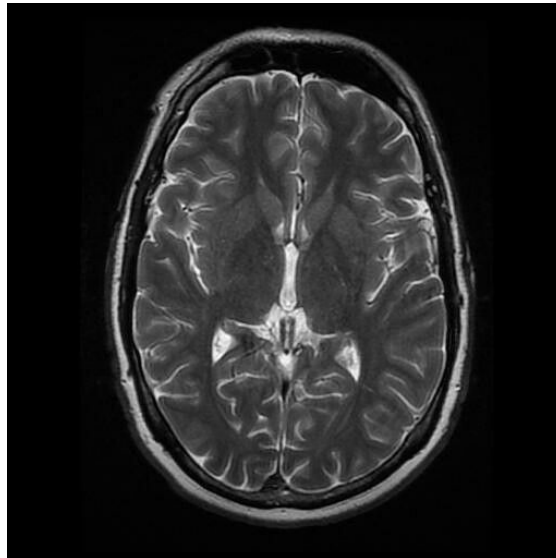


COUPEAU PATTY
2018-2019

Institut de Neurosciences de la Timone
27 bd Jean Moulin, 13005 MARSEILLE

Implémentation d'un pipeline de reconstruction d'IRMs fœtales



4ème année Polytech Angers

Spécialité Systèmes Automatisés et Génie Informatique

Sous la direction de M. Guillaume AUZIAS

Sous la tutelle de M. Jean-Baptiste FASQUEL

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) COUPEAU Patty,
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

Le 12/07/2019, à Marseille



REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont permis de vivre une formidable expérience professionnelle et personnelle.

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements à mon professeur, M. Jean-Baptiste Fasquel qui m'a tout au long de l'année conseillée sur le choix de mon stage. Son écoute et ses conseils m'ont permis de cibler mes candidatures et de trouver un stage en totale adéquation avec mes attentes. La présentation de ses travaux m'a été fort utile pour débiter mon expérience avec quelques connaissances sur le sujet.

Je tiens à remercier vivement mon maître de stage, M. Guillaume Auzias, chercheur au sein de l'Institut de Neurosciences de la Timone, pour son aide, sa présence continue, ses encouragements et son extrême générosité pour partager ses connaissances. Grâce à sa confiance, j'ai pu m'accomplir totalement dans ma mission.

Je remercie également toute l'équipe MeCA pour leur accueil, leur bonne humeur et leur soutien dans la réussite de mes objectifs. Dans cette équipe dynamique, j'ai pu m'épanouir et faire un pas dans le monde de la recherche.

Au sein de l'INT, j'ai rencontré des personnes généreuses et formidables qui ont su m'éclairer sur mes perspectives d'avenir. Merci à vous tous, vous avez été géniaux.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	9
INTRODUCTION	11
GLOSSAIRE	12
Description de l'institut et intégration dans l'équipe	16
Description de l'Institut	16
Présentation de l'équipe MeCA et intégration	18
Contexte technologique et neurologique	19
Le cerveau : un objet d'étude complexe	19
L'IRM : une technologie nécessaire à l'étude cérébrale	21
Les difficultés de l'IRM fœtale	24
Qu'est-ce que la reconstruction ?	26
Objectif 1 : Etude théorique des librairies de reconstruction	28
Description des librairies de reconstruction	29
<i>Librairie de S. Tourbier</i>	29
<i>Librairie de M. Kuklisova-Murgasova</i>	32
<i>Librairie de B. Kainz</i>	35
<i>Librairie de M. Ebner</i>	35
Etude théorique des similarités et différences	38
Objectif 2 : Exécution des librairies de reconstruction et apports techniques	40
La librairie de M. Kuklisova et la notion de mémoire	40
La librairie de S. Tourbier et la containerisation	42
La librairie de B. Kainz et la parallélisation du calcul par CUDA	43
La librairie de M. Ebner et les variables d'environnement	44
Objectif 3 : Comparaison des librairies de reconstruction	46
Implémentation d'un pipeline de comparaison des librairies	46
<i>Obtention d'un masque des coupes d'IRM</i>	46
<i>Outils de mesure empirique de la qualité des reconstructions</i>	49
<i>Résultats de comparaison</i>	56

Pipeline de reconstruction des IRMs de la Timone	58
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	60
ANNEXES	62
Diagramme de Gantt	62
Tutoriel ITKSnap	62
Tableau de comparaison des librairies de reconstruction	63
Git	66
Technologies et outils utilisés	68

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Fig1 : Organigramme de l'INT issu du site Internet de l'INT : <http://www.int.univ-amu.fr/>

Fig2 : Représentation des structures du cerveau

Fig3 : Illustration de la myéline protectrice des axones

Fig4 : Vue en coupe du cerveau

Fig5 : Principe de l'IRM issu de <https://www.sciencepresse.qc.ca>

Fig6 : Obtention d'images d'IRM - image issue de <http://www.cite-sciences.fr>

Fig7 : Les 3 directions des coupes de l'IRM

Fig8 : Exemple d'une coupe axiale (à gauche), d'une coupe coronale (au milieu) et d'une coupe sagittale (à droite) obtenues par l'hôpital de la Timone et étudiées durant le stage

Fig9 : Exemple d'analyse quantitative de l'évolution de la forme du cortex durant la maturation anténatale rendue possible grâce à l'IRM foetale - MODEL-DRIVEN PARAMETERIZATION OF FETAL CORTICAL SURFACES. G.Auzias, F. de Guio, A. Pepe, F. Rousseau, J.-F. Mangin, N. Girard, J. Lefèvre, O. Coulon. 2015

Fig10 : Les étapes de la reconstruction d'IRM foetale - Ebner, M., Wang, G., Li, W., Aertsen, M., Patel, P. A., Melbourne, A., Doel, T., David, A. L., Deprest, J., Ourselin, S., & Vercauteren, T. (2018). An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI.

Fig11 : Étapes de la reconstruction de S.Tourbier - S. Tourbier et al. Automated template-based brain localization and extraction for fetal brain MRI reconstruction, Neuroimage (2017)

Fig12 : Principe du recalage coupe-volume

Fig13 : Chronologie des étapes de reconstruction de la librairie de M.Kuklisova

Fig14 : Apport de B. Kainz à la librairie de reconstruction SVR

Fig15 : Localisation automatique du cerveau par réseau de neurones - image issue de M. Ebner et al. An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI.

Fig16 : Affinement du masque depuis la boîte englobante - Image issue de M. Ebner et al. An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI.

Fig17 : Exemple de reconstruction obtenue

Fig18 : Principe de fonctionnement du parallélisme CUDA

Fig19 : Exemple de mauvais résultat de reconstruction lié au masque donné en entrée

Fig20 : Exemple de masque obtenu (à gauche l'image initiale)

Fig21 : Principe d'un histogramme - Image issue de <http://scil.dinf.usherbrooke.ca/static/website/courses/imn530/ImageQualiteDebruitage.pdf>

Fig22 : Distributions gaussiennes des tissus cérébraux chez l'adulte

Fig23 : Séparation des gaussiennes issue de la mixture de gaussiennes réalisée avec GaussianMixture à partir de l'image de reconstruction à droite (en noir la substance grise, en blanc la substance blanche et en rouge le CSF)

Fig24 : Comparaison des histogrammes d'une bonne reconstruction (en haut) et d'une moins bonne reconstruction (en bas) sur un même sujet

Fig25 : Tests de différentes valeurs du paramètre de lissage (respectivement 7, 32 et 58) d'un histogramme (image en haut à gauche)

Fig26 : Illustration des limites des règles de qualité mises en place (de gauche à droite : Ebner, Kuklisova et Tourbier)

Fig27 : Schéma explicatif du pipeline de comparaison

Fig28 : Représentation des transformations appliquées aux coupes avec la librairie de M. Kuklisova et du pourcentage de coupes exclues (symbolisées par les points rouges)

INTRODUCTION

Passionnée par les technologies de traitement d'images et de programmation, je désire à l'avenir mettre mes compétences au service de la médecine et de la recherche. L'occasion m'a été donnée de réaliser ce souhait au travers du stage de 4e année établi au sein de l'Institut de Neurosciences de la Timone à Marseille. L'institut regroupe des équipes impliquées dans la recherche mondiale en neurosciences fondamentales des niveaux cellulaires aux niveaux cognitifs dont l'équipe MeCA, cantonnée à l'étude du cortex cérébral grâce à l'imagerie par résonance magnétique, fait partie.

Les laboratoires de recherche en neurosciences spécialisés dans l'imagerie fœtale sont confrontés depuis des années à la faible qualité des images prénatales obtenues par résonance magnétique. Or, l'IRM est devenue une technologie essentielle et complémentaire à l'échographie afin d'étudier le développement cérébral du fœtus. Ainsi, un ensemble d'outils ont récemment été développés par les laboratoires afin de reconstruire une image de meilleure qualité. Dans ce contexte, ma contribution fut d'installer les bibliothèques proposées par certains laboratoires, de comparer les méthodes utilisées ainsi que leur résultats et d'étudier leurs paramètres d'exécution afin d'optimiser le processus de reconstruction et de permettre l'exploitation des IRMs issues de l'hôpital de la Timone.

Face à la diversité des images d'IRMs prénatales existantes et à la complexité du cerveau fœtal en pleine construction, la thématique de mon stage fut de répondre à la question suivante : **Comment faire fonctionner et comparer les méthodes de reconstruction d'IRMs fœtales afin d'élaborer un pipeline adapté à tout âge du fœtus?** Pour répondre à cette thématique, mon travail s'est divisé selon trois grands piliers : l'étude théorique des méthodes de reconstruction proposées et leur réponse aux difficultés du contexte, la mise en oeuvre des bibliothèques de reconstruction sur des sujets issus de l'hôpital de la Timone et la mise en place d'outils de comparaison de leurs résultats afin d'implémenter un pipeline utilisant la meilleure méthode.

GLOSSAIRE

Sigles

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SSFSE : Single-Shot Fast Spin Echo (type d'acquisition d'IRMs)

NCC : Corrélation croisée normalisée (outil de mesure de similarités)

INT : Institut de Neurosciences de la Timone

MeCA : Méthodes et Anatomie Computationnelle

SVR : Slice to Volume Reconstruction

CPU : Central Processing Unit

GPU : Graphics Processing Unit

ITK : Insight Segmentation and Registration Toolkit

VTK : Visualization Toolkit

CUDA : Compute Unified Device Architecture

Termes techniques

reconstruction : obtention d'un volume haute-résolution 3D à partir de coupes d'IRMs en 2D.

pipeline : chaîne de traitement.

compilation : processus de transformation d'un programme écrit dans un langage lisible par l'humain en un programme exécutable par une machine.

recalage tranche-volume: processus de la reconstruction au cours duquel le mouvement d'une image 2D est estimé en projetant l'image sur un volume 3D et en changeant son orientation afin de maximiser sa correspondance avec l'une des coupes du volume.

biais : ligne oblique due aux paramètres d'acquisition de l'IRM provoquant des inhomogénéités de l'intensité.

résolution : nombre de pixels par unité de longueur exprimé en dpi (dot per inch).

densité de probabilité : Une densité de probabilité est une fonction f définie sur $[a,b]$, continue et positive telle que : $\int_a^b f(x)dx = 1$

robust statistics : statistiques ayant un bon rendement pour les données tirées d'un large éventail de distributions de probabilités. Elles sont utilisées afin de produire des méthodes statistiques performantes qui ne sont pas indûment affectées par des valeurs aberrantes.

lissage : opération importante en traitement d'images utilisée pour atténuer un bruit qui corrompt l'information par application, le plus souvent, d'un filtre linéaire passe-bas numérique.

CPU : processeur central de l'ordinateur.

GPU : processeur équipant la carte graphique d'un ordinateur.

deep learning : l'apprentissage profond est un type d'intelligence artificielle où la machine est capable d'apprendre par elle-même, contrairement à la programmation où elle se contente d'exécuter à la lettre des règles prédéterminées.

réseau de neurones convolutifs : système composé de neurones, généralement répartis en plusieurs couches connectées entre elles, capable de détecter la présence de motifs simples à différentes échelles d'une donnée complexe (image, texte, etc.) et d'identifier progressivement le contenu de celle-ci par association et recouplement.

transformation morphologique : technique d'analyse d'images permettant de conserver ou de supprimer des structures possédant certaines caractéristiques de forme. Elle se traduit par une réduction ou une augmentation de la taille de la région d'intérêt dans l'image.

image homogène : image ne présentant qu'une simple valeur d'intensité par pixel.

swap : espace d'échange appartenant à la mémoire virtuelle utilisé pour décharger la mémoire vive physique (RAM) de l'ordinateur lorsque celle-ci arrive à saturation.

machine virtuelle : environnement de système d'exploitation ou d'application installé sur logiciel.

émulation : substituer un logiciel à un élément de matériel informatique (terminal, ordinateur,...).

pilote informatique : programme informatique autorisant un autre programme (souvent un système d'exploitation) à interagir avec un périphérique.

shell : interpréteur de commande entre l'utilisateur et le système Linux.

mixture de gaussiennes : modèle de mélange gaussien permettant d'estimer paramétriquement la distribution de variables en les modélisant comme une somme de plusieurs gaussiennes.

segmentation : opération de traitement d'images dont le but est de rassembler des pixels entre eux suivant des critères prédéfinis afin de former des régions.

Termes propres aux neurosciences

neurone : cellule du système nerveux spécialisée dans la communication et le traitement d'informations. Il répond aux stimulations et les convertit en impulsion nerveuse qu'il transmet.

corps calleux : réseau d'axones interconnectant les deux hémisphères du cerveau et reliant les 4 lobes cérébraux. Il assure le transfert d'informations entre hémisphères et leur coordination.

axone : fibre nerveuse constituant le prolongement du corps cellulaire d'un neurone.

cervelet : structure du bas de l'encéphale chargée du contrôle moteur en intégrant les informations du cerveau et de la moelle épinière pour synchroniser la contraction des muscles.

myéline : substance isolante et protectrice des neurones située dans la substance blanche et constituée d'un enroulement de membranes de cellules gliales (cellule formant l'environnement des neurones).

myélinisation : création de la myéline autour des axones des neurones.

substance blanche : substance assurant la propagation des informations dans le système nerveux. C'est la myéline entourant les axones qui donne à cette structure sa couleur blanche et qui aide à la conduction rapide du signal électrique.

substance grise : responsable de la fonction de centre nerveux : réception des messages, analyse complexe des informations, élaboration des réponses.

liquide céphalo-rachidien ou cérébro-spinal : liquide transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale. Le liquide céphalo-rachidien absorbe et amortit les mouvements et chocs qui risqueraient d'endommager le cerveau. C'est dans ce liquide que sont évacués les molécules et les «déchets» provenant du cerveau. Il joue un rôle de protection immunologique.

spin : moment cinétique d'une particule. C'est une propriété quantique qui ne prend que des valeurs entières ou demi-entières.

précession : mouvement de rotation similaire à celui d'une toupie des atomes qui basculent et restent en équilibre en rotation. La vitesse de précession est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique.

agénésie du corps calleux : malformation du cerveau qui correspond à l'absence du corps calleux.

I. Description de l'institut et intégration dans l'équipe

1. Description de l'Institut

L'institut de Neurosciences de la Timone (INT) créé en 2012 dans le quartier de la Timone à Marseille est dirigé par M. Guillaume MASSON. Il est spécialisé dans la recherche mondiale en neurosciences fondamentales des niveaux cellulaires aux niveaux cognitifs. Les neurosciences intégratives ont une place centrale dans l'institut afin de comprendre les fondements neuronaux de notre comportement et leurs dysfonctionnements dans les maladies neurologiques et psychiatriques. L'INT regroupe 11 équipes dont les objectifs sont :

- Étudier et modéliser la fonction normale et pathologique du cerveau et de la moelle épinière.
- Élucider le code neuronal : comprendre comment la dynamique des grands et petits réseaux neuronaux peut expliquer un comportement intégré comme la perception visuelle ou le contrôle des mouvements de la main et des yeux.
- Comprendre comment les dysfonctionnements ou la mort cellulaire des neurones et des cellules gliales provoquent des troubles neurologiques ou psychiatriques.

L'environnement est propice à la découverte du monde de la recherche avec la présence de 50 chercheurs ainsi que par l'organisation hebdomadaire de séminaires idéaux pour développer ses connaissances sur le domaine des neurosciences.

Sa localisation près du CHU de la Timone permet à l'INT de profiter des services de neurosciences cliniques et de moyens exceptionnels en imagerie biomédicale comme le centre d'IRM.

