure A.1b). Dans une coupe axiale ou coronale, une structure proche du plan médian est dite médiale, et une structure qui en est éloignée est dite latérale. Pour les deux autres axes, le vocabulaire utilisé fait référence à la souris, pour laquelle le cerveau se trouve allongé dans le prolongement du corps. Dans une coupe sagittale ou coronale, une structure située vers le bas est dite ventrale (vers le ventre), et une structure située vers le haut est dite dorsale (vers le dos). Dans une coupe sagittale ou axiale, une structure située vers le nez est dite antérieure (ou rostrale, du côté du museau), et une structure située à l'arrière du cerveau est dite postérieure (ou caudale, du côté de la queue).



 $F\mathrm{IG.}\ A.1$: Représentation en coupe du cerveau..

a. Plans de coupe conventionnels de neuroanatomie et appellations correspondantes.
b. Exemples de coupes, et vocabulaire lié aux axes du plan de coupe. (figure adaptée de Kandel et al. (2000) pour (a) et de Kahle (2002) et internet pour (b))

Annexe B Éléments de calculs des variations

B.1 Position du problème

Soit un milieu isotrope non homogène, en chaque point $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ duquel on définit une vitesse $v(\mathbf{x})$ indépendante de la direction. Calculons le temps de parcours le long d'une courbe γ à la vitesse v. L'élément d'arc ds, où s est l'abscisse curviligne, sera parcouru en un temps égal à ds/v et, pour parcourir l'ensemble de la courbe, il faudra un temps T exprimé par l'intégrale :

$$T = \int_{\gamma} \frac{\mathrm{d}s}{v(\gamma(s))}.$$
 (B.1)

Calculer une trajectoire qui minimise ce temps de parcours est tout l'objet du calcul des variations (ou calcul variationnel). En général, on considère que la vitesse de propagation dépend à la fois de la position \mathbf{x} et de la direction $\mathbf{x}' = d\mathbf{x}/ds$, et on considère des intégrales sous la forme :

$$J = \int_{s_0}^{s_1} F(s, \mathbf{x}, \mathbf{x}') \mathrm{d}s, \tag{B.2}$$

où F est une fonction suffisamment dérivale. Minimiser l'intégrale J revient à trouver la courbe $\gamma \in \Gamma_{\mathbf{x}_0 \mathbf{x}_1}$ minimisant J et telle que $\gamma(s_0) = \mathbf{x}_0$ et $\gamma(s_1) = \mathbf{x}_1$.

B.2 Equations d'Euler

Nous noterons abusivement $\mathbf{x}(s)$ une courbe de l'espace. Le théorème suivant donne une condition nécessaire pour qu'une telle courbe réalise un extremum de l'intégrale (B.2) :

Théorème 1 (Condition d'extrémalité)

$$F_{\mathbf{x}} - \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s}F_{\mathbf{x}'} = 0. \tag{B.3}$$

Preuve. Soit \mathbf{x}_{α} une famille de courbes définies par

$$\mathbf{x}_{\alpha}(s) = \mathbf{x}(s) + \alpha \eta(s), \tag{B.4}$$

où η est une fonction arbitraire, nulle aux extrémités ($\eta(s_0) = \eta(s_1) = 0$). La fonctionnelle J dépend alors du paramètre α :

$$J(\alpha) = \int_{s_0}^{s_1} F(s, \mathbf{x} + \alpha \eta, \mathbf{x}' + \alpha \eta') \mathrm{d}s.$$
(B.5)

En dérivant J par rapport à α , et en écrivant que cette dérivée est nulle en $\alpha = 0$ (car **x** est un extremum pour J), on obtient :

$$J_{\alpha}(0) = \int_{s_0}^{s_1} \eta \cdot F_{\mathbf{x}} + \eta' \cdot F_{\mathbf{x}'} ds$$

$$= \underbrace{[\eta \cdot F_{\mathbf{x}'}]_{s_0}^{s_1}}_{(I)} + \underbrace{\int_{s_0}^{s_1} \eta(s) \cdot (F_{\mathbf{x}} - \frac{d}{ds}F_{\mathbf{x}'}) ds}_{(II)}$$

$$= 0.$$
 (B.6)

Le terme (I) est nul car η est nulle aux extrémités. Le terme (II) est donc nul quel que soit η , ce qui implique que $F_{\mathbf{x}} - \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{ds}}F_{\mathbf{x}'} = 0$.

B.3 Changement de variables

Les équations d'Euler (B.3) définissent un système de n équations aux dérivées partielles du second ordre. Il est souvent utile de procéder à un changement de variables, dit canonique, qui permet de passer à un système d'équations du premier ordre. On pose :

$$\mathbf{v} = F_{\mathbf{x}'} H = \mathbf{x}' \cdot F_{\mathbf{x}'} - F.$$
 (B.7)

Dans ce cas, le système (B.3) se réécrit simplement en fonction des nouvelles variables :

La fonction F est reliée aux nouvelles variables \mathbf{v} et H par la relation :

$$F = \mathbf{v} \cdot H_{\mathbf{v}} - H. \tag{B.9}$$

B.4 Condition de transversalité

Nous allons maintenant chercher à caractériser les courbes extrémales, en cherchant une condition sur leur tangente. Pour cela, faisons varier les extrémités de la courbe en posant $s_0 = s_0(\alpha)$ et $s_1 = s_1(\alpha)$ avec $\alpha \in \mathbb{R}$. Les courbes voisines de la courbe extrémale, qui étaient dans ce qui précède sous la forme $\mathbf{x} + \alpha \eta$, auront maintenant une forme libre $\mathbf{x}(s, \alpha)$ où α est un paramètre quelconque, tel que pour $\alpha = 0$ on retrouve la courbe principale ($\mathbf{x}(s) = \mathbf{x}(s, 0)$). La fonctionnelle J s'écrit maintenant :

$$J(\alpha) = \int_{s_0(\alpha)}^{s_1(\alpha)} F(s, \mathbf{x}(s, \alpha), \mathbf{x}'(s, \alpha)) \mathrm{d}s.$$
(B.10)

La variation première de cette fonction, δJ , qui est par définition le produit de la dérivée par rapport à α , pour $\alpha = 0$, par α , s'exprime alors :

$$\delta J = F \delta s_1 - F \delta s_0 + \int_{s_0}^{s_1} F_{\mathbf{x}} \cdot \delta \mathbf{x} + F_{\mathbf{x}'} \cdot \delta \mathbf{x}' \mathrm{d}s.$$
(B.11)

On peut donc écrire :

$$\delta s_{i} = \frac{\mathrm{d}s_{i}}{\mathrm{d}\alpha}\Big|_{\alpha=0} \alpha \qquad (i = 0, 1)$$

$$\delta \mathbf{x} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \alpha}\Big|_{\alpha=0} \alpha \qquad (B.12)$$

$$\delta \mathbf{x}' = \frac{\partial}{\partial \alpha} [\frac{\mathrm{d}\mathbf{x}}{\mathrm{d}s}]\Big|_{\alpha=0} \alpha = \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s} \delta \mathbf{x}.$$

Avec ces notations, ajoutées à celle du changement de variables canonique, on obtient le théorème suivant :

Théorème 2 (Condition de transversalité)

La tangente d'une courbe extrémale est perpendiculaire au vecteur $(-H, \mathbf{v})$. Autrement dit :

$$-H \cdot \delta s + \mathbf{v} \delta \mathbf{x} = 0. \tag{B.13}$$

Preuve. Calculons le terme en $F'_{\mathbf{x}}$ dans l'expression de δJ donnée par (B.11) :

$$\int_{s_0}^{s_1} F_{\mathbf{x}'} \cdot \delta \mathbf{x}' ds = \int_{s_0}^{s_1} F_{\mathbf{x}'} \cdot \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s} \delta \mathbf{x} ds$$

= $F_{\mathbf{x}'} \cdot (\delta \mathbf{x})_1 - F_{\mathbf{x}'} \cdot (\delta \mathbf{x})_0 - \int_{s_0}^{s_1} \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s} F_{\mathbf{x}'} \cdot \delta \mathbf{x} ds,$ (B.14)

où les $(\delta \mathbf{x})_i$ sont les valeurs prises aux extrémités par la variation de \mathbf{x} :

$$(\delta \mathbf{x})_i = \left. \frac{\partial \mathbf{x}(s_i, \alpha)}{\partial \alpha} \right|_{\alpha=0} \alpha. \tag{B.15}$$

Cette quantité est différente de la variation première (totale) $\delta \mathbf{x}_i$ des coordonnées aux extrémités, puisqu'en variant α dans $\mathbf{x}(s_i, \alpha)$, les deux coordonnées changent. Cette variation s'exprime :

$$\delta \mathbf{x}_i = \left. \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}\alpha} \mathbf{x}(s_i(\alpha), \alpha) \right|_{\alpha=0} \alpha = \mathbf{x}'_i \delta s_i + (\delta \mathbf{x})_i. \tag{B.16}$$

En injectant cette relation dans l'expression de δJ , on obtient (après quelques remaniements) :

$$\delta J = \left[(F - \mathbf{x}' \cdot F_{\mathbf{x}'}) \delta s + F_{\mathbf{x}'} \cdot \delta \mathbf{x} \right]_{s_0}^{s_1} + \int_{s_0}^{s_1} (F_{\mathbf{x}} - \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s} F_{\mathbf{x}'}) \cdot \delta \mathbf{x} \mathrm{d}s.$$
(B.17)

Le second terme de la somme dans cette équation est nul (équations d'Euler). En fixant la borne s_0 , et en variant s, on obtient pour une courbe extrémale ($\delta J = 0$) la relation :

$$(F - \mathbf{x}' \cdot F_{\mathbf{x}'})\delta s + F_{\mathbf{x}'} \cdot \delta \mathbf{x} = 0.$$
(B.18)

En utilisant les variables canoniques (équation (B.7)), on obtient la condition de transversalité. \blacksquare

B.5 Champs de courbes extrémales

Considérons un faisceau de courbes extrémales issues d'un point \mathbf{x}_0 de l'espace, et supposons que ces courbes extrémales ne se coupent qu'en \mathbf{x}_0 . Sur chacune de ces courbes extrémales, posons un point \mathbf{x} tel que la longueur de l'intégrale J (équation B.2)) le long de chaque courbe soit égale au même nombre ρ . On appelle champ d'extrémales, la fonction u égale à la constante ρ au point \mathbf{x} lorsque celui-ci parcourt les iso-valeurs de la longueur de l'intégrale J. Le gradient de cette fonction ainsi définie est parallèle aux courbes extrémales. Il satisfait donc les conditions de transversalité! Autrement dit, on a :

$$\frac{\partial u}{\partial s} \propto -H$$

$$\frac{\partial u}{\partial \mathbf{x}} \propto \mathbf{v},$$
(B.19)

où les deux coefficients de proportionnalité sont égaux. On peut même démontrer que, dans cette équation, mieux que des proportionalités, nous avons des égalités ! En effet, reprenons la formule :

$$\delta J = \left[(F - \mathbf{x}' \cdot F_{\mathbf{x}'}) \delta s + F_{\mathbf{x}'} \cdot \delta \mathbf{x} \right]_{s_0}^{s_1} + \int_{s_0}^{s_1} (F_{\mathbf{x}} - \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s} F_{\mathbf{x}'}) \cdot \delta \mathbf{x} \mathrm{d}s, \tag{B.20}$$

et récrivons-la en utilisant les variables canoniques :

$$\delta J = \left[-H\delta s + \mathbf{v} \cdot \delta \mathbf{x}\right]_{s_0}^{s_1} + \int_{s_0}^{s_1} \left(F_{\mathbf{x}} - \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}s}F_{\mathbf{x}'}\right) \cdot \delta \mathbf{x}\mathrm{d}s. \tag{B.21}$$

Lorsque l'on déplace le point $\mathbf{x}(s_1)$ dans l'espace, la courbe extrémale varie bien entendu, mais le second terme de l'équation (B.21) reste nul puisque l'intégration se fait le long d'une courbe extrémale. Le premier terme est nul à la borne s_0 si nous choisissons de fixer cette extrémité. Puisque l'intégrale se calcule le long d'une courbe extrémale, on peut remplacer la valeur de J par u, ainsi la variation première de u s'exprime simplement :

$$\delta u = -H\delta s + \mathbf{v} \cdot \delta \mathbf{x},\tag{B.22}$$

d'où les égalités :

$$\frac{\partial u}{\partial s} = -H$$

$$\frac{\partial u}{\partial \mathbf{x}} = \mathbf{v}.$$
(B.23)

Nous avons ainsi des équations aux dérivées partielles qui caractérisent le champ d'extrémales u.

