

# Projet BioIMAGE

## Biologie Informatique, Imagerie, Modélisation biomédicale et l'Analyse Génétique

Juin 2002

- **Responsable scientifique : Laurent Desbat**, TIMC-IMAG, UMR CNRS 5525, Techniques de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition, Université Joseph Fourier, IAB, faculté de médecine, 38706, La Tronche. Laurent.Desbat@imag.fr ; 04 76 54 96 00.
- **Responsable technique : Guy Bourrel**, TIMC-IMAG, UMR CNRS 5525, Techniques de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition, Université Joseph Fourier, IAB, faculté de médecine, 38706, La Tronche. Guy.Bourrel@imag.fr

## 1 INTRODUCTION : RAPPEL DE LA PROBLEMATIQUE ET DES OBJECTIFS SCIENTIFIQUES

*Les thématiques de recherche s'organisent autour de deux axes principaux :*

*1/ L'imagerie et la modélisation biomécanique et médicale*

Le thème de l'imagerie concerne l'unité INSERM 438 (et ses collaborations) pour le déploiement du plateau technique de l'IRM fonctionnelle, ainsi que le laboratoire TIMC (et ses collaborations) pour l'imagerie radiologique interventionnelle et l'imagerie nucléaire.

La modélisation biomécanique d'organes (cœur, foie, voies aériennes supérieures, modélisation de la face en chirurgie maxillo-faciale) et la simulation de phénomènes physiques et biologiques (stimulation profonde du cerveau et potentialisation à long terme des neurones), concernent principalement le laboratoire TIMC (et ses collaborations).

*2/ La biologie informatique et l'analyse génétique spatialisée.*

Ce thème concerne le laboratoire TIMC et le laboratoire de Biologie des Populations d'Altitude (et leurs collaborations) :

- Lecture des « images » fournies par les bio-puces (extraction d'images binaires d'expressions géniques, à partir des données de liaison des substrats - ADN, ARN, m-ARN,... - à la matrice des récepteurs de la bio-puce)
- Identification (sous des hypothèses de minimalité) des matrices d'interaction géniques compatibles avec les matrices binaires phénotypiques observées
- Calcul des distances ou écarts de similitude entre séquences nucléiques ou protéiques
- Détermination d'opérateurs (cachés ou explicites) expliquant l'évolution d'un génome
- Mise au point de bases de connaissances génomiques exploitables par Internet
- Etude de la structure génétique spatiale des populations

Pour ces deux axes de recherche, les besoins en matériel informatique pour le calcul intensif sont importants : l'accès à l'imagerie et à la modélisation biomécanique en trois ou quatre dimensions impose des volumes de données considérables (de plusieurs centaines de Mo à plusieurs Go dans une reconstruction 3D par exemple) et des calculs intenses (en centaines de Tflops pour le problème

précédent par exemple). La biologie informatique et l'analyse génétique nécessitent le lien entre des bases de données et des moteurs de calcul puissants pour les exploiter. Le matériel et les logiciels pour de développement, la gestion et l'exploitation des bases de données ne sont pas financés dans le cadre du projet BioIMAGE, mais seront financés par le *Génopôle*. Par contre, les solutions développées seront reliées naturellement par le réseau et le projet BioIMAGE offrira ses solutions de calcul intensif pour des besoins spécifiques non couverts par le *Génopôle*. L'intérêt de cette démarche est double : des liens se renforceront entre la communauté de la modélisation et du calcul et la communauté de la biologie d'une part, le projet BioIMAGE contribuera à la diffusion des techniques du calcul intensif au sein des communautés de la biologie d'autre part.

## **2 ASPECTS MATERIELS ET FINANCIERS, TECHNIQUES ET DIDACTIQUES**

Le déploiement de matériel pour le calcul en imagerie et modélisation biomédicale est prévu selon deux tranches. La première tranche prévue en 2001 de 800kF pour démarrer le projet de calcul a glissée pour des raisons techniques vers 2002. La seconde tranche de 1MF prévue en 2002 devrait être mise en place fin 2003, voire début 2004, éventuellement pour un volume financier inférieur, en fonction de l'expertise développée dans le cadre de la première tranche. Cette seconde tranche sera en phase avec l'entrée du laboratoire TIMC dans ses nouveaux locaux au pavillon D. La maîtrise technique de la climatisation du bâtiment et du courant ondulé sera entièrement sous la responsabilité du laboratoire ce qui devrait permettre une meilleure prévention de problèmes rencontrés à l'IAB.