Le bâtiment de l'INT est divisé en plusieurs étages dédiés aux différentes approches expérimentales (neurosciences cognitives, neurophysiologie, neurosciences cellulaires ou comportementales). Le rassemblement des spécialités par niveaux favorise le partage des compétences entre les 150 personnes qui y travaillent (chercheurs, post-doctorants, ingénieurs,

personnels administratifs). Ci-dessous, vous trouverez l'organigramme de l'INT afin de mieux visualiser la séparation du personnel en équipes de recherche.

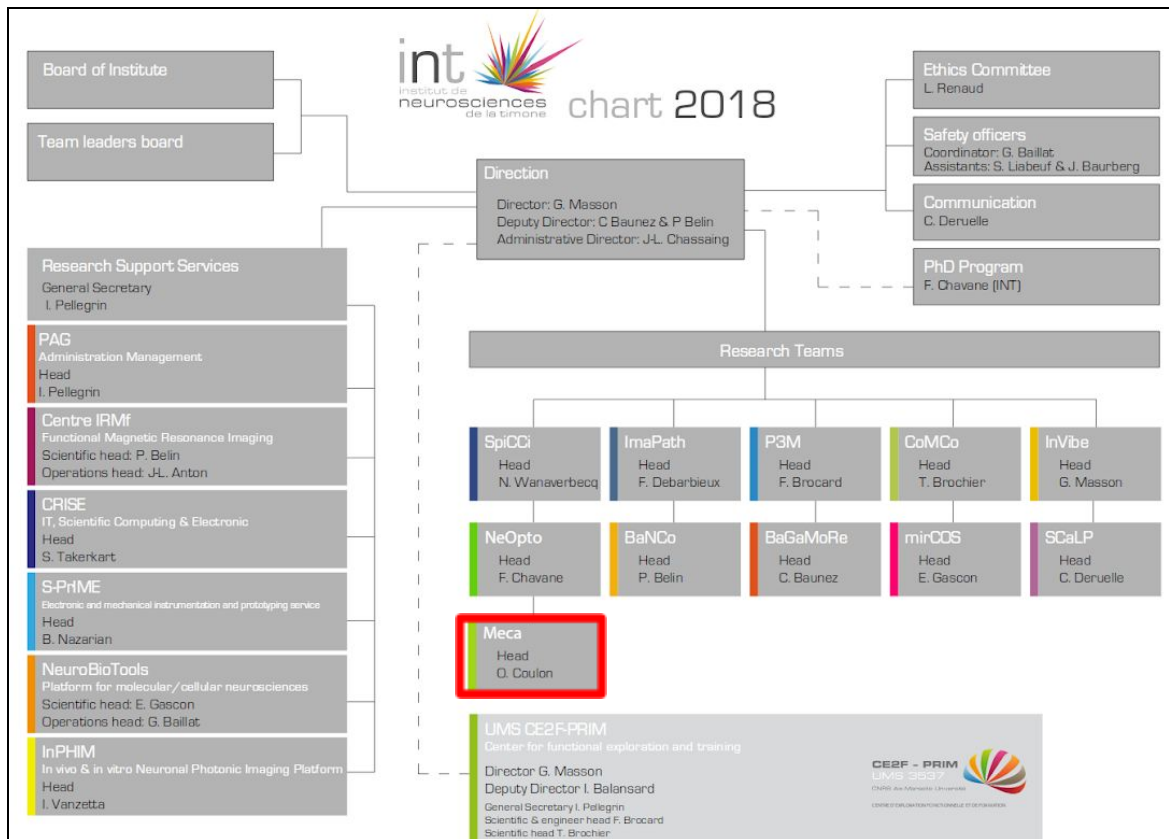


Fig1. Organigramme de l'INT issu du site Internet de l'INT : <http://www.int.univ-amu.fr/>

L'équipe intégrée (encadrée en rouge dans l'organigramme) s'inscrit dans le premier objectif de l'INT, à savoir étudier le fonctionnement du cerveau. Son organisation et ses méthodes sont détaillées dans le point suivant.

2. Présentation de l'équipe MeCA et intégration

L'équipe MeCA, dirigée par Olivier COULON, a pour objectif de comprendre l'organisation et le fonctionnement du cerveau normal et pathologique en combinant des compétences en neurosciences fondamentales et cliniques et en traitement de données. Le principal objet d'intérêt de l'équipe est le cortex cérébral étudié grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'équipe présente des objectifs sur les plans:

- **Méthodologique:** Proposer des méthodes et logiciels associés pour la mise en correspondance inter-sujets essentielle dans l'étude de population en neuroimagerie ainsi que pour la morphométrie corticale utile pour la recherche de biomarqueurs associés à des pathologies développementales.
- **Scientifique:** Modéliser l'organisation et la variabilité du cortex cérébral, étudier la corrélation entre la macro-anatomie corticale obtenue par IRM et l'organisation fonctionnelle, proposer des modèles du développement cortical normal et pathologique du fœtus à l'adulte.

L'équipe s'organise de façon à suivre de près le travail de tous les membres. En effet, chaque semaine, l'équipe se réunit pour faire le bilan sur les avancées de chacun ou pour présenter un article en relation avec les travaux menés.

L'intégration dans cette équipe soudée et dynamique a été facile d'autant plus qu'elle illustre parfaitement ce que je souhaitais découvrir du monde de la recherche afin de conforter ou non mon envie de poursuivre sur une thèse. Par ailleurs, la mission confiée par mon maître de stage m'a permis de développer et d'améliorer les compétences essentielles à la recherche : avoir un esprit critique, travailler seul et en équipe, faire preuve d'imagination, communiquer sur son travail et ne jamais arrêter d'être curieuse.

II. Contexte technologique et neurologique

1. Le cerveau : un objet d'étude complexe

Le cerveau est le principal organe du système nerveux acteur de la perception, de la pensée et de l'action. En effet, il est doté de nombreuses capacités parmi lesquelles l'intégration des informations ou encore le contrôle de la motricité et des fonctions cognitives.

Il est composé de deux hémisphères cérébraux réunis par le corps calleux et le cervelet. Chaque hémisphère est divisé selon quatre lobes:

- **le lobe frontal (1)** siège du raisonnement, du langage et de la coordination motrice
- **le lobe pariétal (2)** responsable de la conscience du corps et de l'espace environnant
- **le lobe occipital (3)** permettant l'intégration des messages
- **le lobe temporal (4)** centre de l'audition, des émotions et de la mémoire

LE CERVEAU VU DE L'EXTÉRIEUR

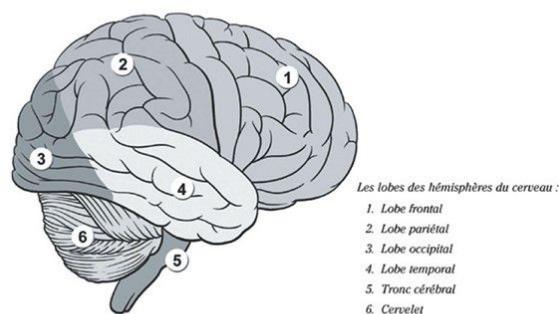


Fig2. Représentation des structures du cerveau

A l'âge adulte, le cerveau pèse environ 1,3 kg et contient autour de 100 milliards de neurones formant un impressionnant réseau câblé. Ces cellules nerveuses sont protégées par la myéline tout au long de leurs axones qui permet la propagation de l'influx nerveux.

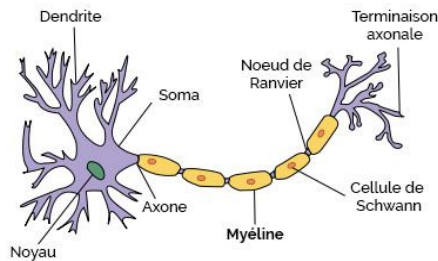


Fig3. Illustration de la myéline protectrice des axones

Le cerveau est également composé de trois tissus constitutifs:

- la **substance grise** ou **cortex** : partie superficielle du cerveau contenant les corps cellulaires et assurant la fonction de centre nerveux.
- la **substance blanche** : partie contenant les axones et la myéline (lui donnant sa couleur). Elle assure la propagation de l'information dans le système nerveux.
- le **liquide céphalo-rachidien** : liquide évacuant les molécules du cerveau et circulant dans les ventricules cérébraux.

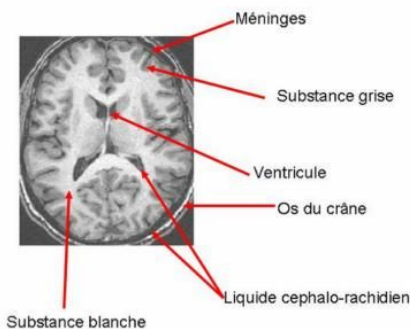


Fig4. Vue en coupe du cerveau

Cet organe complexe est devenu un objet d'étude très prisé par les scientifiques qui cherchent à élucider les complexités de son fonctionnement normal mais aussi pathologique qu'il s'agisse de maladies neurologiques (Alzheimer, Parkinson...) ou psychiatriques (dépression, schizophrénie, autisme...).

L'un des outils les plus utilisés pour la compréhension du cerveau est l'imagerie par résonance magnétique capable de visualiser à la fois la partie superficielle et la partie profonde de l'organe. Mais comment fonctionne cet outil médical?

2. L'IRM : une technologie nécessaire à l'étude cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale récente (1973) permettant de visualiser avec une grande précision en 2D ou en 3D les organes et les tissus mous grâce aux propriétés du champ magnétique. L'IRM s'appuie sur un phénomène physique appelé Résonance Magnétique Nucléaire basé sur la possession par les noyaux des atomes d'une sorte d'aimant interne nommé spin. L'orientation de ce dernier peut être modifiée en lui appliquant un champ magnétique. Ce phénomène concerne tous les atomes possédant un nombre de protons et de neutrons impair tel que l'hydrogène (un seul proton) très présent dans notre cerveau riche en eau.

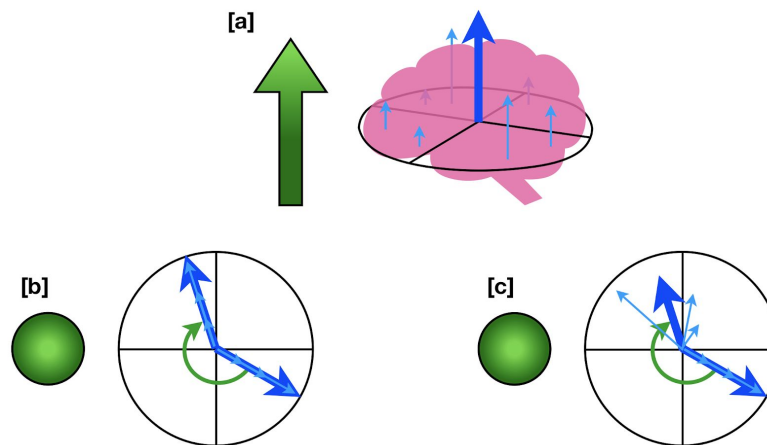


Fig5. Principe de l'IRM issu de <https://www.sciencepresse.qc.ca>

Pour fabriquer une image, le cerveau (en rose) est soumis à un fort champ magnétique constant (flèche verte sur l'image a) créé par un gros aimant : c'est le tunnel dans lequel l'individu est allongé. Les atomes de spin non nuls commencent à tourner de manière à aligner leur spin avec le champ magnétique (petites flèches bleues claires). En additionnant les flèches, on obtient l'aimantation du cerveau (grosse flèche bleue).

Afin de récolter un signal et d'obtenir une image, il faut faire basculer l'aimantation du cerveau dans le plan dessiné en noir. Pour cela, le cerveau est soumis un court instant à un autre

champ magnétique en plus du champ magnétique vert initial. Sur l'image b (vue du dessous de l'image a) on observe l'aimantation basculée dans le plan noir qui se met à tourner autour de l'axe du champ magnétique : c'est la précession à l'origine du signal mesuré par l'IRM.

Lorsque l'on arrête le champ oscillant, les atomes vont progressivement regagner leur position initiale et leur noyau libère l'énergie acquise durant l'excitation. Les fréquences sont ensuite traitées comme des signaux électriques et permettent d'obtenir l'image.

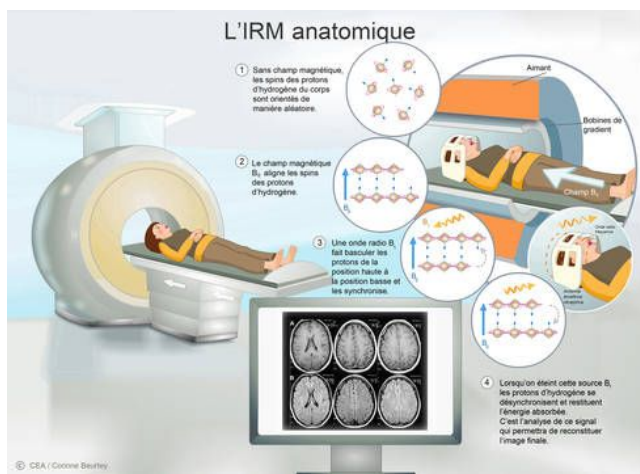


Fig6. Obtention d'images d'IRM -

image issue de <http://www.cite-sciences.fr>

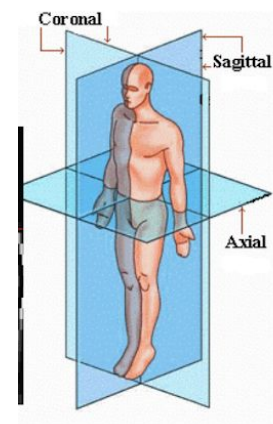


Fig7. Les 3 directions des coupes de l'IRM

Les images sont obtenues à des formats particuliers (DICOM, Nifti, ...) et selon 3 directions : **axial, coronal et sagittal** (fig7). Chaque direction constitue une pile d'une certaine épaisseur correspondant au nombre de coupes qu'elle contient. Ces images permettent de visualiser et de localiser les différentes parties de l'anatomie du système nerveux grâce à des contrastes d'intensité entre tissus.

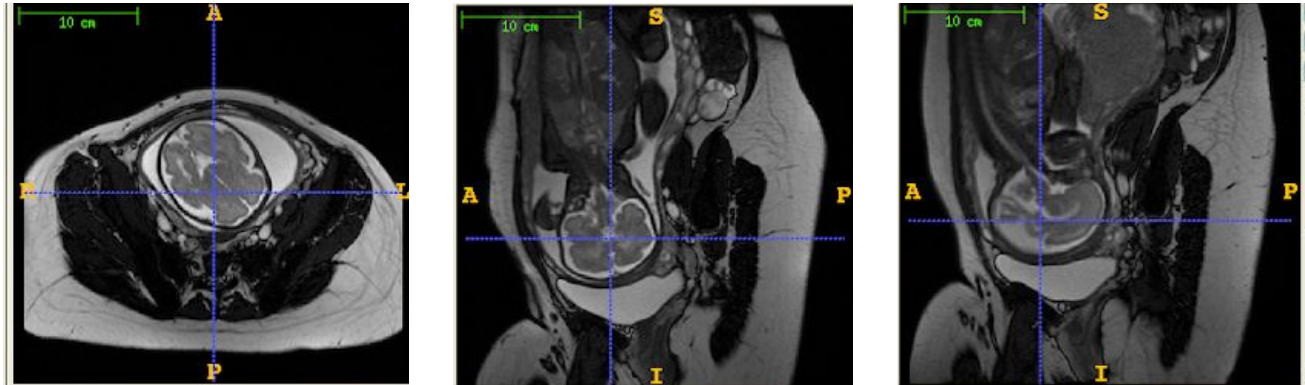


Fig8. Exemple d'une coupe axiale (à gauche), d'une coupe coronale (au milieu) et d'une coupe sagittale (à droite) obtenues par l'hôpital de la Timone et étudiées durant le stage

Depuis quelques temps, l'IRM est devenue un complément essentiel à l'échographie pour suivre le développement cérébral du fœtus. Mais, l'IRM fœtale est soumise à des contraintes bien plus pointues que l'IRM adulte qui rendent son exploitation plus compliquée. Quelles sont ces contraintes? Quelles caractéristiques du cerveau du fœtus affectent la qualité des images d'IRM?

3. Les difficultés de l'IRM fœtale

L'IRM fœtale permet de suivre le développement du cerveau à partir de la 20e semaine de grossesse et aide à la compréhension de la maturation cérébrale dès les premiers stades jusque-là impossible à caractériser in-vivo.