B.6 Application au cas elliptique

Appliquons les résultats précédents au cas elliptique (voir aussi § 5.1.4.4). Rappelons que dans ce cas, la fonction F est définie par :

$$F(s, \mathbf{x}, \mathbf{x}') = \sqrt{\mathbf{x}'(s) \cdot \mathbf{M}(\mathbf{x}(s))\mathbf{x}'(s)},$$
(B.24)

où \mathbf{M} est une matrice symétrique définie positive (dans le cadre de la tractographie par géodésiques, nous avons choisi l'inverse du tenseur de diffusion). Nous pouvons remarquer que la fonction F ne dépend pas explicitement de l'abscisse curviligne s. De plus, F est homogène de degré 1 en \mathbf{x}' , c'est-à-dire :

$$F(s, \mathbf{x}, k\mathbf{x}') = kF(s, \mathbf{x}, \mathbf{x}') , \forall k \in \mathbb{R}.$$
 (B.25)

On a donc l'identité suivante (formule d'Euler pour les fonctions homogènes) :

$$F = \mathbf{x}' \cdot F_{\mathbf{x}'}.\tag{B.26}$$

H est donc identiquement nul, ce qui implique, d'après la première des équations du système (B.23), que le champ u est indépendant de l'abscisse curviligne (c'est une bonne nouvelle!) :

$$\frac{\partial u}{\partial s} = F - \mathbf{x}' \cdot F_{\mathbf{x}'} = 0. \tag{B.27}$$

Par ailleurs, en utilisant la deuxième équation du système (B.23), la variation de u par rapport aux coordonnées de l'espace s'exprime par :

$$\frac{\partial u}{\partial \mathbf{x}} = F_{\mathbf{x}'} = \frac{\mathbf{M}\mathbf{x}'}{F},\tag{B.28}$$

d'où la relation de la tangente des géodésiques au gradient de u:

$$\mathbf{x}' = F\mathbf{M}^{-1}\nabla u. \tag{B.29}$$

Cette relation permet de reconstruire les lignes géodésiques à partir de la connaissance de la fonction u.

En portant cette expression de \mathbf{x}' dans l'équation (B.26), on obtient la fameuse équation iconale :

$$u_{\mathbf{x}} \cdot \mathbf{M}^{-1} u_{\mathbf{x}} = 1. \tag{B.30}$$

Cette équation permet de calculer la fonction u en tout point de l'espace et, avec l'équation (B.29), de construire les lignes géodésiques.

Annexe C

Éléments d'analyse numérique des EDP

C.1 Position du problème

Soit Ω un ouvert borné de \mathbb{R}^n de frontière $\partial \Omega$ assez régulière, et soit T > 0.

Nous nous intéressons dans cette partie aux équations aux dérivées partielles paraboliques du type équation de réaction-diffusion, c'est-à-dire des équations de la chaleur dans lesquels la source de chaleur dépend de la température. Formellement, ces équations s'écrivent sous la forme générale :

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla u) - f(u) = 0,$$
 (C.1)

où $u: \Omega \times [0,T] \to \mathbb{R}$ et $f: \Omega \to \mathbb{R}$. Le problème est de résoudre l'équation (C.1), avec comme conditions aux limites :

 $\mathbf{D}\nabla u \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{dans} \quad \partial\Omega \\ u(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x}) \quad \text{dans} \quad \Omega,$ (C.2)

où $u_0 : \Omega \to \mathbb{R}$. L'équation (C.1) décrit l'évolution au cours du temps de la température (dans le cadre de notre application, la concentration tumorale) dans un milieu anisotrope et hétérogène elliptique.

C.2 Formulation faible

La formulation faible du problème (C.1-C.2) consiste à réécrire ces équations sous une forme algébrique, faisant intervenir des formes bilinéaires. Ce faisant, on se place dans un espace plus grand, permettant de faire moins d'hypothèses sur la fonction u, celles-ci seront reportées sur les formes bilinéaires, ce qui a deux conséquences : (1) on obtient existence et unicité de la solution (sous ces hypothèses) et (2) cette écriture permet d'approcher la vraie solution en se plaçant dans des espaces de dimensions finies approchant l'espace fonctionnel auquel appartient u. Tout d'abord, on commence par multiplier l'équation (C.1) par une fonction test $v \in V = H_0^1(\Omega)$, puis on intègre sur Ω :

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t}(\mathbf{x}, t) v(\mathbf{x}) d\mathbf{x} - \int_{\Omega} v(\mathbf{x}) \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u) d\mathbf{x} - \int_{\Omega} v(\mathbf{x}) f(u(\mathbf{x}, t)) d\mathbf{x} = 0.$$
(C.3)

Pour le terme de dérivée temporelle, on remarque que :

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t}(\mathbf{x}, t) v(\mathbf{x}) d\mathbf{x} = \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} \int_{\Omega} u(\mathbf{x}, t) v(\mathbf{x}) d\mathbf{x}, \qquad (C.4)$$

et pour la dérivée spatiale, en utilisant la formule de Green et les conditions aux limites aux bords $\partial\Omega$ dans (C.2), on a :

$$\int_{\Omega} v(\mathbf{x}) \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u) d\mathbf{x} = \int_{\Omega} \nabla \cdot (v \mathbf{D} \nabla u) d\mathbf{x} - \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla u \cdot \nabla v d\mathbf{x}$$
$$= \int_{\partial \Omega} v \mathbf{D} \nabla u \cdot d\mathbf{a} - \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla u \cdot \nabla v d\mathbf{x} \qquad (C.5)$$
$$= -\int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla u \cdot \nabla v d\mathbf{x}.$$

En combinant les équations (C.4) et (C.5), on a pour toute fonction $v \in V$:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} \int_{\Omega} u(\mathbf{x}, t) v(\mathbf{x}) \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla u \cdot \nabla v \mathrm{d}\mathbf{x} - \int_{\Omega} v(\mathbf{x}) f(u(\mathbf{x}, t)) \mathrm{d}\mathbf{x} = 0.$$
(C.6)

Dans cette équation, les variables temporelle et spatiale jouent des rôles différents. On va les séparer de la manière suivante : étant donné la fonction $u : (\mathbf{x}, t) \mapsto u(\mathbf{x}, t)$, on introduit pour tout t la fonction $u(t) : \mathbf{x} \in \Omega \mapsto u(\mathbf{x}, t) \in \mathbb{R}$. La fonction u peut s'identifier à la fonction u(t) sur [0, T]. De la même façon, on définit $f(t) : \mathbf{x} \in \Omega \mapsto$ $f(u(\mathbf{x}, t)) \in \mathbb{R}$.

On pose, pour toutes fonctions $\phi, \psi \in L^2(\Omega)$:

$$(\phi, \psi) = \int_{\Omega} \phi(\mathbf{x}) \psi(\mathbf{x}) d\mathbf{x}, \qquad (C.7)$$

et pour tout $\phi, \psi \in H^1(\Omega)$:

$$a(\phi, \psi) = \int_{\Omega} \mathbf{D}(\mathbf{x}) \nabla \phi(\mathbf{x}) \nabla \psi(\mathbf{x}) d\mathbf{x}$$

=
$$\sum_{i,j} \int_{\Omega} D_{ij} \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \frac{\partial \psi}{\partial x_j} d\mathbf{x}.$$
 (C.8)

On a ainsi une nouvelle formulation du problème (C.1-C.2) : trouver une fonction $u: t \mapsto u(t) \in V$ telle que :

$$\begin{cases} \forall v \in V, \frac{d}{dt} (u(t), v) + a (u(t), v) = (f(t), v), \\ u(0) = u_0, \end{cases}$$
(C.9)

où la dérivée temporelle est prise au sens des distributions. On remarque que dans cette formulation du problème, seule demeure la condition initiale (temporelle). Les

conditions aux limites spatiales (aux bords $\partial\Omega$) ont été intégrées naturellement dans la réécriture du problème. Le problème (C.9) admet une solution unique si la forme bilinéaire *a* est continue et coercive, c'est-à-dire s'il existe deux constantes $\alpha > 0$ et $\beta > 0$ telles que :

$$\begin{array}{lll} \forall (v,w) \in V^2, & |a(v,v)| \leq \beta \|v\| \cdot \|w\| & \text{(continue)}, \\ \forall v \in V, & a(v,v) \geq \alpha \|v\|^2. & \text{(coercive)}. \end{array}$$
(C.10)

C.3 Résolution numérique

Méthode aux éléments finis

On cherche à résoudre le problème (C.9) dans V. L'idée des éléments finis est de considérer un sous-espace vectoriel V_h de V de dimension finie I(h), puis de construire une solution u_h dans ce sous-espace (solution approchée), du problème approché :

$$\begin{cases} \forall v_h \in V_h, \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} (u_h(t), v_h) + a (u_h(t), v_h) = (f(t), v_h), \\ u_h(0) = u_{0,h}, \end{cases}$$
(C.11)

où $u_{0,h} \in V_h$. On peut montrer que, sous les hypothèses énoncées ci-dessus, les solutions approchées u_h convergent vers la solution u lorsque les sous-espaces V_h approchent l'espace V.