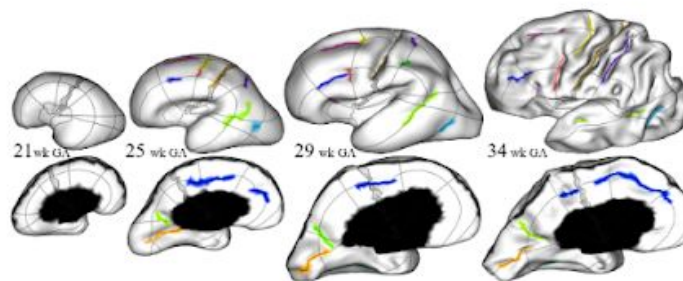


Fig9. Exemple d'analyse quantitative de l'évolution de la forme du cortex durant la maturation anténatale rendue possible grâce à l'IRM fœtale - MODEL-DRIVEN PARAMETERIZATION OF FETAL CORTICAL SURFACES. G.Auzias, F. de Guio, A. Pepe, F. Rousseau, J.-F. Mangin, N. Girard, J. Lefèvre, O. Coulon. 2015.

Mais, le fœtus est un objet d'étude très complexe car son cerveau est alors en plein développement. Les neurones se mettent en place et créent des contacts synaptiques entre eux. De plus, l'intensité des tissus varie durant la maturation cérébrale rendant la distinction des différentes structures plus difficile. D'après Kuklisova et al. cela est dû en partie à la myélinisation de la substance blanche au cours de laquelle la myéline se forme autour des axones des neurones. Ces phénomènes se déroulent tellement vite que d'une semaine à l'autre, le fœtus a vu la forme, la taille et la constitution de son cerveau radicalement changer.

Par ailleurs, l'obtention d'images d'IRM du cerveau fœtal est soumise à de fortes contraintes qui affectent considérablement les coupes acquises. Tout d'abord, l'image présente souvent des défauts relatifs au mouvement du fœtus ou à la respiration de la mère. Ces mouvements réduisent la qualité de l'image et provoquent également une modification de la position et de l'orientation du cerveau d'une coupe à l'autre. Ces transformations inter-coupes complexifient l'extraction de données relatives à la forme et au volume du cerveau. Afin de lutter contre le mouvement et pour

ne pas perturber le confort de la mère, la durée d'acquisition est raccourcie (1 seconde par pile). Mais, cela réduit encore plus la qualité de l'IRM. Enfin, les intensités obtenues sont souvent inhomogènes du fait de la variation naturelle d'intensité dans le cerveau immature expliquée précédemment mais également en raison de la présence d'une homogénéité imparfaite du champ magnétique dans l'IRM provoquant des inhomogénéités dans les intensités des tissus. Cette seconde source de variations est appelée "biais". Ces changements de contraste induisent régulièrement des erreurs d'identification des tissus du cerveau antenatal telle que la substance grise des structures centrales cérébrales d'intensité élevée souvent classée comme substance blanche. Les images obtenues sont ainsi difficiles à exploiter de par leur qualité mais également car elles contiennent les tissus maternels qu'il convient de distinguer du cerveau.

Afin de réaliser de courte acquisition et de lutter contre le mouvement, les IRMs appliquées au fœtus utilise la séquence nommée Single-Shot Fast Spin Echo (SSFSE) qui consiste à n'appliquer qu'une seule impulsion d'excitation de 90° aux spins et de récupérer leur écho afin de reconstituer l'image. Cette première séquence a permis d'obtenir la série HASTE des IRMs de la base de données d'étude. L'autre méthode consiste à appliquer un écho de gradient des champs magnétiques afin que les atomes ne soient pas tous soumis au même champ magnétique et donc à la même fréquence de résonance. Cette deuxième séquence a produit la série TRUEFISP des IRMs de la base de données étudiée. L'épaisseur des piles récupérées est en général de l'ordre de 3-4 mm tandis que la résolution dans le plan d'acquisition est de l'ordre de 0.7 mm.

Cependant, malgré ces stratégies d'acquisition, la qualité des images est largement inférieure à celle obtenue chez l'adulte. C'est pourquoi, il est nécessaire de mettre en place des outils de traitement d'images spécifiques tenant compte des mouvements et de l'âge du fœtus étudié. Les laboratoires de recherche spécialisés dans l'IRM fœtale ont récemment développé plusieurs méthodes destinées à produire des images 3D haute-résolution à partir des images 2D basse-résolution obtenues par IRM. Ces techniques de "reconstruction 3D" des IRM fœtales sont décrites après avoir introduit plus précisément le problème à résoudre.

4. Qu'est-ce que la reconstruction ?

La reconstruction des IRMs fœtales est une étape obligatoire d'amélioration de la qualité de l'image pour pouvoir segmenter les différentes structures anatomiques du cerveau. Elle permet par exemple de donner une estimation quantitative de l'atteinte par une pathologie fœtale. La reconstruction est le processus qui consiste à créer un volume 3D haute-résolution à partir des coupes 2D obtenues par IRM qui ont une haute-résolution dans le plan d'acquisition mais une épaisseur de coupe importante du fait des raisons évoquées auparavant.

La reconstruction, quelle que soit la technique utilisée, suit le déroulement suivant et fonctionne sur les deux types de série HASTE et TRUEFISP issues de l'IRM.

Elle reçoit en entrée les trois piles constituées des coupes 2D acquises suivant les trois directions orthogonales: axial, coronal et sagittal. Elle traite chaque coupe 2D (en couleur sur fig 10) de chaque pile chacune son tour. Ces coupes vont à tour de rôle être projetées sur un volume où elles seront recalées pour corriger le mouvement. Le volume de reconstruction va subir pour chaque coupe et à plusieurs reprises une série de transformations (différentes et dans des ordres différents selon les librairies) afin d'obtenir un volume de reconstruction 3D haute-résolution qui pourra être exploité pour l'étude du cerveau.

Les objectifs de la reconstruction sont multiples :

- corriger le mouvement présent en alignant les coupes entre elles et en réorientant le cerveau de façon conventionnelle.
- estimer et corriger les inhomogénéités d'intensité dues au mouvement ou aux paramètres d'acquisition (biais, ...).
- exclure les coupes trop affectées par le mouvement et ayant trop de défauts qui pourraient détériorer l'image 3D reconstruite.

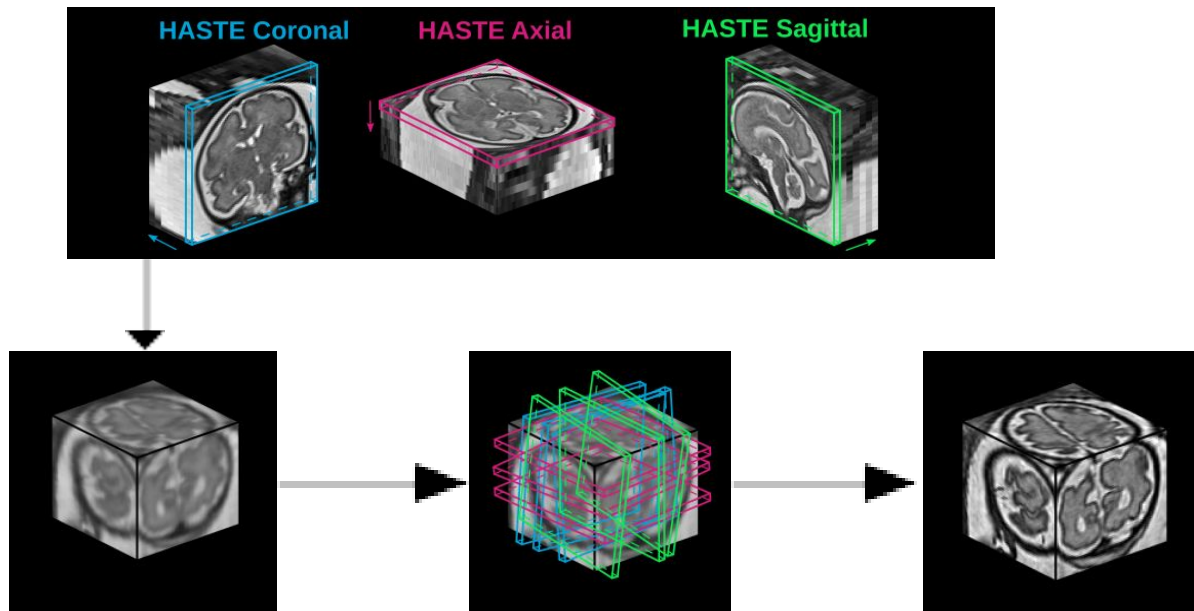


Fig10. Les étapes de la reconstruction d'IRM fœtale - Ebner, M., Wang, G., Li, W., Aertsen, M., Patel, P. A., Melbourne, A., Doel, T., David, A. L., Deprest, J., Ourselin, S., & Vercauteren, T. (2018). An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI.

Au début du stage, je disposais de 3 liens vers des librairies de reconstruction peu connues au sein de l'Institut. Mes objectifs étaient les suivants:

- **Objectif 1 :** Etude théorique des librairies afin de comprendre leur fonctionnement, les méthodes utilisées et les variations entre elles.
- **Objectif 2 :** Compiler et exécuter les librairies de reconstruction sur des IRMs acquises à l'hôpital de la Timone.
- **Objectif 3 :** Proposer des métriques intéressantes pour comparer les images reconstruites par ces librairies. Le choix de la meilleure librairie sera suivi de l'implémentation d'un pipeline de reconstruction l'utilisant.

Le pipeline final permettra d'obtenir une série de reconstructions de bonne qualité qui permettra aux chercheurs de l'INT d'étudier plus facilement le développement cérébral du fœtus.

III. Objectif 1 : Etude théorique des librairies de reconstruction

A mon arrivée, ma mission consistait à étudier et installer les trois librairies de reconstruction suivantes développées durant ces dernières années:

- S. Tourbier et al. Automated template-based brain localization and extraction for fetal brain MRI reconstruction, Neuroimage (2017)
- Maria Kuklisova-Murgasova et al. Reconstruction of fetal brain MRI with intensity matching and complete outlier removal, Medical Image Analysis (2012)
- Bernhard Kainz et al. Fast Volume Reconstruction from Motion Corrupted Stacks of 2D Slices, IEEE Transactions on Medical Imaging (2015)

Durant le stage, nous avons fait la découverte d'une nouvelle librairie de reconstruction:

- M. Ebner et al. An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI. In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (2018)

D'après des collaborateurs de l'équipe MeCA celle-ci fonctionne relativement bien. C'est pourquoi, nous l'avons rajoutée à la liste des librairies à installer. Ainsi, mon étude théorique s'est portée sur quatre librairies.

Dans cette partie, nous allons parcourir le principe des quatre librairies de reconstruction. Cette étude permettra de réaliser une première comparaison théorique des librairies et facilitera leur mise en œuvre grâce à une meilleure compréhension des mécanismes adoptés par chacune d'entre elles. En effet, la théorie est indispensable pour aider à résoudre les problèmes de compilation ou d'exécution mais aussi pour comprendre l'influence des paramètres d'entrée et pour interpréter les différences de résultats obtenus.

1. Description des bibliothèques de reconstruction

a) Bibliothèque de S. Tourbier

Le contenu de cette partie est tiré de l'étude du papier "S. Tourbier, C. Velasco-Annis, V. Taimouri, P. Hagmann, R. Meuli, S. K. Warfield, M. B. Cuadra, A. Gholipour, *Automated template-based brain localization and extraction for fetal brain MRI reconstruction*, Neuroimage (2017)" et décrit les techniques et la chronologie employées par cette première bibliothèque de reconstruction.

Le pipeline proposé par S. Tourbier est codé en Python et en C++ avec ITK (lien disponible en annexe). Il est décomposé selon les étapes décrites dans l'image ci-après. Son principal objectif est de proposer un masquage automatique du cerveau, basé sur un template de correspondance d'âge (allant de 22 à 38 semaines) afin d'améliorer la qualité du masque et d'avoir une extraction adaptée à tout âge du fœtus.

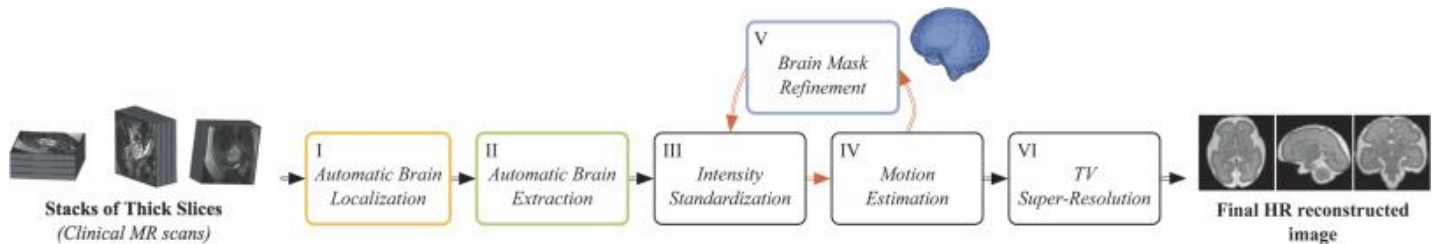


Fig11. Étapes de la reconstruction de S.Tourbier - S. Tourbier et al. *Automated template-based brain localization and extraction for fetal brain MRI reconstruction*, Neuroimage (2017)

Les piles de coupes d'IRM 2D données en entrée vont subir tour à tour les transformations suivantes :

Localisation du cerveau

La bibliothèque utilise un template correspondant à l'âge du fœtus. Chaque coupe de chaque pile IRM est comparée à des coupes extraites du template afin de trouver celle avec laquelle elle a le plus de similarités (mesures de similarités basée sur la corrélation croisée normalisée NCC). La

localisation du cerveau est complexe du fait du large espace de recherche constitué d'autres tissus comme les tissus maternels. Pour cela, l'algorithme sépare les transformations. Il détermine d'abord la translation appliquée pour avoir le plus de similarités avec le template. Une fois la translation connue, il recherche l'angle permettant la meilleure correspondance entre la coupe et le template. Ainsi, à l'issue de cette étape, on obtient une boîte englobante du cerveau dans chacune des coupes avec une estimation de la transformation à appliquer pour aligner les coupes.

Masquage du cerveau

L'étape de localisation n'est pas suffisante pour obtenir un bon masque du cerveau car d'une part du mouvement peut être présent entre les coupes d'une même pile et d'autre part la forme du cerveau dans le template n'est pas exactement la même que celle de l'IRM. Pour affiner la boîte englobante, les coupes sont orientées de façon conventionnelle grâce aux estimations de transformation réalisées dans l'étape précédente. Ensuite, le mouvement entre coupes est corrigé par un recalage tranche-volume lors duquel l'image est projetée sur un volume (voir fig12). Un nouveau recalage 2D-2D est appliqué afin de tenir compte des variations anatomiques entre le cerveau étudié et celui du template. En effet, ce recalage autorise des déformations non-linéaires afin de faire correspondre les deux images 2D même lorsque la forme de l'objet change entre ces images. Le masque obtenu est alors propagé à l'ensemble des coupes de la pile.

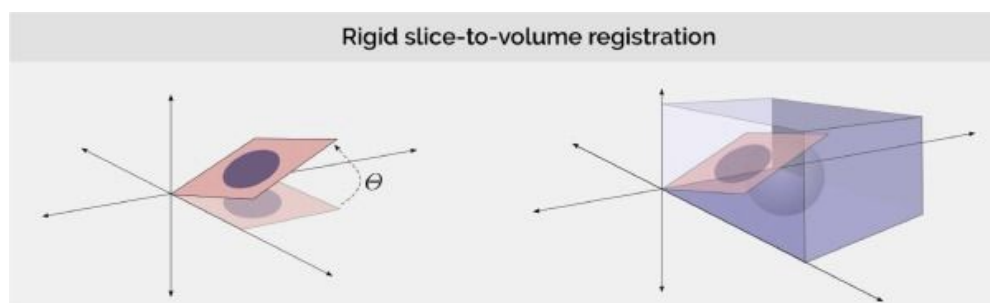


Fig12. Principe du recalage coupe-volume

Correction des intensités

La librairie applique un débruitage des images suivi de la correction du biais par une fonction de la librairie ITK. Ensuite, les intensités sont homogénéisées par pile.

Reconstruction et affinage du masque

Pour chaque coupe, le masque obtenu à l'issue de la 2e étape va être représenté en 3D grâce au recalage coupe-volume. Les masques 3D des trois directions d'acquisition (axial, coronal et sagittal) sont fusionnés afin d'obtenir un unique masque haute-résolution de reconstruction qui sera lissé. Une fois lissé, le masque est re-découpé selon les 3 directions et reporté à la coupe 2D. Ce processus est répété pour chaque coupe de chaque pile.