Pour résoudre numériquement ce problème, on choisi une base $(\phi_i)_{i=1}^I$ de l'espace V_h (éléments finis), par exemple des fonction constantes par morceaux sur une grille régulière ou sur une triangulation de l'espace par des tétraèdres. On cherche ensuite la fonction u_h sous la forme :

$$u_h(t) = \sum_{i=1}^{I} \xi_i(t)\phi_i.$$
 (C.12)

Alors en posant $u_{0,h} = \sum_{i=1}^{I} \xi_{0,i}(t)\phi_i$, le problème (C.11) s'écrit :

$$\sum_{i=1}^{I} (\phi_i, \phi_j) \frac{\mathrm{d}\xi_i}{\mathrm{d}t}(t) + \sum_{i=1}^{I} a(\phi_i, \phi_j) \xi_i(t) = (f(t), \phi_j), \quad 1 \le j \le I, \qquad (C.13)$$
$$\xi_i(0) = \xi_{0,i}, \qquad 1 \le i \le I.$$

En introduisant la matrice de Masse $\mathbf{M} = ((\phi_i, \phi_j))_{1 \le i,j \le I}$, et la matrice de Rigidité $\mathbf{R} = (a(\phi_i, \phi_j))_{1 \le i,j \le I}$, et en posant $\xi(t) = (\xi_i(t))_{i=1}^I$, $\xi_0(t) = (\xi_{i,0}(t))_{i=1}^I$ et

 $\beta(t) = ((f(t), \phi_i))_{i=1}^{I}$, le problème approché s'écrit simplement sous la forme :

$$\mathbf{M}\frac{\mathrm{d}\xi}{\mathrm{d}t}(t) + \mathbf{R}\xi(t) = \beta(t), \qquad (C.14)$$
$$\xi(0) = \xi_0.$$

Il s'agit alors de résoudre numériquement un système différentiel ordinaire (et non plus aux dérivées partielles), de dimension I. Ce qui peut être fait en discrétisant la dérivée temporelle comme on le verra au paragraphe suivant.

Méthode aux différences finies

La méthode aux différences finies est plus simple à mettre en œuvre que celle aux éléments finis. On discrétise directement l'équation de réaction-diffusion (C.1) sans passer par la forme faible, ce qui a un avantage : nul besoin d'éléments finis, et donc de maillage 3D de l'espace (qui n'est pas évident à obtenir), il suffit d'avoir une grille régulière discrétisant l'espace, ce qui est le cas lorsque l'on possède un volume 3D composé de voxels. Les différences finies ont toutefois un gros inconvénient : les conditions aux limites aux bords $\partial\Omega$ doivent être prises en compte de manière explicite, ce qui n'est pas toujours évident surtout dans une géométrie complexe comme celle du cerveau.

Dans la suite, la discrétisation sera indexée en temps par n, et en espace par i, j, k. Soit ΔT le pas de discrétisation en temps et $(\Delta X, \Delta Y, \Delta Z)$ les pas en espace. Autrement dit, on notera $c(i\Delta X, j\Delta Y, k\Delta Z, n\Delta T) \equiv C_{i,j,k}^n$. Pour discrétiser l'équation (8.2), nous commencerons par la réécrire sous la forme suivante :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \sum_{i,j=1}^{3} \mathbf{D}_{ij} \frac{\partial^2 c}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^{3} \tilde{D}_i \frac{\partial c}{\partial x_i} + f(c), \qquad (C.15)$$

Où l'on a adopté la notation suivante :

$$\tilde{D}_i = (\mathbf{D}\nabla)_i = \sum_{j=1}^3 \frac{\partial \mathbf{D}_{ij}}{\partial x_j}.$$
(C.16)

Il s'agit maintenant de proposer des schémas discrets pour les opérateurs $\frac{\partial}{\partial t}$, $\frac{\partial}{\partial x_i}$ et $\frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j}$. En utilisant les formules de Taylor jusqu'à un ordre suffisant.

Dérivée temporelle

La formule de Taylor appliquée en la variable temporelle donne :

$$c(t+dt, x, y, z) = c(t, x, y, z) + dt \frac{\partial c}{\partial t}(t, x, y, z) + \frac{dt^2}{2!} \frac{\partial^2 c}{\partial t^2}(t^*, x, y, z), t^* \in [t, t+dt]$$
(C.17)

D'où

$$\frac{\partial c}{\partial t}(t, x, y, z) = \frac{c(t+dt, x, y, z) - c(t, x, y, z)}{dt} + O(dt)$$
(C.18)

Dérivée spatiale

On utilise toujours la formule de Taylor, mais cette fois on différencie de manière symétrique :

$$c(t, x + dx, y, z) = c(t, x, y, z) + dx \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{dx^2}{2!} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(t, x, y, z) + \frac{dx^3}{3!} \frac{\partial^3 c}{\partial x^3}(t, x^*, y, z)$$

$$c(t, x - dx, y, z) = c(t, x, y, z) - dx \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{dx^2}{2!} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(t, x, y, z) - \frac{dx^3}{3!} \frac{\partial^3 c}{\partial x^3}(t, x^*, y, z).$$

En soustrayant les deux équations précédentes, on obtient :

$$\frac{\partial c}{\partial x}(t,x,y,z) = \frac{c(t,x+dx,y,z) - c(t,x-dx,y,z)}{2dx} + O(dx)$$
(C.19)

Pour la dérivée seconde, on développe à l'ordre 4 :

$$c(t, x + dx, y, z) = c(t, x, y, z) + dx \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{dx^2}{2!} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(t, x, y, z) + \frac{dx^3}{3!} \frac{\partial^3 c}{\partial x^3}(t, x, y, z) + \frac{dx^4}{4!} \frac{\partial^4 c}{\partial x^4}(t, x^*, y, z) c(t, x - dx, y, z) = c(t, x, y, z) - dx \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{dx^2}{2!} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(t, x, y, z) - \frac{dx^3}{3!} \frac{\partial^3 c}{\partial x^3}(t, x, y, z) + \frac{dx^4}{4!} \frac{\partial^4 c}{\partial x^4}(t, x^*, y, z)$$

En additionnant les deux équations précédentes, on obtient :

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}(t, x, y, z) = \frac{c(t, x + dx, y, z) - 2c(t, x, y, z) + c(t, x - dx, y, z)}{dx^2} + O(dx^2) \quad (C.20)$$

On procède de la même manière pour les dérivées en y et en z. En ce qui concerne les termes croisés, par exemple pour le calcul de $\frac{\partial^2 c}{\partial y \partial x}$, on applique successivement l'approximation en dérivée première en x puis en y:

$$\frac{\partial^2 c}{\partial y \partial x} \simeq \frac{\partial}{\partial y} \left[\frac{c(t, x + dx, y, z) - c(t, x - dx, y, z)}{2dx} \right] \\
\simeq \frac{1}{2dx} \left[\left(\frac{\partial c}{\partial y} \right)_{x + dx, y, z} - \left(\frac{\partial c}{\partial y} \right)_{x - dx, y, z} \right] \\
\simeq \frac{[c(t, x + dx, y + dy, z) - c(t, x + dx, y - dy, z) - c(t, x - dx, y + dy, z) + c(t, x - dx, y - dy, z)]}{4dxdy}.$$
(C.21)

Schéma de discrétisation

En utilisant les formules calculées ci-dessus (équations (C.18-C.21)), on obtient les schémas suivants :

$$\frac{\partial c}{\partial t} \simeq \frac{C_{i,j,k}^{n+1} - C_{i,j,k}^n}{\Delta T} \tag{C.22}$$

$$\frac{\partial c}{\partial x} \simeq \frac{C_{i+1,j,k}^n - C_{i-1,j,k}^n}{2\Delta X} \tag{C.23}$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \simeq \frac{C_{i+1,j,k}^n - 2C_{i,j,k}^n + C_{i-1,j,k}^n}{\Delta X^2} \tag{C.24}$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x \partial y} \simeq \frac{C_{i+1,j+1,k}^n + C_{i-1,j-1,k}^n - C_{i+1,j-1,k}^n - C_{i-1,j+1,k}^n}{4\Delta X \Delta Y},$$
(C.25)

de même pour la discrétisation de $\frac{\partial c}{\partial y}, \frac{\partial c}{\partial z}, \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}, \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}, \frac{\partial^2 c}{\partial x \partial z} \operatorname{et} \frac{\partial^2 c}{\partial y \partial z}.$

Revenons à présent à l'équation de diffusion (C.15), si l'on note C^n le vecteur représentant les valeurs concaténées de $(C_{i,j,k}^n)_{1 \le i,j,k \le N}$, où N est la taille du volume, alors cette équation s'écrit de manière discrète :

$$\frac{C^{n+1}-C^{n}}{\Delta T} = \mathbf{D}_{11} \frac{C^{n}_{i+1,j,k} - 2C^{n}_{i,j,k} + C^{n}_{i-1,j,k}}{\Delta X^{2}} + \mathbf{D}_{22} \frac{C^{n}_{i,j+1,k} - 2C^{n}_{i,j,k} + C^{n}_{i,j-1,k}}{\Delta Y^{2}} + \mathbf{D}_{33} \frac{C^{n}_{i,j,k+1} - 2C^{n}_{i,j,k} + C^{n}_{i,j,k-1}}{\Delta Z^{2}} + 2\mathbf{D}_{12} \frac{C^{n}_{i+1,j+1,k} + C^{n}_{i-1,j-1,k} - (C^{n}_{i+1,j-1,k} + C^{n}_{i-1,j+1,k})}{4\Delta X \Delta Y} \\
+ 2\mathbf{D}_{13} \frac{C^{n}_{i+1,j,k+1} + C^{n}_{i-1,j,k-1} - (C^{n}_{i+1,j,k-1} + C^{n}_{i-1,j,k+1})}{4\Delta X \Delta Z^{n}_{i}} \\
+ 2\mathbf{D}_{23} \frac{C^{n}_{i,j+1,k+1} + C^{n}_{i,j-1,k-1} - (C^{n}_{i,j+1,k-1} + C^{n}_{i,j-1,k+1})}{4\Delta Y \Delta Z} \\
+ \tilde{D}_{1} \frac{C^{n}_{i+1,j,k} - C^{n}_{i-1,j,k}}{2\Delta X} + \tilde{D}_{2} \frac{C^{n}_{i,j+1,k} - C^{n}_{i,j-1,k}}{2\Delta Y} + \tilde{D}_{3} \frac{C^{n}_{i,j,k+1} - C^{n}_{i,j,k-1}}{2\Delta Z} \\
+ f(C^{n}_{i,j,k}).$$
(C.26)

Autrement dit, si f est une application linéaire (ce qui est le cas pour le schéma exponentiel), l'équation (C.15) discrétisée s'écrit simplement :

$$\frac{C^{n+1} - C^n}{\Delta T} = \mathbf{A}C^n,\tag{C.27}$$

où A est un opérateur de dérivation discrète. En pratique, A est une matrice de grande taille $(N^3 \times N^3)$, creuse, contenant 19 diagonales non nulles.

En pratique, plutôt que d'utiliser le schéma donné par l'équation (C.27), appelé schéma explicite d'Euler, on privilégie la θ -méthode, c'est-à-dire que l'on écrit la variation temporelle comme une combinaison linéaire des états présent et futur :

$$\frac{C^{n+1} - C^n}{\Delta T} = (1 - \theta)\mathbf{A}C^n + \theta\mathbf{A}C^{n+1}.$$
 (C.28)

Pour $\theta = 0$, on retrouve le schéma d'Euler, et pour $\theta = 1/2$ on obtient le schéma de Crank-Nicholson.

Annexe D

Compléments sur le cheminement rapide anisotrope

D.1 Condition de causalité de Tsitsiklis

L'utilisation d'un algorithme en une passe pour calculer des trajectoires optimales (comme le cheminement rapide) nécessite qu'une condition (dite de Tsitsiklis) soit vérifiée (Tsitsiklis, 1995). Cette condition implique la vérification du principe de causalité dans la construction de la fonction de distance u. En effet, cette fonction est construite dans un ordre ascendant (des plus basses valeurs aux plus hautes valeurs), dans ce cas là, la condition de Tsitsiklis implique que si l'on calcule la fonction u en un point \mathbf{x} à partir de son voisinage :

$$u(\mathbf{x}) = \min_{\alpha_i} \left\{ \sum_{i=1}^3 \alpha_i u(\mathbf{x}_i) + \tau(\mathbf{x} - \sum_{i=1}^3 \alpha_i \mathbf{x}_i) \right\},\tag{D.1}$$

où les (\mathbf{x}_i) sont des points voisins de \mathbf{x} (sur une grille), les α_i sont des coefficients compris entre 0 et 1, et dont la somme est égale à 1, et τ désigne la fonction de coût. On rappelle que derrière la formule (D.1) se cachent deux approximations (cf. § 5.1.2.2). Dans le cas elliptique, la fonction de coût prend la forme suivante :

$$\tau(\mathbf{x}) = \sqrt{\mathbf{x}^{\mathsf{T}} \mathbf{M} \mathbf{x}} = \|\mathbf{x}\|_{\mathbf{M}},\tag{D.2}$$

où **M** est une métrique. τ dépend ici de α , on écrira alors $\tau = \tau(\alpha)$. La condition de Tsitsiklis s'écrit :

$$u(\mathbf{x}) \ge u(\mathbf{x}_i), \forall i = 1 \dots 3.$$
(D.3)

Nous allons démontrer que, dans le cas elliptique, et lorsque le voisinage de \mathbf{x} est choisi d'une certaine manière, la condition de Tsitsiklis est vérifiée. Par commodité, on notera dans toute la suite $u_i = u(\mathbf{x}_i)$, et toutes les sommes par rapport à un indice seront prises entre 1 et 3.

Tout d'abord, écrivons les condition de Kuhn-Tucker pour le problème d'optimisation (D.1) sous les contraintes imposées sur les (α_i) . Ces conditions imposent qu'il existe un réel λ tel que :

$$\frac{\partial U(\alpha)}{\partial \alpha_i} = \lambda, \forall i, \tag{D.4}$$

où $\alpha = (\alpha_i)_{i=1}^3$ et $U(\alpha)$ est définie comme la fonction à minimiser :

$$U(\alpha) = \sum_{i} \alpha_{i} u_{i} + \tau(\alpha).$$
 (D.5)

Si l'on considère maintenant que les voisins (\mathbf{x}_i) de \mathbf{x} sont les sommets des simplexes en 26-connexité, alors on peut écrire que pour tout i:

$$\mathbf{x}_i = \mathbf{x} + h\mathbf{e}_i,\tag{D.6}$$

où h est la taille de la grille de discrétisation (que l'on supposera égale à 1 pour simplifier, ce qui ne change rien au résultat final), et les vecteurs \mathbf{e}_i ont, par construction, les particularités suivantes :

$$\begin{aligned} \|\mathbf{e}_{1}\| &= 1\\ \|\mathbf{e}_{2}\| &= \sqrt{2}\\ \|\mathbf{e}_{3}\| &= \sqrt{3}\\ \mathbf{e}_{i}^{k} &\in \{0,1\}, \quad \forall i,k\\ \mathbf{e}_{i}^{k} \cdot \mathbf{e}_{j}^{k} &\geq 0, \qquad \forall i,j,k. \end{aligned}$$
(D.7)

Dans ce cas, la fonction U se récrit :

$$U(\alpha) = \sum_{i} \alpha_{i} u_{i} + \|\sum_{i} \alpha_{i} \mathbf{e}_{i}\|_{\mathbf{M}}, \qquad (D.8)$$

et sa dérivée par rapport à α_i se calcule aisément :

$$\frac{\partial U}{\partial \alpha_i} = u_i + \frac{1}{\tau(\alpha)} \mathbf{e}_i \cdot \mathbf{M}(\sum_j \alpha_j \mathbf{e}_j). \tag{D.9}$$

En combinant avec les conditions de Kuhn-Tucker, on obtient que pour tout i:

$$u_i = \lambda - \frac{1}{\tau(\alpha)} \mathbf{e}_i \cdot \mathbf{M}(\sum_j \alpha_j \mathbf{e}_j).$$
(D.10)

En injectant cette relation dans la définition de U, et en utilisant le fait que $\sum_i \alpha_i = 1$, on obtient :

$$U(\alpha) = \sum \alpha_i \lambda - \sum_i \alpha_i \frac{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{M} \sum_j \alpha_j \mathbf{e}_j}{\tau(\alpha)} + \tau(\alpha)$$

= $\lambda - \frac{\tau(\alpha)^2}{\tau(\alpha)} + \tau(\alpha)$ (D.11)
= λ ,

ce qui donne : $\lambda \ge u_i, \forall i$. Autrement dit :

$$\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{M}(\sum_j \alpha_j \mathbf{e}_j) \ge 0, \forall i.$$
 (D.12)

Cette condition est vérifiée car **M** est une matrice positive. En effet, soit q la forme quadratique associée à cette matrice, c'est-à-dire que l'on a pour tout $\mathbf{x} = (x_i)$:

$$q(\mathbf{x}) = \mathbf{x}^{\mathsf{T}} \mathbf{M} \mathbf{x}.$$
 (D.13)

Si on note (λ_i) les valeurs propres de la matrice **M** (qui sont toutes positives), on a aussi :

$$q(\mathbf{x}) = \sum_{i} \lambda_i x_i^2. \tag{D.14}$$

En outre, pour toute paire (\mathbf{x}, \mathbf{y}) , on a une relation remarquable entre la forme bilinéaire et la forme quadratique associées à la matrice \mathbf{M} :

$$\mathbf{x} \cdot \mathbf{M}\mathbf{y} = \frac{1}{2} \left(q(\mathbf{x} + \mathbf{y}) - q(\mathbf{x}) - q(\mathbf{y}) \right).$$
(D.15)

En appliquant cette relation au produit $\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{M} \mathbf{e}_j$, on obtient :

$$\mathbf{e}_{i} \cdot \mathbf{M} \mathbf{e}_{j} = \frac{1}{2} \left(q(\mathbf{e}_{i} + \mathbf{e}_{j}) - q(\mathbf{e}_{i}) - q(\mathbf{e}_{j}) \right)$$
$$= \frac{1}{2} \left(\sum_{k} \left(\lambda_{k} (e_{i}^{k} + e_{j}^{k})^{2} - \lambda_{k} (e_{i}^{k})^{2} - \lambda_{k} (e_{j}^{k})^{2} \right) \right)$$
$$= \sum_{k} \lambda_{k} e_{i}^{k} e_{j}^{k} \ge 0.$$
(D.16)

Cette quantité est donc positive, de même que $(\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{M} \sum_j \alpha_j \mathbf{e}_j)$ car tous les α_j sont positifs. On a donc démontré que la condition de Tsitsiklis était vérifiée pour un milieu elliptique, et un découpage du voisinage en simplexes particulier.

D.2 Solution explicite du problème d'optimisation (5.33)

Nous cherchons à résoudre le problème d'optimisation suivant (cf. \S 5.1.4.4) :

$$\begin{cases} \min_{\alpha} U(\alpha) = \sum_{i=1}^{3} \alpha_{i} u(\mathbf{x}_{i}) + \left\| \mathbf{x} - \sum_{i=1}^{3} \alpha_{i} \mathbf{x}_{i} \right\|_{\mathbf{M}} \\ \alpha \in \Delta = \left\{ (\alpha_{1}, \alpha_{2}, \alpha_{3}) \in [0, 1]^{3} / \alpha_{1} + \alpha_{2} + \alpha_{3} = 1 \right\}. \end{cases}$$
(D.17)

Pour des raisons de simplification, et sachant que l'on a $\alpha_3 = 1 - \alpha_1 - \alpha_2$, on adoptera les notations suivantes :

$$k_{1} = u(\mathbf{x}_{1}) - u(\mathbf{x}_{3})$$

$$k_{2} = u(\mathbf{x}_{2}) - u(\mathbf{x}_{3})$$

$$k_{3} = u(\mathbf{x}_{3})$$

$$\mathbf{y}_{1} = \mathbf{x}_{3} - \mathbf{x}_{1}$$

$$\mathbf{y}_{2} = \mathbf{x}_{3} - \mathbf{x}_{2}$$

$$\mathbf{y}_{3} = \mathbf{x}_{3} - \mathbf{x}$$

$$r_{ij} = \mathbf{y}_{i}^{\mathsf{T}} \mathbf{M} \mathbf{y}_{j}.$$
(D.18)

La fonction U ne dépend alors que des deux variables α_1 et α_2 :

$$u(\alpha) = f(\alpha_1, \alpha_2) = \alpha_1 k_1 + \alpha_2 k_2 + k_3 + \|\alpha_1 \mathbf{y}_1 + \alpha_2 \mathbf{y}_2 + \mathbf{y}_3\|_{\mathbf{M}}.$$
 (D.19)

f est une fonction différentiable et convexe, elle atteint donc son minimum (non contraint) lorsque $\nabla f = 0$. De plus, le triangle de contraintes Δ est également convexe, ce qui veut dire que si le minimum non contraint de f est en dehors du

triangle Δ , le minimum contraint sera alors sur les bords de ce triangle. Dans ce cas, le problème de minimisation bidimensionnel devient monodimensionnel avec une solution analytique très simple.

Commençons par rechercher le minimum non contraint. Écrire que $\nabla f = 0$ implique :

$$\underbrace{(k_1r_{12} - k_2r_{11})}_{A_1} \cdot \alpha_1 + \underbrace{(k_1r_{22} - k_2r_{12})}_{A_2} \cdot \alpha_2 + \underbrace{(k_1r_{23} - k_1r_{13})}_{B} = 0.$$
(D.20)

Cette équation montre que le minimum de f se trouve sur la droite d'équation $A_1x + A_2y + B = 0$. Cela simplifie grandement le problème, puisque l'on peut ici encore écrire le problème en une dimension, en remplaçant $f(\alpha_1, \alpha_2)$ par la fonction $\tilde{f}(\alpha)$ dont l'expression dépend des valeurs de A_i et B.