Algorithme de super-résolution

L'algorithme de super-résolution est appliqué à l'ensemble des coupes 2D corrigées et dotées d'un masque affiné afin d'obtenir le volume 3D haute-résolution de reconstruction.

L'algorithme de super-résolution utilisé dans l'ensemble des bibliothèques est basé sur le principe suivant : à partir d'une série de coupes de basse qualité, on souhaite retrouver l'image haute-résolution. Pour cela, on s'appuie sur les processus de formation d'une image à travers un capteur optique qui sont les suivants:

- le mouvement de l'image
- le flou optique
- le processus d'échantillonnage

Chaque image peut alors être décomposée selon ces 3 phénomènes. On suppose également que chaque image basse qualité est affectée de bruits additifs. L'algorithme de super-résolution revient à résoudre le problème d'inversion intégrant ces 3 transformations combinées au bruit grâce à de multiples méthodes (méthode des moindres carrés, recherche du maximum de vraisemblance, ...).

L'application de l'algorithme de super-résolution permet d'obtenir l'image de reconstruction 3D haute-résolution.

b) Librairie de M. Kuklisova-Murgasova

Le contenu de cette partie est tiré de l'étude du papier " Reconstruction of fetal brain MRI with intensity matching and complete outlier removal. M Kuklisova-Murgasova, G Quaghebeur, MA Rutherford, JV Hajnal, JA Schanbel. Medical Image Analysis (2012) " et décrit les techniques et la chronologie employées par la deuxième librairie de reconstruction connue sous le nom de "Slice to Volume Reconstruction" ou SVR.

Le pipeline proposé par M. Kuklisova-Murgasova a pour principaux objectifs de corriger les inhomogénéités d'intensités liées au champ magnétique mais aussi et surtout d'identifier et d'exclure les mauvaises coupes afin de n'appliquer la reconstruction qu'aux coupes de qualité. Les coupes jugées mauvaises sont celles correspondant à l'un de ces critères:

- la coupe est trop affectée par le mouvement et présente trop d'artefacts
- la coupe a subi un grand déplacement provoquant un décalage du cerveau en-dehors de la zone d'étude
- la région d'intérêt sur la coupe est trop petite

La librairie se déroule selon la chronologie présentée dans le schéma ci-dessous.

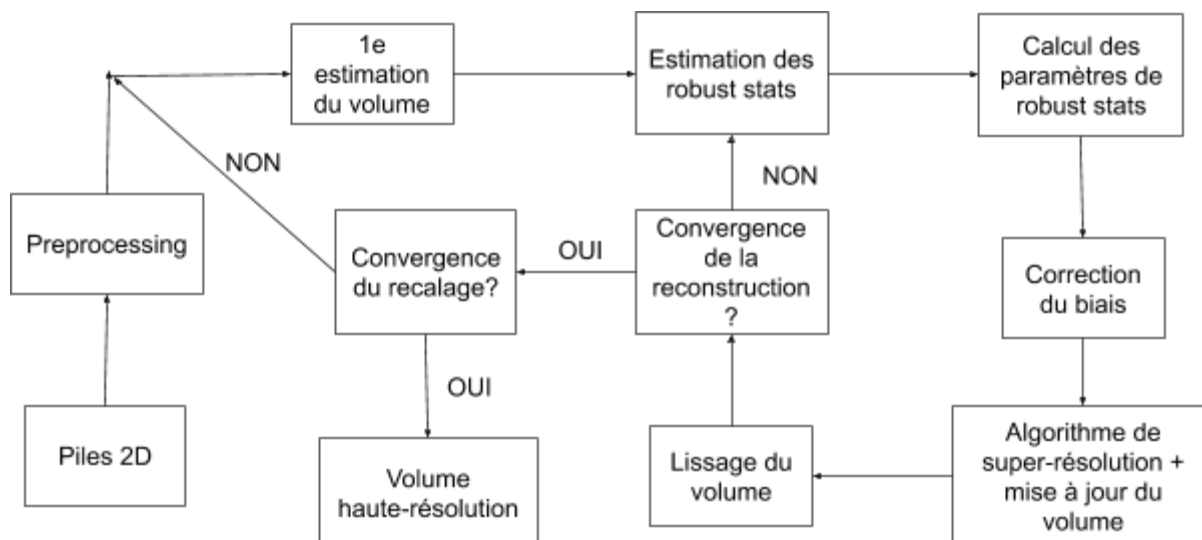


Fig13. Chronologie des étapes de reconstruction de la librairie de M.Kuklisova

Les piles de coupes 2D vont subir tour à tour les opérations suivantes:

Preprocessing

La pile présentant le moins d'artefacts est choisie comme template. Le cerveau du fœtus est localisé dans cette pile et l'image est découpée de façon à obtenir un masque du cerveau. Le masque réalisé est lissé par un filtre Gaussien. Les autres piles sont ensuite alignées automatiquement avec la pile modèle grâce à un recalage coupe-volume (voir fig12). Le masque est transféré à toutes les coupes de chaque pile. Une fois le masque obtenu, le biais entre chaque coupe est estimé et corrigé. On dispose alors d'images corrigées en intensité et en mouvement et d'un masque du cerveau sur chaque coupe.

Correction du mouvement x3

La boucle ci-après est répétée trois fois afin de corriger le mouvement et assurer une convergence du recalage.

Un nouveau recalage coupe-volume est appliqué pour estimer le mouvement restant sur les coupes 2D. Ce dernier est accompagné d'un recalage non linéaire comme dans la librairie de S. Tourbier afin de tenir compte des variations anatomiques. A partir de cette estimation du mouvement, une première reconstruction du volume est réalisée. C'est sur celle-ci que les "robust statistics" vont être estimées.

Reconstruction du volume par super-résolution x10 (pour les 2 premières itérations de correction du mouvement), x30 (pour la dernière itération)

Les voxels de chaque coupe vont être classés selon 2 classes: conforme ou non-conforme grâce à une approche appelée "Expectation Maximisation". Dans cette approche, la densité de probabilité de la classe conforme est modélisée par une distribution Gaussienne de moyenne $\mu=0$ et de variance σ^2 . La densité de probabilité de la classe non-conforme est quant à elle modélisée par une distribution uniforme de densité m constante tel que $m = \frac{1}{\max(e) - \min(e)}$, e étant l'erreur moyenne entre les voxels de la coupe d'origine et les voxels reconstruits.

Ainsi, à partir des paramètres de ces deux classes (σ et m), on peut classer chaque voxel. On estime ensuite pour chacun la probabilité qu'il soit conforme à la prochaine reconstruction. Cette estimation permet de mettre à jour les paramètres des deux classes.

Cependant, la classification des voxels est insuffisante pour supprimer les artefacts liés au mouvement et aux mauvais recalages. Pour cela, il est nécessaire de classer les coupes entières selon le même principe. La seule différence repose sur le fait que la densité de probabilité de la classe non-conforme est cette fois elle-aussi modélisée par une distribution Gaussienne.

Une fois les robust statistics mises à jour, le biais est estimé et corrigé puis le volume de reconstruction est mis à jour grâce à l'algorithme de super-résolution. Ce dernier tient compte des robust-statistics : il n'utilise pour la reconstruction que les coupes classées conformes et attribue un poids plus important aux voxels conformes des coupes conservées. Le volume obtenu est lissé grâce à un paramètre de lissage d'écart-type 20mm (10mm pour la troisième itération de correction du mouvement). Cette étape est répétée 10 (ou 30) fois afin d'atteindre la convergence de la reconstruction.

La répétition de ces processus permet d'obtenir un volume 3D de reconstruction haute-résolution.

c) Librairie de B. Kainz

Le contenu de cette partie est tiré de l'étude du papier "Fast Volume Reconstruction from Motion Corrupted Stacks of 2D Slices. Bernhard Kainz, Markus Steinberger, Wolfgang Wein, Maria Kuklisova-Murgasova, Christina Malamateniou, Kevin Keraudren, Thomas Torsney-Weir, Mary Rutherford, Paul Aljabar, Joseph V. Hajnal, and Daniel Rueckert. IEEE Transactions on Medical Imaging (2015) " et décrit les techniques et la chronologie employées par la troisième librairie de reconstruction.

Le pipeline proposé par B. Kainz est une amélioration de la librairie de reconstruction de M. Kuklisova. Les seules différences (voir fig14) reposent sur l'utilisation de 'correctifs' pour diminuer la granularité des images et sur l'utilisation de la technologie CUDA (lien en annexe) permettant l'exécution parallélisée d'une partie du calcul sur GPU (processeur équipant la carte graphique) et non sur CPU (processeur central de l'ordinateur). Le principe de cette technique sera détaillé dans la partie IV.3 relatant la compilation et l'exécution des librairies.



Fig14. Apport de B. Kainz à la librairie de reconstruction SVR

L'utilisation des correctifs permet de corriger les mouvements non rigides affectant les IRMs. Les coupes sont divisées dans des correctifs de taille finie d'un des types suivants:

- patches carrés dépendants de l'âge du fœtus et superposés afin de multiplier la redondance des informations relatives à l'image.
- superpixels indépendants de l'âge qui récupèrent les composantes connexes de chaque pixel et permettent de réduire la redondance des informations coûteuse en temps de calcul.

Lors de la mise à jour des robust statistics, les voxels sont classés conformes ou non-conformes de la même manière que dans la librairie de M. Kuklisova. Cependant, ce sont les correctifs et non les coupes qui sont classés. En fonction de la proportion de voxels conformes contenus dans un correctif, celui-ci est classé comme conforme ou non. Les correctifs déclarés non-conformes ne sont pas utilisés pour la reconstruction du volume.

d) Librairie de M. Ebner

Le contenu de cette partie est tiré de l'étude du papier "Ebner, M., Wang, G., Li, W., Aertsen, M., Patel, P. A., Melbourne, A., Doel, T., David, A. L., Deprest, J., Ourselin, S., & Vercauteren, T. An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI. In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention -- MICCAI (2018)" et décrit les étapes de la quatrième librairie de reconstruction développée par M. Ebner.

Le pipeline proposé par M. Ebner a pour principal objectif d'accélérer le temps de reconstruction des IRMs par l'utilisation du Deep learning. Il fait donc appel à des réseaux de neurones convolutifs. La librairie est divisée en quatre étapes détaillées ci-après.

Preprocessing

Le biais est corrigé grâce à une fonction de la librairie ITK et les intensités sont homogénéisées par correction linéaire. Les intensités de chaque pile d'IRMs sont ensuite normalisées.

Localisation du cerveau

Chaque coupe de chaque pile est sous-échantillonnée avec une taille 96x96 afin de réduire le temps de calcul et d'avoir des piles sous-échantillonnées. Ensuite, un réseau de neurones convolutifs est appliqué à chaque coupe sous-échantillonnée afin de dessiner le masque. Le réseau de neurones va simplement détecter des informations sur les différentes images et identifier progressivement la localisation du cerveau par recoupement. Il empile les masques de chaque coupe d'une pile afin de former une boîte englobante 3D. La boîte englobante obtenue est lissée par transformations morphologiques (fermeture suivie d'une ouverture) avant d'être remise à l'échelle d'origine et élargie avec une marge de 5mm.

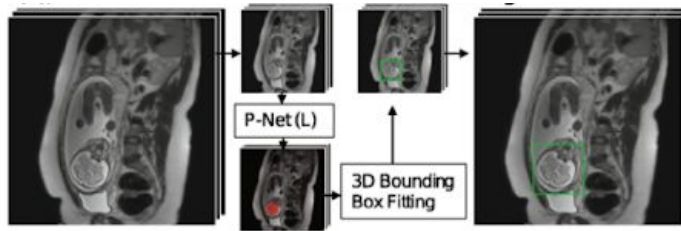


Fig15. Localisation automatique du cerveau par réseau de neurones - image issue de M. Ebner et al. An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI.

Affinement du masquage

Pour cette étape, la librairie va travailler à partir de la boîte englobante obtenue à l'étape précédente. Cette dernière est confiée à un deuxième réseau de neurones convolutifs entraîné par une fonction de coût à plusieurs échelles. Le réseau de neurones dispose de la boîte englobante et d'un modèle de la forme réelle d'un cerveau issu de templates spécifiques à chaque âge du fœtus depuis la 21e semaine. Il applique la fonction de coût à 4 échelles et attribue un coût aux pixels de l'image selon leur ressemblance avec les données du template. Les résultats des différentes échelles sont combinés afin d'obtenir le masque affiné le plus proche possible du template.

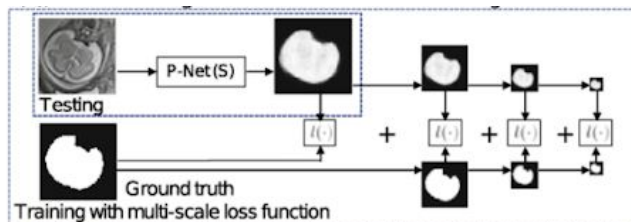


Fig16. Affinement du masque depuis la boîte englobante - Image issue de M. Ebner et al. An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI.

Reconstruction super-résolution

Avant de réaliser la reconstruction, le mouvement de chaque coupe va être corrigé par recalage coupe-volume (fig12). Ensuite, l'algorithme utilise les robust statistics pour éliminer les mauvaises coupes. Contrairement à la librairie de M. Kuklisova, les robust statistics ne s'appuient que sur un paramètre permettant la détection des valeurs aberrantes. Une fois les coupes de mauvaise qualité identifiées, le volume de reconstruction est mis à jour grâce à l'algorithme de super-résolution. Ces transformations sont répétées trois fois avant d'obtenir le volume de reconstruction haute-résolution.

2. Etude théorique des similarités et différences

L'étude approfondie des papiers permet de mettre en évidence des similarités entre les quatre librairies de reconstruction :

- Elles cherchent au préalable à obtenir un masque du cerveau afin de faciliter la reconstruction du volume 3D.
- Elles corrigent les inhomogénéités d'intensité dues au biais et au mouvement afin d'améliorer la qualité de l'image.
- Elles procèdent à un alignement et à une réorientation des coupes grâce au principe du recalage coupe-volume.
- Elles utilisent l'algorithme de super-résolution pour mettre à jour la reconstruction jusqu'à obtenir le volume 3D final.
- Elles lissent le volume final obtenu afin d'améliorer la qualité de la reconstruction.

Ces similarités montrent l'objectif commun des quatre librairies et soulignent les techniques basiques utilisées dans la reconstruction d'IRMs fœtales.

Cependant, on trouve des différences significatives entre les librairies de reconstruction qui auront certainement un impact sur les résultats:

- méthode de localisation du cerveau permettant l'obtention d'une boîte englobante
- méthode de masquage de la zone d'intérêt avec réorientation des coupes
- les règles pour la réduction du poids ou l'exclusion des coupes défailtantes
- nombre d'itérations de l'algorithme de super-résolution
- méthode de correction des intensités
- ordre des étapes de reconstruction
- nombre minimal de piles assurant de bons résultats
- tranche d'âge des fœtus visés
- paramètres à définir lors de l'appel de la librairie

Un tableau détaillant les similarités et différences des librairies de reconstruction est disponible en annexe. Il a été rédigé à partir de ma lecture des papiers associés.

Conclusion de l'objectif 1

L'accomplissement de mon premier objectif m'a appris à prendre le temps de m'attarder sur de longs documents scientifiques et de réaliser des recherches parallèles pour comprendre les termes techniques complexes. J'ai également développé mes compétences de synthèse et de rédaction en particulier pour extraire et mettre en évidence les différences et similarités existantes entre les librairies. Grâce à cette première étape, je dispose maintenant d'une bonne maîtrise du principe des librairie pour me lancer dans l'installation de celles-ci. Cette connaissance sera un atout majeur pour mieux comprendre les erreurs de compilation et d'exécution. Ce n'est qu'à l'issue du deuxième objectif que nous pourrons analyser l'impact des différences théoriques sur les résultats de reconstruction.

IV. Objectif 2 : Exécution des librairies de reconstruction et apports techniques

Pour appliquer les librairies, je disposais de 36 IRMs de fœtus issues de l'hôpital de la Timone et obtenues à partir de deux machines IRM différentes: la SymphonyTim et la Skyra.

Avant de se lancer dans des installations de librairies et des compilations, il est essentiel de connaître le matériel avec lequel on travaille. J'ai commencé mon stage avec une machine Ubuntu 18.04 équipée d'un pilote nvidia 304.135 ainsi que d'une carte graphique Quadro K5000. Ma machine avait un processeur Intel® Core™ i5-3570 CPU @ 3.40GHz × 4 et était dotée d'une mémoire de 3.8G et d'un disque de 166G.

L'installation de chacune des quatre librairies m'a confrontée à des outils techniques qui m'ont posé plus ou moins problème mais qui ont permis un élargissement de mes connaissances. Dans cette partie, je détaille pour chaque librairie, les difficultés techniques rencontrées et les moyens employés pour les surmonter.

1. La librairie de M. Kuklisova et la notion de mémoire

La première librairie installée fut celle de M. Kuklisova-Murgasova qui ne présentait pas de difficulté technique particulière. Sa compilation et son exécution s'est fait en ligne de commande Unix ce qui m'a permis d'améliorer mes compétences et mes automatismes. L'un des principaux apports de l'exécution de cette librairie fut de comprendre l'origine des erreurs d'exécution. Tout d'abord, j'ai fait face à des erreurs de paramètres basiques. En appelant la commande -help j'ai découvert les paramètres à passer en entrée à cette première librairie:

- chemin vers les piles à reconstruire
- chemin vers les masques associés à chaque pile
- répertoire où sera enregistrée la reconstruction
- résolution utilisée pour la reconstruction
- activer ou non la correction du biais

Par la suite, l'exécution du programme faisait "planter" ma machine et ce quels que soient les paramètres donnés à l'algorithme. Il m'a fallu beaucoup de temps pour comprendre l'origine de l'erreur : la capacité de mémoire de ma machine. Ainsi, grâce à cette librairie j'ai appris à déterminer la mémoire utilisée par un processus.

Usage de la mémoire

Un processus n'a jamais accès directement à la mémoire physique. Il dispose de son propre espace virtuel d'adressage et le noyau fait correspondre les adresses de la mémoire virtuelle à la mémoire physique. Afin de visualiser les processus en vie et la mémoire qu'ils utilisent, j'ai fait appel au moniteur système htop. Ce dernier permet de visualiser 4 types d'informations sur la consommation actuelle d'un processus :

- VIRT : la quantité totale de mémoire virtuelle utilisée par un processus
- RES : la quantité de mémoire physique non mise en swap utilisée par un processus
- SHR : la taille de la mémoire qui pourrait être partagée avec d'autres processus
- MEM : la part de mémoire physique disponible couramment utilisée par un processus

Grâce à cet outil, j'ai découvert que la librairie de reconstruction nécessitait plus que les 3.8G de mémoire de ma machine. C'est pourquoi, j'ai rapidement changé de matériel de travail en passant sur une machine Ubuntu 14.04 équipée de :

- un pilote nvidia 418.67
- une carte graphique Quadro K5000
- un processeur Intel® Xeon(R) CPU E5-2665 0 @ 2.40GHz × 18
- une mémoire de 125.8G
- un système OS de 64 bits
- un disque de 2.2 To

Avec cette nouvelle machine, je suis parvenue facilement à exécuter la librairie de reconstruction de M. Kuklisova-Murgasova.

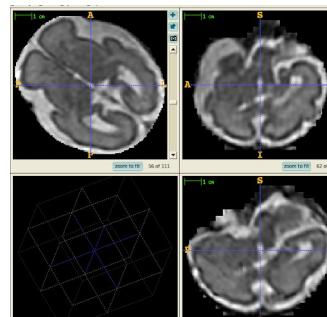


Fig17. Exemple de reconstruction obtenue

2. La librairie de S. Tourbier et la containerisation

La deuxième librairie installée fut celle de S. Tourbier. Celle-ci a été relativement simple à installer et m'a permis d'en apprendre davantage sur les containers Docker puisque le développeur propose un accès simplifié à sa librairie depuis une image Docker.

Docker

Docker est une plate-forme de containers. Les containers sont devenus des outils utilisés car ils présentent les bénéfices des machines virtuelles (lancer plusieurs systèmes d'exploitation en les isolant, réduction des coûts par réduction du nombre de machines,...) tout en évitant l'émulation du matériel coûteuse en temps de calcul. Il fonctionne avec des images Docker comme la librairie de reconstruction de Tourbier. Une image Docker est un ensemble de processus logiciels légers et indépendants qui regroupent les fichiers indispensables à l'exécution d'un processus. Ainsi, les containers, contrairement aux machines virtuelles, se partagent le même noyau OS et isolent les processus de l'application du reste du système.

L'installation et la compilation achevées, j'ai pris plus de temps à réussir l'exécution de la librairie. Il a fallu pour cela étudier en détail le code C++ afin d'intégrer l'architecture attendue pour les entrées de l'algorithme. Celle-ci attend en entrée le chemin vers un répertoire contenant:

- un répertoire avec les piles et leurs masques associés nommés de façon spécifique
- un fichier texte indiquant quelle pile correspond à quelle direction d'acquisition (axial, coronal, sagittal)
- le programme de reconstruction dans lequel on indique le nombre de cycles de reconstruction à effectuer ainsi que la valeur du paramètre de lissage

Une fois cette spécificité découverte, j'ai organisé à la main les répertoires comme souhaité ce qui m'a permis de réussir l'exécution de la librairie de S. Tourbier.

3. La librairie de B. Kainz et la parallélisation du calcul par CUDA

La troisième librairie abordée fut celle de B. Kainz. C'est à travers elle que j'ai découvert CUDA.

CUDA

La librairie CUDA a été développée en 2007 par le constructeur NVIDIA et permet d'employer la puissance de calcul des GPU lorsqu'elle est associée à une carte graphique compatible. Elle supporte les langages C, C++ et Fortran. L'API CUDA est une couche d'abstraction du GPU donc elle évite toute intervention directe sur celui-ci. Elle est constituée de 3 composantes:

- un pilote qui transmet les calculs de l'application au GPU
- un runtime qui assure le rôle d'interface entre l'application et le GPU
- des bibliothèques

En pratique, le CPU demande au périphérique (GPU) de réaliser des calculs. Sur le GPU, le code à exécuter pour le calcul est divisé en portions parallèles appelées threads. Les threads constituent des blocs formant eux-même une grille (fig 18). Chaque bloc est dissociable des autres. Ainsi, pour réaliser le calcul, le GPU doit exécuter tous les blocs dans n'importe quel ordre, parallèlement ou non.

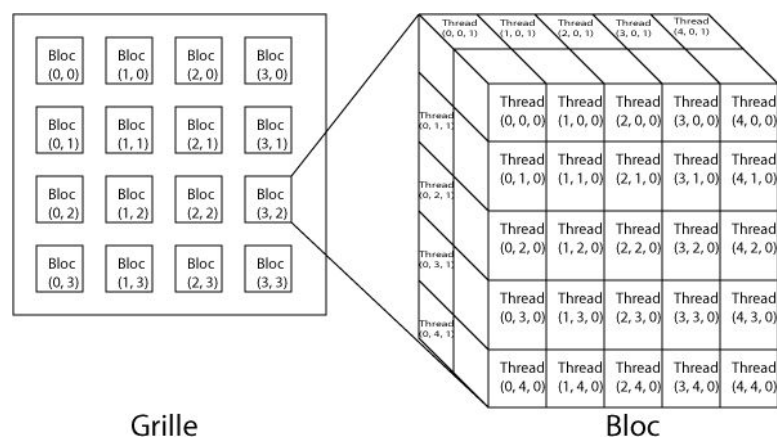


Fig18. Principe de fonctionnement du parallélisme CUDA

Au travers de l'installation de cette librairie, j'ai appris l'importance de la compatibilité du matériel et des logiciels installés. En effet, j'ai fait l'erreur de ne pas m'informer sur le matériel avant de commencer les manipulations et c'est ainsi que j'ai cassé mon pilote dès les premiers essais en tentant d'installer une version de la librairie CUDA trop récente pour le pilote installé.

Après réparation, j'ai installé un nouveau pilote sur ma machine compatible avec la version de CUDA requise par la librairie (CUDA 8.0). La compilation a fonctionné. Cependant, les reconstructions obtenues avec cet algorithme sont décevantes car le GPU n'est pas utilisé pour les calculs et le développeur n'a pas implémenté certaines fonctionnalités telles que la correction du biais. Je me suis alors rendue sur le compte Github de B. Kainz afin de chercher une solution et j'ai découvert dans l'onglet "Issues" que d'autres personnes ont rencontré les mêmes problèmes sans pouvoir les régler. La librairie de Kainz n'est plus mise à jour. C'est pourquoi, nous avons décidé d'abandonner cette librairie et de ne pas l'incorporer dans la suite de l'étude.

4. La librairie de M. Ebner et les variables d'environnement

La dernière librairie installée (car dernière découverte) fut celle de M. Ebner. Cette dernière requiert l'installation préalable de nombreuses autres librairies (ITK, NiftyReg, FSL) réalisée sans difficulté. Par la suite, j'ai rapidement été confrontée à des problèmes de version Python pour installer la librairie finale car Python3 ne dispose pas de toutes les fonctionnalités exigées. Je suis donc repassée à Python2 en mettant à jour la version du gestionnaire de paquet pip (lien en annexe) afin de pouvoir installer et compiler correctement la librairie.

Cependant, après installation de la librairie, j'ai fait face à un autre problème : la librairie ne retrouvait pas le chemin des librairies installées (FSL, NiftyReg et ITK). C'est ainsi que j'ai découvert l'intérêt du fichier `bashrc` permettant de mettre à jour les variables d'environnement.

Le `bashrc` et les variables d'environnement

Le `bashrc` est un fichier de configuration lu à chaque ouverture de console par l'utilisateur auquel il appartient dans lequel on indique toute sortes d'informations afin de paramétrer

l'environnement de travail. Il permet entre autre d'affecter une valeur à une variable d'environnement. Si la variable en question n'existe pas, l'interpréteur de commande crée ce qu'on appelle une variable de shell qui pourra être exportée comme nouvelle variable d'environnement. Cela permet ainsi d'appeler une librairie de l'ordinateur à partir du simple appel de la variable d'environnement correspondante. Une variable d'environnement a une portée locale c'est-à-dire que sa valeur est propre au processus qui l'appelle.

J'ai donc rajouté dans mon fichier bashrc les variables d'environnement associées aux librairies requises par l'algorithme de reconstruction et cela m'a permis de régler mon problème et d'obtenir une reconstruction fonctionnelle.

Cette librairie permet de choisir beaucoup plus de paramètres que les précédentes tel que:

- activer ou non l'exclusion des mauvaises coupes
- définir le seuil de similarité minimale avec le template garantissant la conformité

Or, ce dernier paramètre est difficile à définir car le seuil varie d'un individu à l'autre pouvant éliminer toutes les coupes pour certains sujets. J'ai donc fait des tests avec différents seuils sur l'ensemble des fœtus à disposition afin de déterminer un encadrement de valeurs ni trop élevées pour ne pas exclure trop de coupes et empêcher la reconstruction ni trop faibles pour assurer une reconstruction de qualité. L'encadrement retenu du seuil de similarité est [0.6,0.7].

Conclusion de l'objectif 2

A l'issue de cette étape d'exécution des librairies de reconstruction, je suis parvenue à faire fonctionner les quatre librairies de reconstruction bien qu'elles ne soient pas toutes évidentes à mettre en place. L'accomplissement de cet objectif m'a pris du temps (diagramme de Gantt en annexe) mais était essentiel à la réussite de ma mission de stage. Par ailleurs, cette période fut riche sur le plan technique car elle m'a familiarisée avec de nombreuses technologies (Docker, CUDA, fichiers bashrc, makefile,...). Désormais, nous ne parlerons plus de la librairie de B. Kainz du fait de son absence de mise à jour. Grâce au bon fonctionnement des trois librairies de reconstruction conservées et à la connaissance de leur principe, nous allons pouvoir comparer leurs résultats sur l'ensemble des fœtus de la base de données.

V. Objectif 3 : Comparaison des librairies de reconstruction

Comparer les librairies de reconstruction suppose de comparer leurs résultats sur un grand nombre de sujets. Pour cela, j'ai réalisé un pipeline de comparaison en Python permettant d'automatiser la reconstruction avec les trois librairies installées sur les 36 fœtus de la base de données. Dans cette partie, nous détaillerons les différentes étapes du pipeline de comparaison implémenté puis nous présenterons le pipeline de reconstruction utilisant la librairie jugée la meilleure selon les résultats de comparaison.

1. Implémentation d'un pipeline de comparaison des librairies

Afin de réduire le temps de calcul des librairies, il est intéressant de proposer en entrée des piles IRMs préalablement masquées contenant uniquement la tête du fœtus séparée des tissus maternels. Ce masquage est réalisé en plus du masquage proposé dans les librairies afin d'améliorer les résultats de reconstruction.

a) Obtention d'un masque des coupes d'IRM

Le masque est l'outil qui définit l'ensemble des pixels qui seront utilisés pour réaliser la reconstruction d'image. Il est indispensable que ce masque soit le plus précis possible afin d'obtenir des résultats de reconstruction satisfaisants. Dans le cas contraire, l'image obtenue sera de mauvaise qualité ou centrée sur une région d'intérêt qui n'est pas le cerveau du fœtus (fig 19).

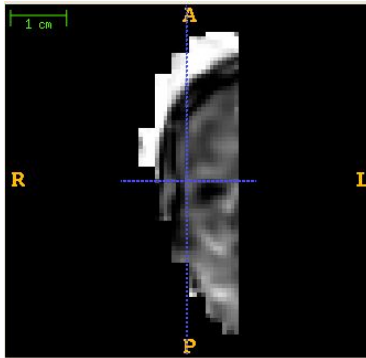


Fig19. Exemple de mauvais résultat de reconstruction lié au masque donné en entrée

Afin d'obtenir un masque de qualité pour chacun des fœtus de la base de données, il existe deux solutions:

- réaliser un masquage manuel pour chaque coupe grâce à l'utilisation de ITKSnap
- utiliser une librairie d'extraction automatique de masques

Je me suis d'abord penchée sur la première option en étudiant en détail le fonctionnement du logiciel ITKSnap. Ce dernier permet de visualiser une grande variété d'images 3D (Nifti, Analyze,...). Il fournit des outils pour rendre la segmentation plus simple et rapide à travers deux méthodes:

- la segmentation manuelle par contourage manuel
- la segmentation semi-automatique implémentant plusieurs algorithmes classiques de segmentation pour lesquels l'utilisateur peut faire varier les paramètres.

Il fonctionne en assignant à chaque pixel de l'image une étiquette indiquant sa nature. En annexe, vous trouverez un tutoriel de ce logiciel que j'ai rédigé et partagé aux membres de l'équipe MeCA pour les aider dans leur utilisation.

Il m'est apparu en explorant le logiciel, que la segmentation semi-automatique n'est pas toujours précise car elle suppose que les points d'initialisation de la segmentation placés manuellement soient très précis. La segmentation manuelle quant à elle, s'avère longue à mettre en œuvre et risque de me faire perdre énormément de temps dans la réalisation de ma mission. C'est pourquoi, nous avons décidé d'utiliser la seconde option d'extraction automatique de masques bien

que les masques automatiques présentent parfois des imprécisions pouvant influencer le résultat de la reconstruction.

Sous les conseils de mon maître de stage, je me suis lancée dans l'installation d'une librairie d'extraction automatique de masques développée à partir de la plateforme NiftyNet. Cette dernière utilise un réseau de neurones entraîné à partir d'atlas de fœtus de tout âge pour reconnaître et extraire le cerveau sur les images d'IRM. Les masques sont réalisés coupe par coupe : on parle donc de masquage 2D.

Une fois l'installation de la librairie réussie, je l'ai appliquée aux 36 IRMs de fœtus de la base de données. Les résultats obtenus sont les suivants:

- 10 sujets ne disposent pas des 3 piles d'acquisition d'IRMs requises pour la reconstruction. Ces sujets seront donc exclus de l'analyse.
- 26 sujets disposent d'un masque précis après examen visuel sur ITKSnap. Nous pourrons réaliser l'analyse des librairies de reconstruction à partir de ces 26 sujets.

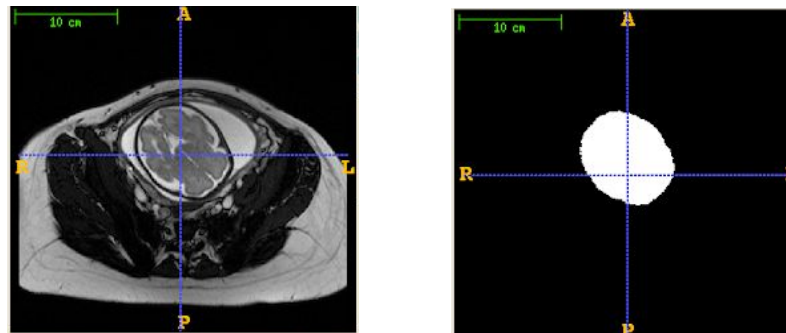


Fig20. Exemple de masque obtenu (à gauche l'image initiale)

Le pipeline de comparaison gère automatiquement la génération du masque des 26 sujets conservés de la base de données. Il récupère ensuite les coupes d'IRM d'un fœtus ainsi que les masques associés et les place en entrée des algorithmes de reconstruction. Les trois librairies de reconstruction tournent alors pour chacun des sujets et les résultats sont enregistrés dans un répertoire propre à chaque librairie de reconstruction avec indication du sujet étudié.