- Si
$$A_1 = 0$$
 et $A_2 = 0$

Dans ce cas, on a $k_1 = k_2 = 0$ et la solution analytique est donnée directement par

$$\begin{pmatrix}
\alpha_1 &= \frac{r_{12}r_{23}-r_{13}r_{22}}{r_{11}r_{22}-r_{12}^2} \\
\alpha_2 &= \frac{r_{13}r_{12}-r_{23}r_{11}}{r_{11}r_{22}-r_{12}^2}.
\end{cases}$$
(D.21)

- Si $A_i = 0$ et $A_j \neq 0$ avec $i \neq j$ Dans ce cas, on a $\alpha_j = -\frac{B}{A_j}$ et on pose :

$$\alpha = \alpha_{i}$$

$$k = k_{i}$$

$$u = -k_{j}\frac{B}{A_{j}} + u_{3}$$

$$\mathbf{z}_{1} = \mathbf{x}_{i}$$

$$\mathbf{z}_{2} = -\frac{B}{A_{j}}\mathbf{x}_{j} + \mathbf{x}_{3}$$

$$\tilde{f}(\alpha) = \alpha k + u + \|\alpha \mathbf{z}_{1} + \mathbf{z}_{2}\|_{\mathbf{M}}.$$
(D.22)

Le minimum est alors donné par :

$$\begin{cases} \alpha_1 = \operatorname{argmin}(\tilde{f}(\alpha)) \\ \alpha_2 = -\frac{B}{A_j}. \end{cases}$$
(D.23)

– Si $A_1 \neq 0$ et $A_2 \neq 0$

On a alors la relation $\alpha_2 = -\frac{A_1}{A_2}\alpha_1 - \frac{B}{A_2}$ et, en notant :

$$\alpha = \alpha_{1}$$

$$k = k_{1} - \frac{A_{1}}{A_{2}}k_{2}$$

$$u = -k_{2}\frac{B}{A_{2}} + u_{3}$$

$$\mathbf{z}_{1} = \mathbf{x}_{1} - \frac{A_{1}}{A_{2}}\mathbf{x}_{2}$$

$$\mathbf{z}_{2} = -\frac{B}{A_{2}}\mathbf{x}_{2} + \mathbf{x}_{3}$$

$$\tilde{f}(\alpha) = \alpha k + u + \|\alpha \mathbf{z}_{1} + \mathbf{z}_{2}\|_{\mathbf{M}},$$
(D.24)

la minimum s'écrit :

$$\begin{cases} \alpha_1 = \operatorname{argmin}(\tilde{f}(\alpha)) \\ \alpha_2 = -\frac{A_1}{A_2}\alpha_1 - \frac{B}{A_2}. \end{cases}$$
(D.25)

Dans les deux derniers cas, le minimum de la fonction d'une variable \tilde{f} , s'il existe, a l'expression analytique suivante :

$$\alpha = -\left(r_{12} + k\sqrt{\frac{|R|}{r_{11} - k^2}}\right)/r_{11},\tag{D.26}$$

où $r_{ij} = \mathbf{z}_i^\mathsf{T} \mathbf{M} \mathbf{z}_j$ et $|R| = r_{11} r_{22} - r_{11}^2$.

Enfin, si les minima trouvés dans l'un ou l'autre des cas décrits ci-dessus sont en dehors du triangle Δ , alors on minimise f sur les trois côtés du triangle :

– $\alpha_1 = 0$, dans ce cas, on pose

$$\begin{aligned} \alpha &= \alpha_2 \\ k &= k_2 \\ u &= k3 \\ \mathbf{z}_1 &= \mathbf{y}_2 \\ \mathbf{z}_2 &= \mathbf{y}_3 \\ \tilde{f}(\alpha) &= \alpha k + u + \|\alpha \mathbf{z}_1 + \mathbf{z}_2\|_{\mathbf{M}}; \end{aligned}$$
(D.27)

- $\alpha_2 = 0$, on pose

$$\begin{array}{rcl}
\alpha &=& \alpha_1 \\
k &=& k_1 \\
u &=& k3 \\
\mathbf{z}_1 &=& \mathbf{y}_1 \\
\mathbf{z}_2 &=& \mathbf{y}_3 \\
\tilde{f}(\alpha) &=& \alpha k + u + \|\alpha \mathbf{z}_1 + \mathbf{z}_2\|_{\mathbf{M}};
\end{array}$$
(D.28)

 $-\alpha_1 + \alpha_2 = 1$, on pose

$$\begin{aligned} \alpha &= \alpha_1 \\ k &= k_1 - k_2 \\ u &= k_2 + k_3 \\ \mathbf{z}_1 &= \mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2 \\ \mathbf{z}_2 &= \mathbf{y}_2 + \mathbf{y}_3 \\ \tilde{f}(\alpha) &= \alpha k + u + \|\alpha \mathbf{z}_1 + \mathbf{z}_2\|_{\mathbf{M}} . \end{aligned}$$
 (D.29)

Bibliographie

- Alexander, D., Barker, G., 2005. Optimal imaging parameters for fiber-orientation estimation in diffusion MRI. NeuroImage 27, 357–367.
- Alexander, D., Barker, G., Arridge, S., 2001. Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. Magnetic Resonance in Medicine 48, 331–340.
- Arthurs, O., Boniface, S., 2002. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? Trends in Neurosciences 25, 27–31.
- Aubert, A., Costalat, R., 2002. A model for the coupling between brain electrical activity, metabolism and hemodynamics : application to the interpretation for functional neuroimaging. NeuroImage 17, 1162–1181.
- Aubert, A., Costalat, R., Valabrègue, R., 2001. Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism. Acta Biotheoretica 49, 301–326.
- Auer, D., Putz, B., Auer, L., 2002. Visualization of major fiber tracts and cortical functions in patients with cerebral gliomas. International Congress Series 1247, 153–163.
- Bardinet, E., Ourselin, S., Dormont, D., Malandain, G., Tandé, D., Parain, K., Ayache, N., Yelnik, J., 2002. Co-registration of histological, optical and MR data of the human brain. In : Dohi, T., Kikinis, R. (Eds.), MICCAI'02. pp. 548–555.
- Basser, P., Mattiello, J., Bihan, D. L., 1994. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. Journal of Magnetic Resonance 103, 247–254.
- Basser, P., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., Aldroubi, A., 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magnetic Resonance in Medicine 44, 625–632.
- Basser, P., Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. Journal of Magnetic Resonance 48, 209–219.
- Behrens, T., Johansen-Berg, H., Woolrich, M., Smith, S., Wheeler-Kingshott, C., Boulby, P., Barker, G., Sillery, E., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A., Brady, J., Matthews, P., 2003a. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. Nature Neuroscience 6, 750– 757.

- Behrens, T., Woolrich, M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R., Clare, S., Matthews, M., Brady, J., Smith, S., 2003b. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. Magnetic Resonance in Medicine 50, 1077–1088.
- Belien, A. T., Paganetti, P. A., Schwab, M. E., 1999. Membrane-type 1 matrix metalloprotease (mt1-mmp) enables invasive migration of glioma cells in central nervous system white matter. Journal of Cellular Biology 144, 373–384.
- Berger, M., 1995. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. Clinical Neurosurgery 42, 437–452.
- Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., Cercignani, M., Zuffi, M., Scotti, G., Comi, G., Filippi, M., 2002. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 72, 742–746.
- Brodmann, K., 1909. Vergleichende Localisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Johann Ambrosius Barth.
- Burgess, P. K., Kulesa, P. M., Murray, J. D., Alvord EC Jr, 1997. The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 56, 704–713.
- Buxton, R., Wong, E., Frank, L., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation : the balloon model. Magnetic Resonance in Medicine 39, 855–864.
- Catani, M., Howard, R., Pajevic, S., Jones, D., 2002. Virtual *In Vivo* interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. NeuroImage 17, 77–94.
- Catani, M., Jones, D., Donato, R., Ffytche, D., 2003. Occipito-temporal connections in the human brain. Brain 126, 2093–2107.
- Ciarlet, P., 1998. Introduction à l'analyse numérique matricielle et à l'optimisation. Dunod, Paris.
- Clark, C., Werring, D., Miller, D., 2000. Diffusion imaging of the spinal cord in vivo : estimation of the principal diffusion and application to multiple sclerosis. Magnetic Resonance in Medicine 43, 133–138.
- Clatz, O., Sermesant, M., Bondiau, P., Delingette, H., Warfield, S., Malandain, G., Ayache, N., 2005. Realistic simulation of the 3D growth of brain tumors in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation. IEEE Transactions in Medical Imaging 24, 1334–1346.
- Cohen, L. D., 2001. Multiple contour finding and perceptual grouping using minimal paths. In : Proceedings of the IEEE Workshop on Variational and Level Set Methods (VLSM'01). p. 89.
- Conturo, T., Lori, N., Cull, T., Akbudak, E., Snyder, A., Shimony, J., McKinstry, R., Burton, H., Raichle, M., 1999. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 96, 422–427.
- Cook, J., Woodward, D., Tracqui, P., 1995. Resection of gliomas and life expectancy. Journal of Neuro-oncology 24, 131.
- Crick, F., Jones, E., 1993. The backwardness of human neuroanatomy. Nature 361, 109–110.
- Damadian, R., Zaner, K., Hor, D., DiMaio, T., 1974. Human tumors detected by nuclear magnetic resonance. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 71, 1471–1473.
- Düchting, W., Vogelsaenger, T., 1985. Recent progress in modelling and simulation of three-dimensional tumor growth and treatment. Biosystems 18, 79–91.
- Déjerine, J., 1895. Anatomie des centres nerveux. Vol. 1. Rueff et Cie, Paris.
- Di Virgilio, G., Clarke, S., 1997. Direct interhemispheric visual input to human speech areas. Human Brain Mapping 5, 347–354.
- Dijkstra, E., 1959. A note on two problems in connexion with graphs. Numerische Mathematik 1, 269–271.
- Douek, P., Turner, R., Pekar, J., Patronas, N., Le Bihan, D., 1991. MR color mapping of myelin fiber orientation. Journal of Computer Assisted Tomography 15, 923– 929.
- Duffau, H., 2005a. Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of lowgrade gliomas. Expert Review in Neurotherapeutics 5, 473–485.
- Duffau, H., 2005b. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma : insights into associations between tumour and brain plasticity. Lancet Neurology 4, 476–486.
- Duffau, H., Bauchet, L., Lehericy, S., Capelle, L., 2001. Functional compensation of the left dominant insula for language. Neuroreport 12, 2159–2163.
- Duffau, H., Capelle, L., 2001. Récupération fonctionnelle après résection de gliomes infiltrant l'aire somato-sensorielle primaire (S1). Etude par stimulations électriques per-opératoires. Neurochirurgie 47, 534–541.
- Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Lopes, M., Mitchell, M., Sichez, J., Van Effenterre, R., 2003. Functional recovery after surgical resection of low-grade gliomas in eloquent brain : hypothesis of brain compensation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 74, 1–7.