Le pipeline réalise ensuite une série d'opérations sur les résultats de reconstruction afin de comparer leur qualité. C'est à cette étape que je me suis confrontée à un problème complexe : Comment quantifier la qualité des reconstructions obtenues ?

b) Outils de mesure empirique de la qualité des reconstructions

La première étape pour connaître le contenu d'une image est de représenter son histogramme. Celui-ci indique le nombre de pixels correspondant à une intensité. Les plus faibles intensités correspondent aux tons sombres tandis que les plus élevées correspondent aux tons clairs.

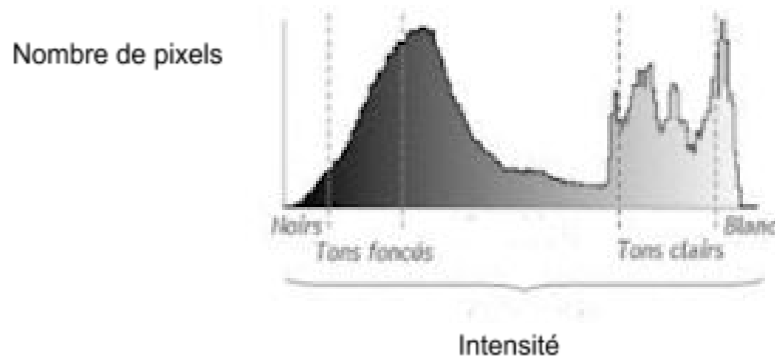


Fig21. Principe d'un histogramme - Image

issue de

<http://scil.dinf.usherbrooke.ca/static/website/courses/imn530/ImageQualiteDebruitage.pdf>

Nous savons que pour l'adulte, les distributions des intensités de la substance blanche, de la substance grise et du liquide céphalo-rachidien sont modélisées comme des distributions gaussiennes (fig 22). Par conséquent, on espère retrouver un comportement similaire chez le fœtus.

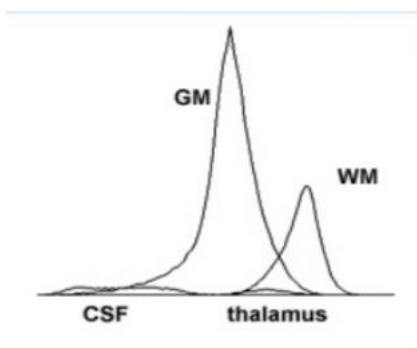


Fig22. Distributions gaussiennes des tissus cérébraux chez l'adulte

Pour comparer les reconstructions à l'aide d'histogrammes, il est important que leurs histogrammes aient les mêmes échelles et donc que leur résolution soit semblable. J'ai donc commencé par modifier les paramètres d'exécution des librairies afin que toutes les reconstructions aient une dimension de 0.75x0.75x0.75 mm obtenue à partir des piles IRMs de résolution 0.625 mm et d'épaisseur comprise entre 3 et 4 mm. Il est désormais possible de procéder à la comparaison des reconstructions obtenues.

La tâche n'a pas été aussi simple. Tout d'abord, les histogrammes des images de reconstruction mettent en évidence un nombre variable de pics. Cela traduit la complexité du cerveau fœtal en constante évolution impliquant une modélisation des tissus différente selon l'âge du fœtus. Il s'agit d'une réalité compliquée à incorporer dans la mesure. C'est pourquoi, j'ai procédé à une comparaison indépendante de l'âge du fœtus et cherchant à retrouver uniquement les pics associés aux substances blanche, grise et au liquide céphalo-rachidien.

La première étape fut de retrouver les gaussiennes constituant l'histogramme et donc correspondant aux tissus. Pour cela, j'ai appliqué la GaussianMixture proposée par la librairie sklearn de python et j'ai fitté les gaussiennes obtenues. Les intensités proches de 0 ne sont pas étudiées car elles correspondent au background. J'ai joué avec de nombreux paramètres pour améliorer les résultats de mixture (augmentation de la tolérance, changement des paramètres d'initialisation) mais cela n'a pas permis d'obtenir de bons résultats. Cependant, le modèle m'a permis de discerner pour quelques sujets les gaussiennes correspondant à l'histogramme (fig23). Sur la figure ci-dessous, on reconnaît :

- le pic le plus à gauche correspondant à la substance grise (en noir)
- le petit pic à droite correspondant au liquide céphalo-rachidien très clair (en rouge)
- la région centrale correspondant à la substance blanche (en blanc)

Sur l'image de reconstruction à droite, les pixels ont été colorés selon leur intensité afin d'identifier les différentes substances.

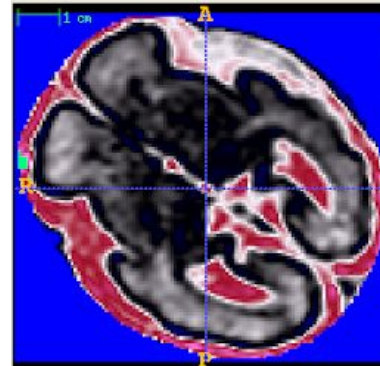
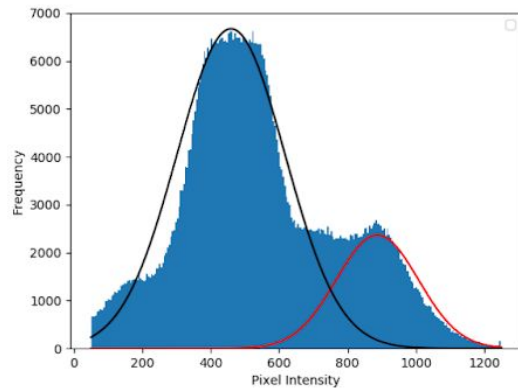


Fig23. Séparation des gaussiennes issue de la mixture de gaussiennes réalisée avec GaussianMixture à partir de l'image de reconstruction à droite (en noir la substance grise, en blanc la substance blanche et en rouge le CSF)

Mais, cette méthode ne peut pas être utilisée sur tous les fœtus de la base de données car elle crée parfois des gaussiennes inexistantes sur l'histogramme. Cependant, en comparant les histogrammes de reconstructions réussies et ceux de reconstructions manquées (fig24), j'ai pu mettre en évidence un premier critère de qualité :

- **une reconstruction dont l'histogramme présente 2 pics distincts est meilleure qu'une reconstruction ne présentant qu'un pic.**

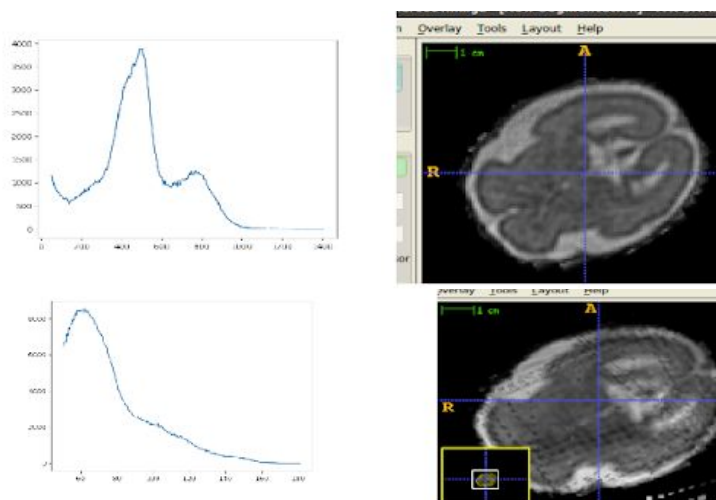


Fig24. Comparaison des histogrammes d'une bonne reconstruction (en haut) et d'une moins bonne reconstruction (en bas) sur un même sujet

Le pipeline mesure ce premier critère en lissant l'histogramme avec la fonction de sklearn "Kernel density estimation". Néanmoins, il faut déterminer un paramètre de lissage adapté à toutes les bibliothèques de reconstruction. La valeur du paramètre (32) a été choisie à partir de divers tests effectués sur les reconstructions (fig25). Les résultats ne sont pas trop impactés par une légère variation du paramètre. On constate qu'avec un paramètre trop faible, l'histogramme n'est pas lissé et par conséquent on se retrouve avec beaucoup de pics. A l'inverse, lorsque le paramètre est trop grand, la figure est trop lissée faisant disparaître les pics importants.

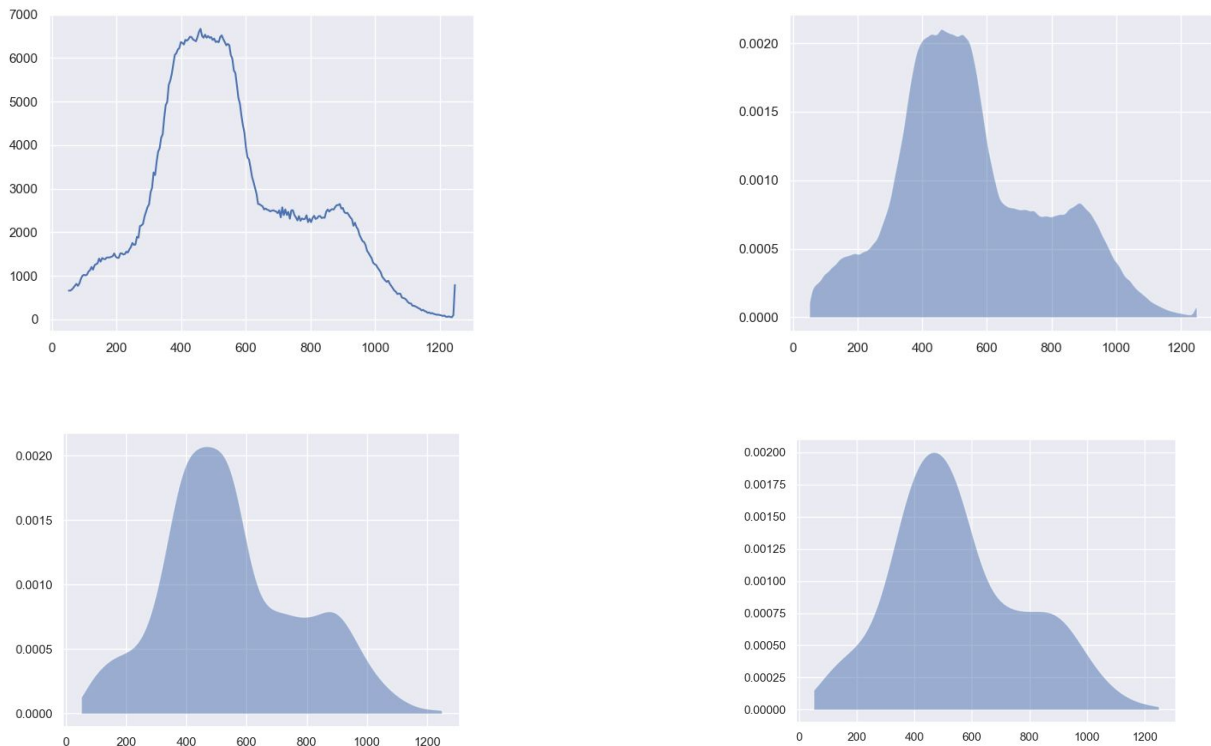


Fig25. Tests de différentes valeurs du paramètre de lissage (respectivement 7, 32 et 58) sur un histogramme (image en haut à gauche)

On récupère ensuite le nombre d'extrema locaux afin de déterminer le nombre de pics. L'utilisation d'une fonction de scipy permet l'obtention de ces extrema locaux.

Cependant, si plusieurs reconstructions d'un même fœtus présentent 2 pics, il faut trouver un outil permettant de quantifier la qualité de l'image plus précisément.

Les métriques les plus utilisées en imagerie médicale selon le document « Reconstruction et analyses d'images médicales-Image, qualité, bruit et débruitage ». s. d. IMN-530. sont les suivantes:

- l'erreur quadratique moyenne (MSE) qui mesure la précision de l'image.
- le ratio signal sur bruit (SNR) exprimé en dB.
- le ratio signal sur bruit impulsionnel (PSNR) exprimé en dB qui correspond au rapport entre le carré de la valeur maximale dans l'image et l'erreur quadratique.

Le problème de l'ensemble de ces métriques est qu'elles nécessitent un modèle de référence servant de comparaison pour la mesure. Dans notre situation, cela est impossible car nous n'avons que l'image reconstruite et pas d'image de reconstruction parfaite pouvant jouer le rôle de modèle. C'est pourquoi, il a fallu trouver un autre outil ne nécessitant pas de modèle et apportant la même information que ces métriques. Après étude des résultats du lissage, j'ai déterminé une seconde règle de qualité traduisant la bonne séparation des tissus et donc des pics d'intensité. Le deuxième critère de qualité est le suivant:

- **Si deux reconstructions présentent deux pics, celle dont le deuxième pic est le plus élevé (taille mesurée depuis le minimum local) est la meilleure.**

Ce critère n'est pas totalement satisfaisant car il ne tient pas compte de la régularité spatiale de l'image reconstruite. Il serait nécessaire de l'affiner pour s'assurer de toujours choisir la meilleure image. En effet, dans l'exemple ci-dessous (fig26), la première règle exclut la librairie de S. Tourbier car elle ne présente qu'un seul pic. Mais, le second critère élit la librairie de Ebner comme meilleure car son deuxième pic est bien plus marqué. Pourtant, la reconstruction de Kuklisova semble davantage lisse et nettoyée du bruit. Cependant, pour une première étude, on se contentera de ce critère simple. Dans le cas de la librairie de S. Tourbier, les intensités sont étudiées entre 0 et 100 car elles subissent une normalisation absente des autres librairies. L'histogramme confirme l'impression visuelle d'une moins bonne qualité de la reconstruction avec l'algorithme de S. Tourbier.

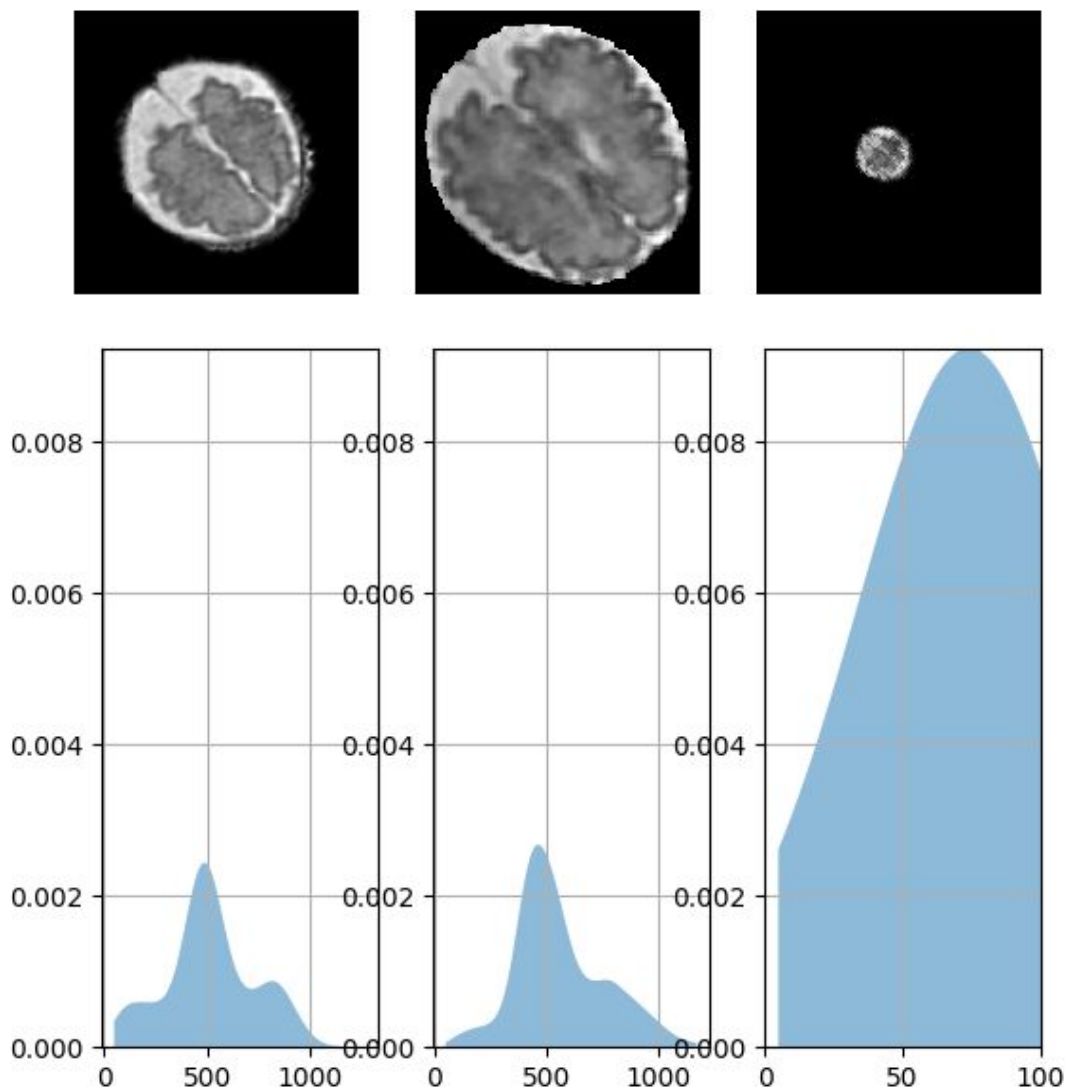


Fig26. Illustration des limites des règles de qualité mises en place (de gauche à droite : Ebner, Kuklisova et Tourbier)

Chacune des trois librairies est initialisée avec un score de 0. Pour chaque sujet, le pipeline compare les 3 résultats de reconstruction obtenus et définit le meilleur. Le score de la librairie correspondante est incrémenté de un. La librairie ayant le score le plus élevé est déclarée la meilleure. A l'issue du pipeline, les résultats de chaque reconstruction sont enregistrés dans un fichier csv grâce à la librairie Pandas de Python. Sur la figure suivante, on retrouve les opérations du pipeline.

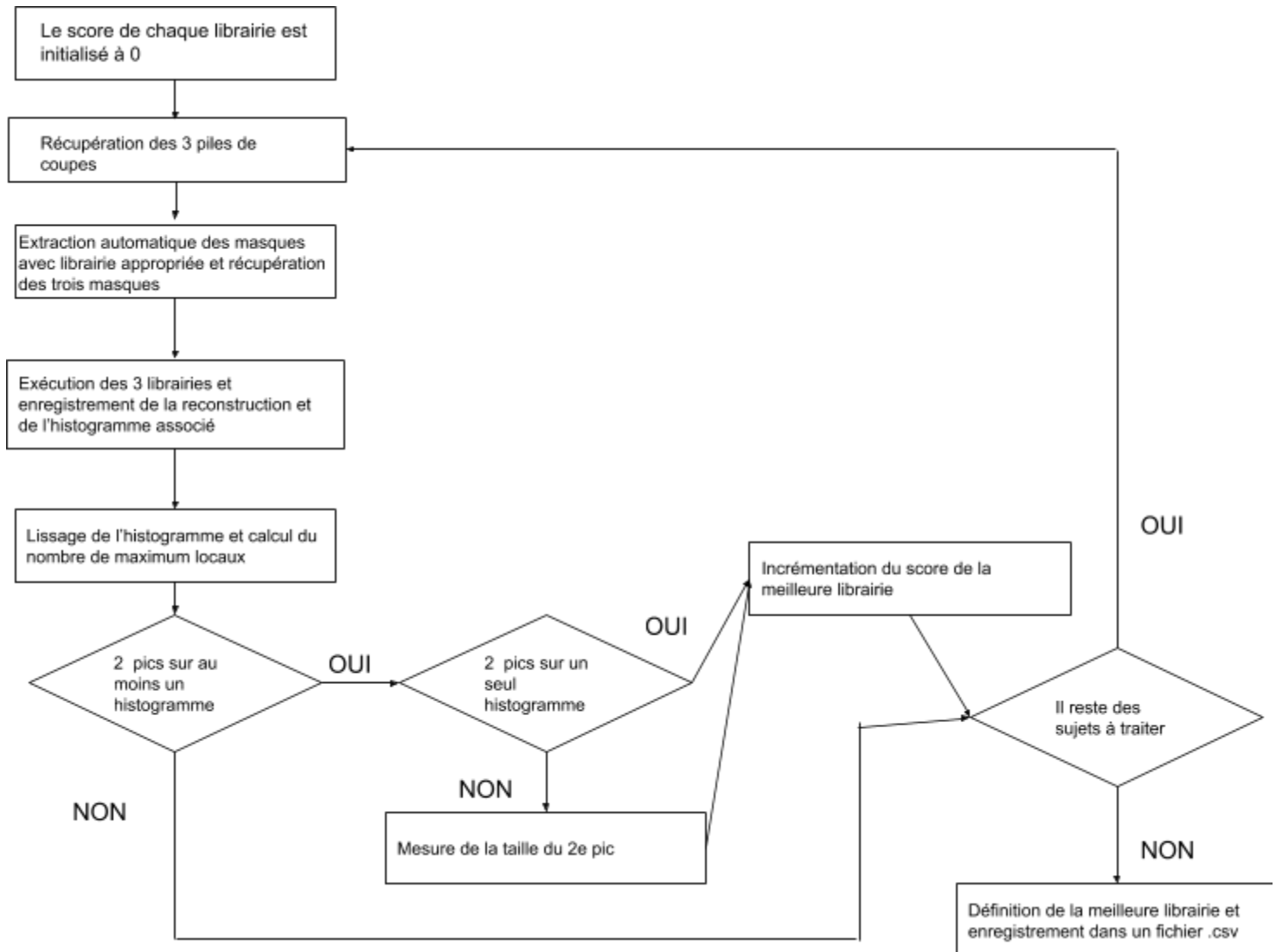


Fig27. Schéma explicatif du pipeline de comparaison

Nous allons étudier les résultats du pipeline de comparaison et vérifier l'impact des différences soulignées à la partie III.2 dans la qualité des images obtenues.

c) Résultats de comparaison

En appliquant le masque 2D aux trois librairies, le pipeline de comparaison donne pour les **26** sujets étudiés les résultats suivants :

- **M. Kuklisova** : **26** reconstructions arrivées à terme / **4** histogrammes avec 2 pics / **score = 1**
(8h pour 26 sujets)
- **S. Tourbier** : **25** reconstructions arrivées à terme / **0** histogramme avec 2 pics / **score = 0**
(3 jours et 21h pour 26 sujets)
- **M. Ebner** : **26** reconstructions arrivées à terme / **14** histogrammes avec 2 pics / **score = 13**
(3 jours et 5h pour 26 sujets)

Le pipeline montre que l'application des trois librairies sur des sujets dotés de masques précis permet d'obtenir des reconstructions sur lesquelles le cerveau est bien identifiable. Cependant, la qualité proposée est souvent insuffisante conformément au premier critère de qualité (pourcentage faible d'histogrammes avec 2 pics sur le nombre total de reconstructions). La librairie d'Ebner est, selon les deux critères de qualité présentés précédemment, celle offrant les meilleurs résultats (elle donne plus d'histogrammes avec deux pics et semble mieux séparer les tissus constitutifs du cerveau).

La librairie de Kuklisova, malgré ses faibles résultats, présente l'avantage d'être beaucoup plus rapide que les deux autres. Néanmoins, puisque la qualité prévaut sur la rapidité, elle est d'après le pipeline de comparaison moins performante.

Les mauvais résultats de la librairie de S. Tourbier s'expliquent en partie par sa différence majeure (étudiée dans la partie III.2) qui repose sur la non-exclusion des coupes de mauvaise qualité. En effet, les deux autres librairies excluent au cours de leur reconstruction les moins bonnes coupes. Je suis parvenue à extraire un fichier json résumant l'ensemble des coupes exclues au cours de la reconstruction de Ebner. De la même manière, j'ai récupéré grâce à la librairie Pandas de Python, un fichier reprenant les coupes exclues de la reconstruction de Kuklisova ainsi que les transformations appliquées sur chacune d'entre elles (translations et rotations). Pour chaque sujet,

j'ai calculé le pourcentage de coupes exclues et j'ai représenté graphiquement les transformations effectuées sur toutes les coupes en mettant en évidence celles exclues (fig 28).

Grâce à ces fichiers, il est plus simple de comprendre l'origine des différences de qualité obtenues et de visualiser l'impact des différences théoriques.

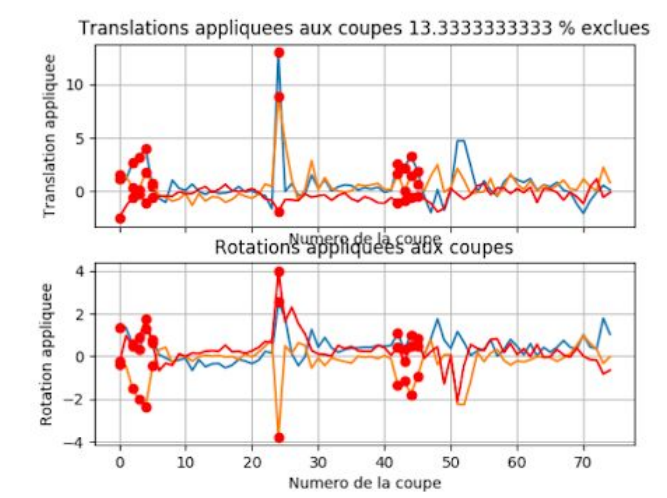


Fig28. Représentation des transformations appliquées aux coupes avec la librairie de M. Kuklisova et du pourcentage de coupes exclues (symbolisées par les points rouges)

La librairie de reconstruction élue la meilleure est donc celle de Michael Ebner. C'est elle qui sera implémentée dans le pipeline de reconstruction des IRMs de la Timone. Elle permettra d'obtenir les images de reconstruction haute-résolution qui pourront être utilisées à l'avenir pour la segmentation du cerveau fœtal. La dernière étape de mon stage fut donc d'implémenter le pipeline de reconstruction.

2. Pipeline de reconstruction des IRMs de la Timone

L'étude menée durant mon stage et détaillée dans les pages précédentes m'a permis de définir la librairie de reconstruction à utiliser dans le pipeline ainsi que les paramètres d'exécution à associer. Voici les caractéristiques de la librairie choisie:

Librairie de Michael Ebner

- résolution : 0.75mm - lissage du volume : 0.01 - nombre de cycles de reconstruction : 3
- seuil d'exclusion de la 1e itération : 0.6 - seuil d'exclusion de la dernière itération : 0.7

Le pipeline de reconstruction des IRMs de la Timone a été programmé en Python et l'ensemble du code (pipeline de comparaison et pipeline de reconstruction final) est sauvegardé sous git. La réalisation de ces deux pipelines m'a permis d'apprendre le fonctionnement de git et de Github puis Framagit. Un mini tutoriel rédigé par moi-même est disponible en annexe. Avoir placé mon code sur Framagit permettra à d'autres personnes d'améliorer mon travail à l'avenir grâce au principe de collaboration représentatif de cet outil de gestion de codes.

Le principe du pipeline est simple : chaque fœtus de la base de données subit les traitements suivants:

- récupération de ses piles IRMs
- extraction et récupération des masques associés aux piles
- application de la librairie de reconstruction
- enregistrement de la reconstruction dans un répertoire regroupant les résultats destinés à une future segmentation et répertoriant les coupes exclues

A l'issue de mon stage, le pipeline a permis la reconstruction de 26 IRMs de fœtus et pourra être appliqué à de nombreux autres sujets. Un enjeu majeur est d'instaurer des règles de qualité plus précises afin de pallier les limites de celles mises en place et de s'assurer du bon choix de la librairie de reconstruction.

CONCLUSION

Mon stage arrive à sa fin et les objectifs fixés ont été atteints. Les bibliothèques de reconstruction développées récemment par les chercheurs en IRM fœtale sont installées et ont pu être comparées grâce à des outils de mesure qu'il reste à affiner. Bien que les métriques appliquées soient insuffisantes, cette comparaison de bibliothèques de reconstruction est une première dans le monde du fœtus. C'est pourquoi, le travail réalisé durant ces quatre mois pourra dans l'avenir faire l'objet d'un article scientifique.

Si l'implémentation du pipeline de reconstruction utilisant la meilleure des bibliothèques étudiées conclut mon stage, ce n'est que le début de la vaste recherche associée à la compréhension du cerveau anténatal. Les reconstructions effectuées sur les IRMs de la Timone pourront en particulier être utilisées pour faciliter la segmentation du cerveau indispensable à l'apprentissage des régions constituant le cerveau du fœtus aux différents âges de développement. Grâce à ce traitement, il sera possible d'analyser les étapes de la maturation cérébrale dès les premiers stades chez le fœtus normal mais aussi pathologique. En effet, la perception améliorée de cet organe complexe permettra d'aider à l'évolution des découvertes relatives aux anomalies cérébrales telles que l'agénésie du corps calleux. Le cerveau anténatal reste un univers mystérieux pour les chercheurs et j'espère avoir permis une avancée dans la compréhension de celui-ci.

Cette expérience aura été pour moi fort enrichissante sur les plans humains, techniques et de recherche indispensables à un ingénieur. La confrontation aux difficultés d'installation des bibliothèques, la découverte des techniques utilisées par chacune d'elles et l'implémentation de pipelines en Python ont suscité une montée en compétences non négligeable qui me seront très certainement utiles dans mon plan de carrière. Les études de papiers scientifiques et les heures passées à me documenter afin de comprendre les clés des sujets abordés sont un atout considérable pour la réalisation du Master Recherche entrepris. Enfin, évoluer au sein d'une équipe dynamique, généreuse, à l'écoute et partageant ses connaissances en neurosciences aura joué un rôle majeur dans ma montée en autonomie et l'élaboration de mes projets de carrière.

Je ne regrette en rien d'avoir fait confiance à Guillaume AUZIAS et à l'INT pour cette nouvelle expérience professionnelle. Une chose est certaine, je continuerai de suivre de près les évolutions relatives à l'IRM fœtale et à la compréhension du développement cérébral.

BIBLIOGRAPHIE

- Bernhard Kainz, Christina Malamateniou, Kevin Keraudren Amir Alansary, Joseph V. Hajnal Mary Rutherford, et Daniel Rueckert. 2015. « Flexible Reconstruction and Correction of Unpredictable Motion from Stacks of 2D Images ». International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, pp. 555-562. Springer International Publishing.
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-24571-3_66.
- Developpez.com. 2009. « Une introduction à CUDA ». 2009.
<https://tcuvelier.developpez.com/tutoriels/gpgpu/cuda/introduction/?page=theorie>.
- Ebner, M., Wang, G., Aertsen Li, W. M., Melbourne Patel, P. A. A., David Doel, T. A. L., Ourselin Deprest, J. S., et Vercauteren, T. 2018. « An Automated Localization, Segmentation and Reconstruction Framework for Fetal Brain MRI ». In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention -- MICCAI 2018 (pp. 313–320). Springer.
- François Rousseau, Estanislao Oubel, Marc Schweitzer Julien Pontabry, Mériam Koob Colin Studholme, et Jean-Louis Dietemann. 2011. « BTK: An Open-Source Toolkit for Fetal Brain MR Image Processing ». hal-00671183. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00671183/document>.
- Futura Sciences. s. d. « IRM ». Santé. Imagerie par résonance magnétique.
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-irm-8096/>.
- Ganzetti M, Wenderoth N, et Mantini D. 2016. « Intensity Inhomogeneity Correction of Structural MR Images: A Data-Driven Approach to Define Input Algorithm Parameters ». Frontiers in Neuroinformatics. 2016; p. 10. pmid:27014050. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014050>.
- G.Auzias, F. de Guio, F. Rousseau A. Pepe, N. Girard J.-F. Mangin, et O. Coulon J. Lefèvre. 2015. « MODEL-DRIVEN PARAMETERIZATION OF FETAL CORTICAL SURFACES ». <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01114993/document>.
- « htop expliqué, partie 7 : utilisation de la mémoire ». 2016. 2016.
<https://carlchenet.com/htop-explique-partie-7-utilisation-de-la-memoire/>.
- Institut du cerveau et de la moelle épinière. 2014. « Comprendre le cerveau ». ICM. 2014.
<https://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>.
- Le Big Data. 2019. « Docker : tout savoir sur la plateforme de conteneurisation ». 2019.
<https://www.lebigdata.fr/docker-definition>.
- « Le développement général du cerveau ». 2018. NaîtreetGrandir. 2018.
https://naîtreetgrandir.com/fr/etape/1_3_ans/developpement/fiche.aspx?doc=developpement-general-cerveau.
- Maria Kuklisova-Murgasova, Gerardine Quaghebeur, Joseph V.Hajnal Mary A.Rutherford, et Julia A.Schnabel. 2012. « Reconstruction of Fetal Brain MRI with Intensity Matching and Complete Outlier Removal ». Medical Image Analysis 16(8).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841512000965>.