- Duffau, H., Denvil, D., Capelle, L., 2002a. Absence of movements disorders after surgical resection of right striatum invaded by glioma. Journal of Neurosurgery 97, 363–369.
- Duffau, H., Denvil, D., Capelle, L., 2002b. Long term reshaping of language, sensory and motor maps following glioma resection : a new parameter to integrate in the surgical strategy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 72, 511–516.
- Duffau, H., Sichez, J., Lehéricy, S., 2000. Intraoperative unmasking of brain redundant motor sites during resection of a precentral angioma : evidence using direct cortical stimulation. Annals of Neurology 47, 132–135.
- Einstein, A., 1905. Uber die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. Annalen der Physik 14, 549–560.
- Everitt, B., Hand, D., 1981. *Finite Mixture Distributions*. Chapman and Hall, New York.
- Felleman, D., van Essen, D., 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cerebral Cortex 1, 1–47.
- Flaherty, A., Graybiel, A., 1993. Output architecture of the primate putamen. Journal of Neuroscience 13, 3222–3237.
- Flaherty, A., Graybiel, A., 1994. Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. Journal of Neuroscience 14, 599–610.
- Frank, L., 2001. Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. Magnetic Resonance in Medicine 45, 935–939.
- Geman, S., Geman, D., 1984. *Bayesian Data Analysis. Texts in Statistical Science*. Chapman et Hall, Londres.
- Giese, A., Bjerkvig, R., Berens, M. E., Westphal, M., 2003. Cost of migration : invasion of malignant gliomas and implications for treatment. Journal of Clinical Oncology 21, 1624–1636.
- Giese, A., Kluwe, L., Laube, B., Meissner, H., Berens, M. E., Westphal, M., 1996. Migration of human glioma. Neurosurgery 38, 755–764.
- Giese, A., Westphal, M., 1996. Glioma invasion in the central nervous system. Neurosurgery 39, 235–250.
- Greicius, M., Srivastava, G., Reiss, A., Menon, V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging : Evidence from functional MRI. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 101, 4637–4642.

- Haber, S., Kunishio, K., Mizobuchi, M., Lynd-Balta, E., 1995. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. Journal of Neuroscience 15, 4851–4867.
- Haber, S., Lynd, E., Klein, C., Groenewegen, H., 1990. Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey : an anterograde tracing study. Journal of Comparative Neurology 293, 282–298.
- Hagmann, P., Thiran, J., Jonasson, L., Vandergheynst, P., Clarke, S., Maeder, P., Meuli, R., 2003. DTI mapping of human brain connectivity : statistical fibre tracking and virtual dissection. NeuroImage 19, 545–554.
- Heeger, D. J., Ress, R., 2002. What does fMRI tell us about neuronal activity? Nature Reviews in Neurosciences 3, 142–151.
- Henry, R., Berman, J., Nagarajan, S., Mukherjee, P., Berger, M., 2004. Subcortical pathways serving cortical language sites : initial experience with diffusion tensor imaging fiber tracking combined with intraoperative language mapping. NeuroImage 21, 616–622.
- Hoang-Xuan, K., Capelle, L., Kujas, M., Taillibert, S., Duffau, H., Lejeune, J., Polivka, M., Crinière, E., Marie, Y., Mokhtari, K., Carpentier, A., Laigle, F., Simon, J., Cornu, P., Broët, P., Sanson, M., Delattre, J., 2004. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas and oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. Journal of Clinical Oncology 22, 3133–3138.
- Huettel, S., Song, A., McCarthy, G., 2004. Functional Magnetic Resonance Imaging. Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts USA.
- Jbabdi, S., Bellec, P., Perlbarg, V., M Pélégrini-Issac, M., Benali, H., 2004. A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI. In : Second 2004 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'04). Arlington, VA.
- Jbabdi, S., Mandonnet, E., Duffau, H., Cappelle, L., Swanson, K., Pélégrini-Issac, M., Guillevin, R., Benali, H., 2005. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. Magnetic Resonance in Medicine 54, 616– 624.
- Jellison, B., Field, A., Medow, J., Lazar, M., Salamat, M., Alexander, A., 2004. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter : A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. American Journal of Neuroradiology 25, 356–369.
- Johansen-Berg, H., Behrens, T., Sillery, E., Ciccarelli, O., Thompson, A., Smith, S., Matthews, P., 2005. Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. Cerebral Cortex 15, 31–39.

- Jones, D., Simmons, A., Williams, S., Horsfield, M., 1999. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. Magnetic Resonance in Medicine 42, 37–41.
- Kahle, W., 2002. Atlas de poche d'Anatomie. Vol. 3. Flammarion, Paris.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessel, T., 2000. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York.
- Kansal, A., Torquato, S., Harsh IV, G. R., Chiocca, E., Deisboeck, T., 2000. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. Journal of Theoretical Biology 203, 367–382.
- Kappelle, A., Postma, T., Taphoorn, M., Groeneveld, G., van den Bent, M., van Groeningen, C., KCA, B. Z., Sneeuw, Heimans, J., 2001. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Neurology 56, 118–120.
- Karachi, C., François, C., Parain, K., Bardinet, E., Tandé, D., Hirsch, E., Yelnik, J., 2002. Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. Journal of Comparative Neurology 450, 122–134.
- Klingberg, T., Hedehus, M., Temple, E., Salz, T., Gabrieli, J., Moseley, M., Poldrack, R., 2000. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability : evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. Neuron 25, 493–500.
- Koch, M., Norris, D., Hund-Georgiadis, M., 2002. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. NeuroImage 16, 241–250.
- Lambert, J., 1991. Numerical Methods for Ordinary Differential Systems : The Initial Value Problem. John Wiley & Sons, New York.
- Larousse, P., 1867. *Grand dictionnaire universel du XIX^e siècle*. P Larousse et Cie, Paris.
- Lazar, M., Weinstein, D., Tsuruda, J., Hasan, K., Arfanakis, K., Meyerand, M., Badie, B., Rowley, H., Haughton, V., Field, A., Alexander, A., 2003. White matter tractography using diffusion tensor deflection. Human Brain Mapping 18, 306–321.
- Le Bihan, D., 2003. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nature Reviews Neurosciences 4, 469–480.
- Lehéricy, S., Bardinet, E., Tremblay, L., Van de Moortele, P., Pochon, J., Dormont, D., Kim, D., Yelnik, J., Ugurbil, K., 2005a. Motor control in basal ganglia circuits using fmri and brain atlas approaches. Cerebral Cortex sous presse.

- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P., Pélégrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., Doyon, J., 2005b. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 102, 12566–12571.
- Lehéricy, S., Ducros, M., Krainik, A., Francois, C., Van de Moortele, P., Ugurbil, K., Kim, D.-S., 2004. 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and Pre-SMA projections to the human striatum. Cerebral Cortex 14, 1302–1309.
- Lenglet, C., Deriche, R., Faugeras, O., April 2004. Inferring white matter geometry from diffusion tensor MRI : Application to connectivity. In : Pajdla, T., Matas, J. (Eds.), Proceedings of the 8th European Conference on Computer Vision. Vol. LNCS 3024. pp. 127–140.
- Lim, K., Helpern, J., 2002. Neuropsychiatric applications of DTI a review. NMR in Biomedicine 15, 587–593.
- Lori, N., Cull, T., Akbudak, E., Snyder, A., Shimony, J., Burton, H., Raichle, M., Conturo, T., 1999. Tracking neuronal fibers in the living human brain with diffusion MRI. In : Proceedings of the 8th Annual Meeting ISMRM. Philadelphia, p. 324.
- Mandonnet, E., Delattre, J. Y., Tanguy, M. L., Swanson, K. R., Carpentier, A. F., Duffau, H., Cornu, P., Van Effenterre, R., Alvord EC Jr, Capelle, L., 2003. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. Annals of Neurology 53, 524–528.
- Mangin, J., Poupon, C., Cointepas, Y., Rivière, D., Papadopoulos-Orfanos, D., Clark, C., Régis, J., Bihan, D. L., 2002. A framework based on spin glass models for the inference of anatomical connectivity from diffusion-weighted MR data. NMR in Biomedicine 15, 481–492.
- Marrelec, G., Daunizeau, J., Pélégrini-Issac, M., Doyon, J., Benali, H., 2005. Conditional correlation as a first step toward common framework for functional brain interactivity modeling in functional MRI and MEG/EEG. IEEE Transactions on Signal Processing 53, 3503–3516.
- Marusic, M., Bajzer, Z., Freyer, J. P., Vuk-Palovic, S., 1994. Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models. Cell Proliferation 27, 73–94.
- Mc Intosh, M., Gonzalez-Lima, F., 1994. Structural equation modelling and its application to network analysis of functional brain imaging. Human Brain Mapping 2, 2–22.
- Middleton, F. A., Strick, P. L., 2000. Basal ganglia and cerebellar loops : motor and cognitive circuits. Brain Research Reviews 31, 236–250.
- Mori, S., Crain, B., Chacko, V., van Zijl, P., 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Annals of Neurology 45, 265–269.

- Mori, S., Frederiksen, K., van Zijl, P., Stieltjes, B., Kraut, M., Solaiyappan, M., Pomper, M., 2002. Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. Annals of Neurology 51 (3), 377–380.
- Mori, S., van Zijl, P., 2002. Fiber tracking : principles and strategies a technical review. NMR in Biomedicine 15, 468–480.
- Mori, S., Wakana, S., Nagae-Poetscher, L., van Zijl, P., 2005. *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier Science, Amsterdam.
- Mueller, W., Hartmann, C., Hoffmann, A., Lanksch, W., Kiwit, J., Tonn, J., Veelken, J., Schramm, J., Weller, M., Wiestler, O. D., Louis, D. N., Von Deimling, A., 2002. Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. American Journal of Pathology 161, 313–319.
- Murray, J. D., 2003. *Mathematical Biology II : Spatial Models and Biomedical Applications*, 3rd Edition. Vol. 18. Springer-Verlag, Berlin.
- Neil, J., Mukherjee, P., Huppi, P., 2002. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain. NMR in Biomedicine 15, 543–552.
- O'Donnell, L., Haker, S., Westin, C., 2002. New approaches to estimation of white matter connectivity in diffusion tensor MRI : elliptic PDEs and geodesics in a tensor-warped space. In : Dohi, T., Kikinis, R. (Eds.), MICCAI'02. Vol. LNCS 2488. pp. 459–466.
- Ogawa, S., Lee, T., Kay, A., Tank, D., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 87, 9868–9872.
- Osher, S., Sethian, J., 1988. Fronts propagating with curvature-dependent speed : algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations. Journal of Computational Physics 79, 12–49.
- Pajevic, S., Aldroubi, A., Basser, P., 2002. A continuous tensor field approximation of discrete DT-MRI data for extracting microstructural and architectural features of tissue 154, 85–100.
- Parent, A., 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. Trends in Neurosciences 13, 254–258.
- Parent, A., Hazrati, L., 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The corticobasal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Research Review 20, 91–127.
- Parker, G., Wheeler-Kingshott, C., Barker, G., 2002. Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging. IEEE Transactions in Medical Imaging 21, 505–512.

- Pedersen, P. H., Edvardsen, K., Garcia-Cabrera, I., Mahesparan, R., Thorsen, J., Mathisen, B., Rosenblum, M. L., Bjerkvig, R., 1995. Migratory patterns of lac-z transfected human glioma cells in the rat brain. International Journal of Cancer 62, 767–771.
- Penfield, W., Rasmussen, T., 1950. The Cerebral Cortex of Man. Macmillan, New York.
- Pierpaoli, C., Basser, P., 1996. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. Magnetic Resonance in Medicine 36, 893–906.
- Poupon, C., Clark, C., Frouin, V., Bloch, I., Le Bihan, D., Mangin, J., 1999. Tracking white matter fascicles with diffusion tensor imaging. In : Proceedings of the 8th Annual Meeting ISMRM. Philadelphia, p. 325.
- Poupon, C., Clark, C., Frouin, V., Regis, J., Block, I., Le Bihan, D., Mangin, J., 2000. Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. NeuroImage 12, 184–195.
- Qi, A., Zheng, X., Du, C., An, B., 1993. A cellular automaton model of cancerous growth. Journal of Theoretical Biology 161, 1–12.
- Qingfen, L., 2003. Enhancement, extraction, and visualization of 3D volume data. Thèse de Doctorat, Linkóping University. URL www.isy.liu.se/~qingfen
- Raviart, P. A., Thomas, J. M., 1983. Introduction à l'analyse des équations aux dérivées partielles. Masson, Paris.
- Sedgewick, R., 1988. Algorithms. Addison-Wesley, Reading, MA.
- Sethian, J., 1996. A fast marching level set method for monotonically advancing fronts. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 93, 1591– 1595.
- Sethian, J., Vladimirsky, A., 2001. Ordered upwind methods for static Hamilton-Jacobi equations. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 98, 11069–11074.
- Sethian, J. A., 2002. Level Set Methods and Fast Marching Methods. Cambridge University Press, Cambridge.
- Smolle, J., 1998. Cellular automaton simulation of tumour growth equivocal relationships between simulation parameters and morphologic pattern features. Analytical Cellular Pathology 17, 71–82.
- Smolle, J., Stettner, H., 1993. Computer simulation of tumour cell invasion by a stochastic growth model. Journal of Theoretical Biology 160, 63–72.
- Sotak, C., 2002. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury. NMR in Biomedicine 15, 561–569.

- Sporns, O., Chialvo, D., Kaiser, M., Hilgetag, C., 2004. Organization, development and function of complex brain networks. Trends in Cognitive Sciences 8, 418–425.
- Sporns, O., Tononi, G., Edelman, G. M., 2002. Theoretical neuroanatomy and the connectivity of the cerebral cortex. Behavioural Brain Research 135, 69–74.
- Stejskal, E. O., Tanner, J. E., 1965. Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. Journal of Chemistry and Physics 42, 288–292.
- Swanson, K. R., 1999. Mathematical modeling of the growth and control of tumors. Thèse de Doctorat, University of Washington. URL www.amath.washington.edu/~swanson
- Swanson, K. R., Alvord, E. C., Murray, J. D., 2000. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. Cell Proliferation 33, 317–329.
- Swanson, K. R., Alvord, E. C., Murray, J. D., 2002a. Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors (gliomas) with homogeneous and heterogeneous drug delivery. Acta Biotheoretica 50, 223–237.
- Swanson, K. R., Alvord, E. C., Murray, J. D., 2002b. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. British Journal of Cancer 86, 14–18.
- Swanson, K. R., Alvord, E. C., Murray, J. D., 2003a. Virtual resection of gliomas : Effects of location and extent of resection on recurrence. Mathematical and Computer Modelling 37, 1177–1190.
- Swanson, K. R., Bridge, C., Murray, J. D., Alvord, E. C., 2003b. Virtual and real brain tumors : using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. Journal of the Neurological Sciences 216, 1–10.
- Tononi, G., McIntosh, A., Russell, D., Edelman, G., 1998. Functional clustering : Identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. NeuroImage 7, 133–149.
- Tracqui, P., Cruywagen, G. C., Woodward, D. E., Bartoo, G. T., Murray, J. D., Alvord, E. C., 1995. A mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. Cell Proliferation 28, 17–31.
- Tracqui, P., Mendjeli, M., 1999. Modelling 3-dimensional growth of brain tumours from time series of scans. Mathematical Models and Methods in Applied Sciences 9, 581–598.
- Tschumperlé, D., Deriche, R., December 2001. Diffusion tensor regularization with constraints preservation. In : Jacobs, A., Baldwin, T. (Eds.), Proceedings of the Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Hawaii, pp. 948–953.

- Tsitsiklis, J., 1995. Efficient algorithm for globally optimal trajectories. IEEE Transactions on Automatic Control 40, 1528–1538.
- Tuch, D., 2002. Diffusion MRI of complex tissue structure. Thèse de Doctorat, Massachusetts Institute of Technology. URL www.mit.edu/~dtuch
- Tuch, D., 2004. Q-Ball imaging. Magnetic Resonance in Medicine 52, 1358–1372.
- Tuch, D., Reese, T., Wiegell, M., Makris, N., Belliveau, J., Wedeen, V., 2002. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. Magnetic Resonance in Medicine 48, 577–582.
- Tuch, D., Reese, T., Wiegell, M., Wedeen, V., 2003. Diffusion MRI of complex neural architecture. Neuron 40, 885–895.
- Van den Bent, M., Afra, D., de Witte, O., Ben Hassel, M., Schraub, S., Hoang-Xuan, K., Malmström, P., Collette, L., Piérart, M., Mirimanoff, R., 2005. Longterm efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the EORTC 22845 randomised trial. The Lancet 366, 985–990.
- Von Economo, C., Koskinas, G., 1925. Die Cytoarchitectonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Julius Springer, Berlin.
- Westin, C. F., Maier, S. E., Mamata, H., Nabavi, A., Kikinis, J. R., 2002. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. Medical Image Analysis 6, 93–108.
- Wiegell, M., Larsson, H., Wedeen, V., 2000. Fiber crossing in the human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. Radiology 217, 897–903.
- Wiegell, M., Tuch, D., Larsson, H., Weeden, V., 2003. Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. NeuroImage 19, 391–401.
- Witwer, B., Moftakhar, R., Hasan, K., Deshmukh, P., Haughton, V., Field, A., Arfanakis, K., Noyes, J., Moritz, C., Alexander, A., Badie, B., 2002. Diffusiontensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. Journal of Neurosurgery 97, 568–575.
- Woodward, D. E., Cook, J., Tracqui, P., Cruywagen, G. C., Murray, J. D., Alvord EC Jr, 1996. A mathematical model of glioma growth : the effect of extent of surgical resection. Cell Proliferation 29, 269–288.
- Yeterian, E., Pandya, D., 1991. Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. Journal of Comparative Neurology 312, 43–67.
- Yeterian, E., Pandya, D., 1993. Striatal connections of the parietal association cortices in rhesus monkeys. Journal of Comparative Neurology 332, 175–197.

- Yoshida, D., Watanabe, K., Noha, M., Takahashi, H., Teramoto, A., Sugisaki, Y., 2002. Tracking cell invasion of human glioma cells and suppression by anti-matrix metalloproteinase agent in rodent brain-slice model. Brain Tumor Pathology 19, 69–76.
- Zlatescu, M. C., Tehrani Yazdi, A., Sasaki, H., Megyesi, J. F., Betensky, R. A., Louis, D. N., Cairneross, J. G., 2001. Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. Cancer Research 61, 6713–6715.

Notations

x	nombre réel
x	vecteur
\mathbf{X}	matrice
$ \mathbf{X} $	déterminant de la matrice \mathbf{X}
$\operatorname{tr}(\mathbf{X})$	trace de la matrice \mathbf{X}
\mathbf{X}^{T}	transposée de la matrice \mathbf{X}
X_{ij}	élément scalaire de la i ^{ième} et de la $j^{ième}$ colonne de \mathbf{X}
X^{ij}	élément scalaire de la i ^{ième} et de la $j^{ième}$ colonne de \mathbf{X}^{-1}
\mathbf{I}_n	la matrice $n \times n$ identité
$\ \mathbf{x}\ $	norme quadratique : $\ \mathbf{x}\ ^2 = \mathbf{x}^T \mathbf{x}$
$\ \mathbf{x}\ _{\mathbf{M}}^2$	norme quadratique par rapport à la métrique $\mathbf{M} : \ \mathbf{x}\ _{\mathbf{M}}^2 = \mathbf{x}^{T} \mathbf{M} \mathbf{x}$
$\mathbf{x} \cdot \mathbf{y}$	produit scalaire des vecteurs \mathbf{x} et \mathbf{y}
	$\mathbf{x} \cdot \mathbf{y} = \mathbf{x}^{T} \mathbf{y}.$
$\mathbf{x}\times\mathbf{y}$	produit vectoriel des vecteurs \mathbf{x} et \mathbf{y}
γ	chemin (ou courbe) dans \mathbb{R}^n
,	application continue d'une segment fermé I de \mathbb{R} à valeurs dans \mathbb{R}^n .
$\gamma'(s)$	tangent de la courbe γ en $s: \gamma'(s) = d\gamma/ds$
$\Gamma_{\mathbf{x}_i \mathbf{x}_i}$	ensemble des chemins qui mènent de \mathbf{x}_i à \mathbf{x}_j
0)	$\Gamma_{\mathbf{x}_i \mathbf{x}_i} = \{\gamma : [0, 1] \to \mathbb{R}/\gamma(0) = \mathbf{x}_i, \gamma(1) = \mathbf{x}_i\}$
$\int_{\mathbf{x}_1 \to \mathbf{x}_2} f$	intégrale de f entre \mathbf{x}_1 et \mathbf{x}_2 selon un chemin en ligne droite
∇	opérateur gradient
Δ	opérateur Laplacien
${\cal F}$	opérateur transformée de Fourier : $\mathcal{F}[f](y) = \int_{\mathbb{T}} f(x)e^{-ixy} dx$
<i>a</i>	
f_x	dérivée de la fonction f par rapport à la variable réelle x
0	$f_x = \frac{\mathrm{d} f}{\mathrm{d} x}$
$f_{\mathbf{x}}$	gradient de $f: f_{\mathbf{x}} = \nabla f$
$\delta f(x)$	variation première de f par rapport à la variable x
	$\delta f(x) = \frac{\mathrm{d}f}{\mathrm{d}x}\Big _{x=0} x$
G	graphe (ensemble de sommets (ou nœuds) et d'arcs (ou arêtes)
y X	ensemble des sommets d'un graphe
A	ensemble des arêtes d'un graphe
•••	ensemere des dresses à dir graphe
$V_n(\mathbf{x})$	voisinage du point \mathbf{x} sur une grille
. /	n = 4, 8 en 2 dimensions et $n = 6, 18, 26$ en 3 dimensions.
$S_n(\mathbf{x})$	ensemble de simplexes autour du point \mathbf{x}
·	n = 4, 8 en 2 dimensions et $n = 8, 32, 48$ en 3 dimensions.