Oscar Esteban, Daniel Birman, Oluwasanmi O. Koyejo Marie Schaer, et Krzysztof J. Gorgolewski Russell A. Poldrack. 2017. « MRIQC: Advancing the Automatic Prediction of Image Quality in MRI from Unseen Sites ». <https://doi.org/10.1101/111294>.

« Reconstruction et analyses d'images médicales-Image, qualité, bruit et débruitage ». s. d. IMN-530. <http://scil.dinf.usherbrooke.ca/static/website/courses/imn530/ImageQualiteDebruitage.pdf>.

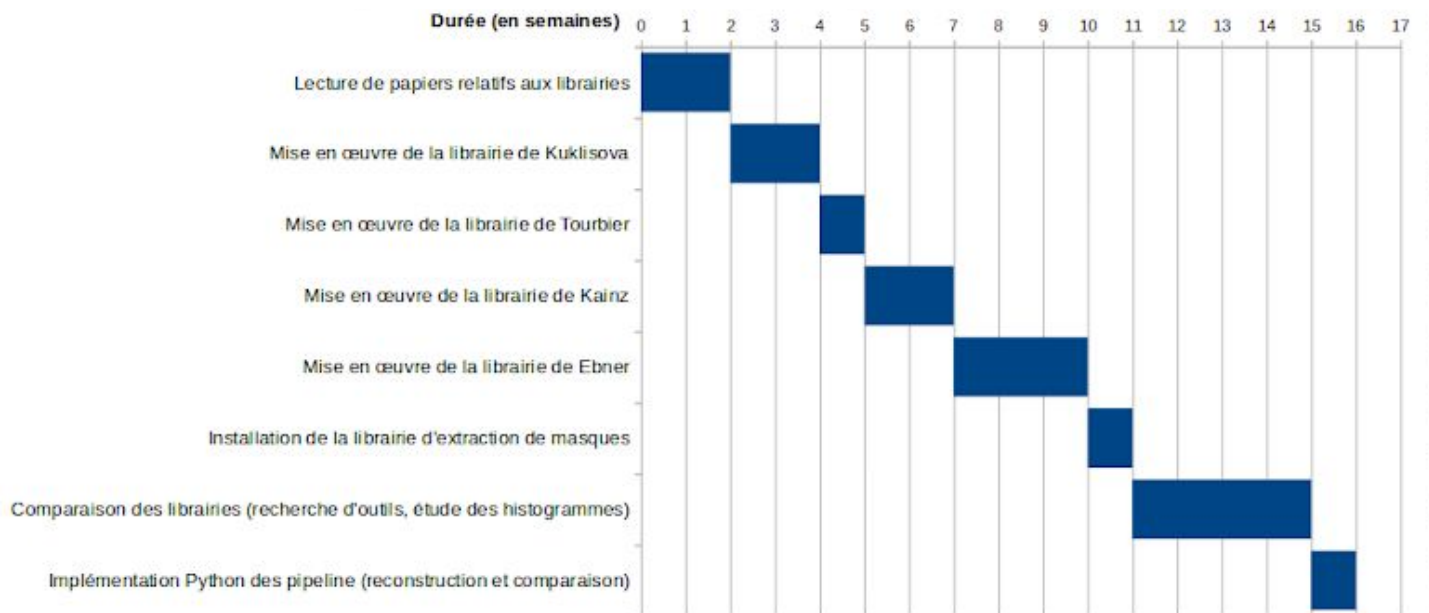
S. Tourbier, C. Velasco-Annis, P. Hagmann V. Taimouri, S. K. Warfield R. Meuli, et A. Gholipour M. B. Cuadra. 2017. « Automated Template-Based Brain Localization and Extraction for Fetal Brain MRI Reconstruction ». Neuroimage In Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28408290>.

Science.Presse. 2017. « Le cerveau, un aimant pas comme les autres ». Santé. 2017. <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2017/09/04/cerveau-aimant-autres>.

« Site Institut de Neurosciences de la Timone ». s. d. INT. <http://www.int.univ-amu.fr/>.

ANNEXES

1. Diagramme de Gantt



2. Tutoriel ITKSnap

Tutoriel d'utilisation du logiciel ITKSnap rédigé durant mon stage et partagé sur le wiki de l'Institut de Neurosciences de la Timone.

<https://intranet.int.univ-amu.fr/mediawiki/images/5/5c/ITKSnap.pdf>

3. Tableau de comparaison des bibliothèques de reconstruction

Similarités	Différences			
	Maria Kuklisova-Murgasova	Sébastien Tourbier	Michael Ebner	Bernard Kainz
Entrée : piles de coupes 2D de basse résolution en 3D à reconstruire pour obtenir un volume haute-résolution				
Localisation du cerveau : obtention d'une boîte englobante	La pile IRM avec le moins d'artefacts est choisie comme modèle pour le masquage - : suppose qu'une des piles soit de bonne qualité	Utilisation d'un template de correspondance d'âge appliqué à chaque coupe. On détermine la translation appliquée puis on recherche l'angle offrant le plus de similarités avec le template. + : Détermine également l'alignement des coupes en 3D ainsi que les transformations (translation, rotation) appliquées pour chaque coupe - : Process long (plusieurs heures), dépendant de l'âge du fœtus	Utilisation d'un réseau de neurones. Sous-échantillonnage de chaque coupe suivi de l'application du réseau de neurones : empilement des masques 2D de chaque coupe et lissage par transformations morphologiques afin d'obtenir la boîte englobante. Elargissement de la boîte avec marge de 5mm pour retourner à l'espace d'origine. + : Process rapide, indépendant de l'âge - : Incapable de déterminer l'alignement des coupes en 3D	Utilisation de correctifs carrés ou de super-pixels + : Process rapide, les super-pixels sont indépendants de l'âge du fœtus - : Correctifs carrés dépendants de l'âge du fœtus et nécessité de trouver la taille des correctifs adaptée à l'image
Extraction d'un masque du cerveau avec réorientation des coupes et alignement	Recalage volumétrique des autres piles avec la pile modèle. Le masque est transféré à toutes les coupes de toutes les piles.	Réorientation conventionnelle des coupes suivie d'un recalage coupe-volume afin de corriger le mouvement entre coupes et d'affiner la boîte englobante. Recalage 2D appliqué pour tenir compte des variations anatomiques entre le cerveau étudié et celui du template. Propagation du masque	Utilisation d'un 2e réseau de neurones exploitant la boîte englobante et d'un modèle issu d'atlas. Le réseau est entraîné par une fonction de coût à 4 échelles qui attribue un coût au pixel selon sa ressemblance avec le modèle. Les résultats des différentes échelles sont combinés pour former le masque.	IDEM que bibliothèque Kuklisova

		à toutes les tranches. + : tient compte des variations anatomiques	+ : tient compte des relations entre pixels voisins, indépendant de l'âge	
Exclusion ou réduction du poids des coupes de mauvaise qualité	Utilisation des robust statistics. Les voxels sont classés en 2 catégories : conforme ou non-conforme. Calcul de la probabilité postérieure d'un voxel d'être classé conforme en tenant compte des paramètres actuels des 2 classes puis mise à jour. Cette librairie classe aussi les coupes en 2 classes pour tenir compte des mauvais recalages. + : affine le contrôle de la qualité - : plusieurs paramètres des robust statistics à mettre à jour	Ne fait que réduire le poids des mauvaises coupes dans la reconstruction. - : mauvaises coupes utilisées en partie pour la reconstruction → impact sur les résultats	Utilisation d'une correspondance avec un template issu d'un atlas et des robust statistics avec seulement un paramètre robuste aux valeurs aberrantes permettant d'exclure les mauvaises coupes. + : un seul paramètre à mettre à jour	IDEM que Kuklisova excepté que ce ne sont pas les coupes qui sont classées en 2e partie mais les correctifs. Leur classification ne s'appuie pas sur une nouvelle modélisation mais sur la proportion de voxels conformes que le correctif contient.
Utilisation de l'algorithme de super-résolution pour l'obtention du volume de reconstruction	10 itérations de l'algorithme avec mise à jour du volume en parallèle pour chacune des 3 itérations de correction du mouvement (30 pour la dernière).	1 seule itération après correction du mouvement et mise à jour du volume.	3 itérations de l'algorithme avec correction du mouvement et mise à jour du volume en parallèle.	IDEM que librairie Kuklisova
Correction des intensités traitant : - le biais qui produit des inhomogénéités - les incohérences d'intensités dues aux mouvements de la mère et du fœtus	Estimation du biais : à chaque itération, les voxels des coupes acquises sont comparés aux voxels des coupes simulées en tenant compte du poids de chaque voxel. Le biais est lissé (écart-type de 12mm) - : Ne corrige pas le biais dans la reconstruction mais seulement le biais différentiel entre les coupes	Débruitage suivi de la correction du biais coupe par coupe. L'intensité est homogénéisée dans les piles entières et dans la reconstruction. + : biais corrigé entre piles et sur la reconstruction	Correction du biais sur chaque coupe suivie d'une correction linéaire des intensités inhomogènes. Les intensités dans les coupes sont normalisées. - : Ne corrige pas le biais dans la reconstruction mais seulement le biais différentiel entre les coupes	IDEM que librairie Kuklisova

Recalage coupe-volume et mesure de la similarité entre la coupe acquise et la coupe extraite du volume avec Normalized Cross- Correlation				
Similarité dans les transformations appliquées au volume mais ordre différent !	Recalage des piles avec une pile modèle → localisation + masque → correction d'intensités entre coupes → correction du mouvement x3 : [recalage coupe-volume → mise à jour du paramètre de lissage du volume → reconstruction du volume avec super- résolution → exclusion des mauvaises coupes et correction du biais x10 (ou 30 pour la dernière itération de correction) → mise à jour du volume → Lissage du volume]	Localisation + masque → correction d'intensités des coupes et des piles → correction du mouvement et mise à jour du volume x nb_coupes : [recalage coupe-volume → transfert du masque en 3D → Fusion des masques 3D obtenus pour les différentes directions d'acquisition → Lissage de l'unique masque 3D fusionné → transfert du masque corrigé en 2D sur chacune des coupes] → obtention du volume avec l'algorithme de super-résolution	Correction d'intensités → localisation + masque → correction du mouvement x3 [recalage coupe-volume → exclusion des mauvaises coupes → mise à jour du volume → lissage du volume]	Recalage des piles avec une pile modèle → mise en place de correctifs → IDEM que librairie Kuklisova
Lissage du volume de reconstruction avec paramètre de lissage =0,02	Paramètre de lissage à 0,01 pour la dernière des 3 itérations de correction du mouvement			IDEM que librairie Kuklisova
Nombre de piles minimal requis pour de bons résultats	5	3	3	6
Catégorie d' âge de fœtus visée	Dès 20 semaines	Dès 22 semaines	Dès 21 semaines	Dès 22 semaines
Paramètres à définir lors de l'exécution : - piles d'entrée d'IRMs - masques - répertoire de sortie - résolution appliquée (0,75) - nombre de cycle de reconstruction	- activer correction du biais	- valeur du paramètre de lissage	- valeur du paramètre de lissage - seuil de similarité minimal avec le template pour exclure les mauvaises coupes - activer correction du biais - activer l'exclusion des mauvaises coupes	- activer correction du biais

4. Git

Git est un modèle distribué c'est-à-dire que toutes les machines ont accès à la base de code sans passer par un serveur central. Cela présente comme avantage :

- moins de risques de perdre son code car il est accessible par plusieurs sources
- travail plus rapide et sans connexion à un serveur central
- grande communauté : collaboration, échanges

Cet annexe a pour but de présenter les différentes commandes Git utilisées afin de partager et sauvegarder le code du pipeline de reconstruction. J'ai utilisé l'outil Github qui fournit une interface graphique au modèle.

git init

Active le dossier dans lequel on lance la commande comme un répertoire git.

git add

Ajoute un ou des fichiers du répertoire courant à l'index git contenant tous les fichiers dont il assure le suivi.

git commit

Enregistre les modifications réalisées sur une branche.

git stash

Mettre de côté des modifications sans les commiter.

git stash pop

Récupère les modifications mises de côté et les remet sur la branche à laquelle elles sont rattachées.

Quand on travaille sur une machine, il est important d'avoir un backup de son code sur une autre machine si jamais on perdait toutes ses données. Après avoir effectué les commits, il faut envoyer le code sur un remote c'est-à-dire une autre machine pouvant être :

- interne
- externe (comme par exemple GitHub)

git clone

Copie un répertoire du git distant vers notre machine (utilisé pour récupérer les codes des librairies).

git push

Envoie les modifications de sa branche vers le git distant rattaché à son git local.

git pull

Récupère les modification depuis le git distant vers la machine.

Les branches permettent de travailler sur des versions de code qui divergent de la branche principale contenant le code courant. Travailler sur plusieurs branches est utile pour tester une expérimentation ou se concentrer sur le développement d'une fonctionnalité.

git branch nom_branche

Crée une nouvelle branche.

git checkout nom_branche

Change de branche.

git merge

Fusionne des branches entre elles.

5. Technologies et outils utilisés



Bibliothèque logicielle libre de classes C++ de traitement d'images utilisée dans l'imagerie médicale et contenant des algorithmes de recalage d'image, de filtrage et de segmentation.

<https://itk.org/>



Bibliothèque logicielle libre sous Licence BSD de classes C++ pour la visualisation de données 2D/3D et le traitement d'images.

<https://vtk.org/>



Technologie utilisant un processeur graphique pour exécuter des calculs généraux à la place du processeur.

<https://developer.nvidia.com/>



Système de construction logicielle multiplateforme.

<https://cmake.org/>



Docker est un logiciel libre permettant de lancer des applications dans des conteneurs.

<https://www.docker.com/>



Python est un langage de programmation interprété.

<https://www.python.org/>



Environnement de développement intégré utilisé pour programmer en Python.

<https://www.jetbrains.com/pycharm/>



Gestionnaire de paquets utilisé pour installer et gérer des paquets écrits en Python.

<https://pypi.org/project/pip/>



Outil de gestion de dépôt Git.

<https://github.com/>



Framasoft est un réseau d'éducation populaire permettant le travail collaboratif.

<https://framasoftware.org/en/>

Traitement d'images appliqué à l'imagerie cérébrale

L'étude du cerveau antenatal est un enjeu moderne confronté à la complexité de l'organe en développement. Les laboratoires de recherche travaillent sur des outils de traitement d'images afin de corriger la qualité des images cérébrales obtenues par IRM. L'expérience vécue durant quatre mois à l'Institut de Neurosciences de la Timone à Marseille a consisté à comprendre les phénomènes responsables des difficultés actuelles, à compiler les bibliothèques proposées par les chercheurs spécialisés en IRM fœtale et à comparer leurs performances afin de définir la meilleure. Réaliser un pipeline de reconstruction haute-résolution des images issues de l'hôpital de la Timone aura été l'objectif final des travaux accomplis.

Mots clés : Institut de Neurosciences de la Timone, IRM fœtale, compilation, reconstruction, comparaison

Image processing applied to brain imaging

The study of the antenatal brain is a modern challenge facing the complexity of the developing organ. Research laboratories work on image processing tools to correct the quality of brain images obtained by MRI. The experience lived for four months at the Institute of Neuroscience of la Timone at Marseille consisted in understand phenomena responsible for the current difficulties, in compiling the libraries proposed by the fetal MRI researchers and in comparing their performance in order to select the best one. Realizing a high-resolution pipeline that reconstructs images from La Timone hospital has been the final objective of the work carried out.

Keywords : Institute of Neuroscience of la Timone , fetal MRI, compile, reconstruction, comparison

Tratamiento de imágenes aplicado a las imágenes cerebrales

El estudio del cerebro antenatal es un reto moderno enfrentado a la complejidad del órgano en desarrollo. Los laboratorios de investigación trabajan en herramientas de procesamiento de imágenes para corregir la calidad de la imágenes cerebrales obtenidas por resonancia magnética. La experiencia vivida durante cuatro meses en el Instituto de Neurociencia de la Timone en Marseille consistió en comprender los fenómenos responsables de las dificultades actuales, en compilar las bibliotecas propuestas por los investigadores especializados en resonancia magnética fetal y en comparar sus resultados para determinar la mejor. Realizar un pipeline de reconstrucción de alta resolución de las imágenes del hospital de la Timone fue el objetivo final de los trabajos realizados.

Palabras clave : Instituto de Neurociencia de la Timone, resonancia magnética fetal, compilación, reconstrucción, comparación