Acronymes

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ASL	Arterial Snin Labelina
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BOLD	Blood Origen Level Dependent
CBF	Cerebral Blood Flow (Flux Sanguin Cérébral)
CT	Computerized Tomography (Tomographie par Ordinateur)
DSI	Diffusion Spectrum Imaging (Imagerie du Spectre de Diffusion)
DTI	Diffusion Tensor Imaging (Imagerie par Tenseur de Diffusion)
EM	Expectation-Maximization (Restauration-Maximisation)
EDP	Equation aux dérivées partielles
FA	Fractional Anisotrony (Anisotropic Fractionnelle)
FACT	Fiber Assignment by Continuous Tracking
FMT	Fast MArching Tractography (Tractographie par Cheminement Rapide)
GBG	Gliome de Bas Grade
GHG	Gliome de Haut Grade
GGI	Gliome de Grade Intermédiaire
GTM	Geodesic Tractography Method (Méthode de Tractographie Géodésique)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMd	Imagerie par Résonance Magnétique de Diffusion
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAP	Maximum A Posteriori
MNI	Montreal Neurological Institute
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ODF	Orientation Density Function
PCV	combinaison de Procarbazine, lomustine (CCNU) et Vincristine
PDF	Probability Density Function (Fonction Densité de Probabilité)
PTM	Probabilistic Tractography Method (Méthode de Tractographie Probabiliste)
RA	Rational Anisotropy (Anisotropie Relative)
RF	Radio-Fréquence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RSB	Rapport Signal à Bruit
RVB	Rouge-Vert-Bleu
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
TEND	TENsor Deflection (Déflexion du Tenseur)
TEMO	Temozolomide
TR/TE	Temps de Réponse/Temps d'Echo
VR	Volume Ratio (Rapport des Volumes)

Table des figures

1.1	Le système nerveux chez l'Homme	21
1.2	Les cellules du système nerveux	22
1.3	Différentes parties de l'encéphale	23
1.4	Les lobes du cortex cérébral	24
1.5	Les aires de Brodmann et les couches corticales	25
1.6	Les noyaux gris centraux	26
1.7	Les axones	27
1.8	Représentation de différents types de fibres	28
1.9	Fibres commissurales	29
1.10	Fibres de projection et boucle cortico-sous-corticales	30
1.11	Récapitulatif des différents faisceaux de la substance blanche	32
1.12	Exemples de ségrégation fonctionnelle.	33
1.13	Schéma des connexions dans le réseau visuel chez le singe	34
1.14	Expérience du <i>split brain</i> .	35
2.1	Principe de la relaxation de spin.	39
2.2	Exemples de pondération du signal en IRM	41
2.3	Choix de TR/TE pour les pondérations T_1/T_2	42
2.4	Principe de formation du signal BOLD	43
2.5	Principe de l'IRM de diffusion	45
2.6	Importance de la valeur de b	46
2.7	Diffusions isotrope et anisotrope	47
2.8	Modèle du tenseur de diffusion	49
2.9	Champs scalaires tirés du tenseur de diffusion	51
2.10	Principe de la technique Q-Ball	54
91	Evenueles de cliemes de bas creade	50
ป.⊥ ว ∩	Cartegraphie fonctionnelle per enérateire	59 61
ე.⊿ ეე	Exemple de résection du stricture droit	60
ა.ა	Exemple de resection du striatum droit.	02
4.1	Schéma 2D de la tractographie par suivi de vecteur	69
4.2	Critères d'arrêts des algorithmes de tractographie utilisant la DTI	70
4.3	Limitation des algorithmes de tracking utilisant la DTI	71
4.4	Limitation des données d'IRM de diffusion	72
4.5	Dissection virtuelle de la substance blanche	74
4.6	Application de l'IRMd à la segmentation du thalamus	75
4.7	Influence d'une lésion sur la trajectoire des fibres	76
	v	

5.1	Exemple de graphe non-orienté	82
5.2	Plus court chemin sur une grille régulière	84
5.3	Schéma représentant la reconstruction des géodésiques à partir de la	
	fonction distance u	86
5.4	Discrétisation de l'espace par une grille régulière	87
5.5	Illustration da l'algorithme de cheminement rapide	87
5.6	Représentation des simplexes en deux dimensions	89
5.7	Directions des gradients et des caractéristiques en milieu anisotrope .	91
5.8	Configurations des simplexes en 3D et 26-connexité	95
5.9	Comparaison entre une ligne droite et une ligne géodésique	99
5.10	Illustration de la construction de géodésique à partir du point selle	100
6.1	Simulations en milieu homogène anisotrope	107
6.2	Construction de la fonction distance et des géodésiques dans un	
	champ de tenseurs circulaire	108
6.3	Résultats de tractographie en présence d'un croisement de fibres	109
6.4	Résultats de tractographie en présence de bruit	110
6.5	Localisation des régions d'intérêt sur le cortex	112
6.6	Matrice de connectivité anatomique cortico-corticale	113
6.7	Faisceaux inter- et intra-hémisphériques reconstruits par la méthode	
	des géodésiques	114
6.8	Comparaison des résultats de reconstruction de fibres	115
6.9 6.10	Recalage de l'atlas histologique sur une IRM pondérée en T_1 Illustration de la segmentation du cortex individuellement et pour le	118
	groupe	120
6.11	Résultats individuels de la segmentation du cortex par tractographie	
	géodésique	121
6.12	Résultats de groupe de la segmentation du cortex par tractographie	
	géodésique	122
7.1	Différents schémas de prolifération	129
7.2	Différents compartiment du modèle de l'automate cellulaire	133
0.1		1.00
8.1	Influence du facteur D/ρ sur le profil tumoral	139
8.2	Influence du rapport D/ρ sur l'evolution en cours de traitement des	1 40
	tumeurs	140
9.1	Évolution du nombre total de cellules tumorales	144
9.2	Point de départ de la simulation de la tumeur de l'unciné	145
9.3	Résultats des simulations de la tumeur du faisce au unciné $\ \ . \ . \ .$	146
9.4	Résultats de la simulation en zone insulaire (début de l'évolution)	147
9.5	Résultats de la simulation en zone insulaire (après 7 ans d'évolution)	147
A.1	Représentation en coupe du cerveau.	158
	I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	

Liste des tableaux

2.1	Temps de relaxation de différents tissus à 1,5 Tesla
6.1	Résultats des simulations en milieu homogène
6.2	Résultats des simulations en milieu hétérogène
6.3	Répartition des régions d'intérêt dans le cortex
7.1	Paramètres caractéristiques des GBG, GHG et gliomes de grades in- termédiaires (GGI) 1 et 2

Publications et autres travaux

Ci-après figure la liste des publications faisant suite à certains travaux de cette thèse.

Publications dans des revues à comité de lecture

- S. Jbabdi; E. Mandonnet; H. Duffau; L. Capelle; K.R. Swanson; M. Pélégrini-Issac; R. Guillevin; H. Benali, Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. Magnetic Resonance in Medicine, 2005, 54 :616-624
- S. Jbabdi; P. Bellec; R. Toro; J. Daunizeau; M. Pélégrini-Issac; H. Benali, Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography. International Journal of Biomedical Imaging 2008 :320195.
- P Bellec; V Perlbarg; S Jbabdi; M Pélégrini-Issac; J.L Anton; J Doyon; H Benali, Identification of large-scale networks in the brain using fMRI. Neurolmage, 2006, 29 :1231-1243.

Articles dans des actes de conférence à comité de lecture

- P. Bellec; G. Marrelec; V. Perlbarg; S. Jbabdi; O. Jolivet; M. Pélégrini-Issac; J. Doyon; H. Benali, Identification of a large-scale functional network in functional magnetic resonance imaging. In Second 2004 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'04), 2004, CD-ROM : 848-851.
- * S. Jbabdi; P. Bellec; G. Marrelec; V. Perlbarg; H. Benali, A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using DTI. In Second 2004 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'04), 2004, CD-ROM : 1024-1027.
- V. Perlbarg; P. Bellec; G. Marrelec; S. Jbabdi; H. Benali, Selection of spatially independent components to explain functional connectivity in fMRI. In Second 2004 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'04), 2004, CD-ROM : 852-855.

Résumés dans des actes de conférence à comité de lecture

- A.I. Ansaldo; R. Conde; D.T. Martinez; S. Jbabdi, Activation Maps and Functional Connectivity graphs associated with Naming in Transcortical Mixed Aphasia : A longitudinal Single-Case Study. In Proceedings of the 11th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Neuroimage, 2005, 1004 : CD-ROM.
- S. Jbabdi; E. Mandonnet; H. Duffau; L. Cappelle; M. Pélégrini-Issac; H. Benali, Simulating anisotropic growth of low grade gliomas using DTI. In Proceedings of the 11th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Neuroimage, 2005, 524 : CD-ROM.
- N. Walter; S. Jbabdi; G. Marrelec; H. Benali; Y. Joanette, FMRI brain interactivity analysis of phonological and semantic word processing. In Proceedings of the 11th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Neuroimage, 2005, 1017 : CD-ROM.

Conférence invitée

S. Jbabdi, Modélisation de la Connectivité Anatomique Cérébrale par Tractographie Géodésique. *Workshop on mathematics in brain imaging and their applications to cognitive and clinical neurosciences*, Montréal 16-17 Octobre 2005.

Résumé

Le cerveau est un organe complexe dont le fonctionnement est intimement lié à sa structure. Ses différentes couches neuronales sont fortement interconnectées, à différentes échelles, et forment ainsi des réseaux complexes. La présence d'un gliome de bas grade, tumeur cérébrale extrêmement infiltrante, en modifie la structure et, donc, en influence grandement le fonctionnement. Réciproquement, la structure du cerveau et, en particulier, celle de la matière blanche, joue un rôle important dans le mode de prolifération et d'extension du gliome. Il est donc important, afin de comprendre cette interaction entre le gliome et son milieu d'évolution, d'étudier la structure du cerveau, notamment en terme de connectivité. L'Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion (IRMd) joue un rôle essentiel dans ce travail puisque, grâce à cette technique, la structure de la substance blanche, support de la connectique cérébrale, peut être étudiée de manière totalement non invasive.

Dans ce travail, nous abordons deux aspects complémentaires de l'interaction entre la tumeur et son milieu. D'une part, nous nous penchons sur la caractérisation de la structure du cerveau, en particulier en termes de réseaux anatomiques. Nous proposons un modèle qui consiste à considérer que les connexions anatomiques qui relient différentes régions cérébrales sont des géodésiques, c'est-à-dire des chemins minimaux, dans un certain espace. Ce modèle permet le calcul de graphes anatomiques de manière robuste et rapide. D'autre part, nous modélisons l'interaction entre un gliome de bas grade et son milieu, c'est-à-dire les tissus cérébraux, par un processus de réaction-diffusion qui prend en compte la complexité du milieu.

Les enjeux de ce travail sont multiples. D'une part, la structure du cerveau humain est encore assez peu comprise. L'IRMd apporte une pierre à l'édifice et permet désormais d'étudier cette structure de manière non invasive. D'autre part, la thérapie du gliome de bas grade nécessite la mise en place d'une stratégie spécifique, qui tient compte et de la structure cérébrale, modifiée par la présence de la tumeur, et du type de tumeur. La simulation, couplée avec la reconstruction des connexions cérébrales, est donc un outil prometteur pour l'aide à la planification pré-opératoire.