### **2.1 Solution mise en place et financement**

La première tranche matérielle BioIMAGE a été définie et spécifiée avec le laboratoire ID. En effet, nous notre projet a migré d'un cluster de processeur alpha (comme celui du projet MIRAGE) vers une grappe de PC. Après une étude de plusieurs offres, dans un marché effervescent (sortie du processeur Athlon XP1800+), nous avons retenu une solution 24 bi-processeurs athlon 1800+, ethernet 100 (le Giga-bit était alors encore significativement plus cher), avec 3Go de mémoire par nœud (soit 72Go sur la grappe). En accord avec notre partenaire ID (et après conseil auprès du CRIP), nous avons retenu intersed plutôt qu'alineos et ARTABEL (sensiblement plus cher). En effet, intersed est connu comme un partenaire sérieux au niveau du CRIP et du laboratoire ID. Nous avons commandé la grappe, pour environ 85kEuro en novembre 2003. La grappe n'a été effectivement livrée que fin février et installée début mars. Ce retard de livraison était dû, d'après intersed, à la nouveauté du processeur et des instabilités sur la grosse mémoire. Assez rapidement, nous nous sommes rendu compte d'une faiblesse sur la ventilation des processeurs localement mais aussi à l'observatoire de grenoble où quatre bi-processeurs avaient été prêtés pour le test de cartes et commutateurs gigabit. Intersed a reconnu avoir livré des processeurs munis de ventilateurs trop faibles pour le processeur athlon XP1800+ et a repris l'ensemble de la grappe pour une mise en conformité des ventilateurs des processeurs et des ventilateurs de boîtier. La grappe a été ré-installée courant avril. Nous avons eu courant mai une panne électrique qui nous a montré que les onduleurs du bâtiment étaient défaillants (sans doute depuis plusieurs mois) et non-maintenus. Il a fallu plus d'un mois pour la remise en route du courant ondulé et entre temps deux pannes de climatisation sont intervenues. A la suite de la seconde le serveur n'a pas pu repartir : intersed a changé la carte mère et le disque de ce serveur ce qui nous a obligé à redéployer les logiciels de la grappe.

Budget tranche 2002 : 122 kEuros. Dépenses effectuées :

- Grappes + onduleur + baie RAID = environ 97kEuros
- Disponible pour logiciels : 25kEuros.

Budget tranche 2004 : 150 kEuros

### **2.2 Hébergement provisoire à l'Observatoire**

A cause de la faiblesse constatée de la climatisation (déjà partiellement en panne sans doute depuis plusieurs mois), de l'absence de maintenance des onduleurs à l'IAB et afin de remédier à ces carences

techniques, nous avons décidé de demander à l'Observatoire de Grenoble d'héberger la grappe bio-image jusqu'en décembre 2003. En effet, la reconversion d'une salle de terminaux en salle informatique à été programmée à l'Observatoire en prévision de l'hébergement du projet PHYNUM en 2002 et de la jouvence en 2004 des machines de calcul de l'Observatoire. En attendant cette jouvence (entre 2002 et fin 2003, début 2004) l'observatoire de Grenoble pourrait donc héberger le projet BioIMAGE. Un onduleur devra être financé pour un coût de l'ordre de 10kEuro. L'opération de reconversion de la salle de terminaux (suppression d'une cloison, climatisation, travaux électriques) demandée pour juillet 2002, sera sans doute mise en place d'ici septembre 2002. Cet hébergement permettra en outre de simplifier les expérimentations de grille de grappes que nous mettrons en place dans le cadre du projet de CIMENT GRID de l'ACI GRID.

## 2.3 Formation

Nous contribuons à la formation au niveau des écoles doctorales par notre participation au module de modélisation numérique et de calcul intensif (sur la tomographie et la parallélisation d'algorithmes de reconstruction 3D en imagerie nucléaire). Nous avons mis en place une introduction à MPI accessible sur [www.timc-imag.fr/Laurent.Desbat/enseignement/IntroMPI/IntroMPI.html](http://www.timc-imag.fr/Laurent.Desbat/enseignement/IntroMPI/IntroMPI.html).

## 2.4 Les perspectives

Au cours des différentes difficultés techniques que nous avons rencontrées, nous avons pu bénéficier du soutien et de l'expertise technique de nos partenaires (laboratoire ID pour le déploiement de grappe) et observatoire de Grenoble, en particulier pour l'hébergement provisoire en attendant notre déménagement vers le pavillon D. Le bénéfice est sans doute réciproque, puisque l'expérimentation des bi-pro athlon en réseau gigabit à été menée sur des bi-pro que nous avons prêtés. Enfin, nous sommes des beta-testeur de la distribution « clic » de grappe de PC sous linux mandrake, mise au point par le laboratoire ID.

Les perspectives à très court terme concernent l'achat d'une baie raid d'une par pour la sécurisation du système et du petit espace des sources des utilisateurs sur le serveur et pour la mise à disposition des utilisateurs d'un espace non sauvegardé pour des données.

Nous pensons que les grappes que les grappes de PC sont des solutions du présent et de l'avenir proche. Nous suivrons avec attention les expérimentation sur l'IA 64 qui pourrait-être la cible pour la seconde tranche de BioIMAGE en 2004.

# 3 PROJETS SCIENTIFIQUES, RESULTATS ET PERSPECTIVES

## 3.1 Imagerie médicale

### 3.1.1 Imagerie Nucléaire et Radiologique

#### 3.1.1.1 Imagerie Radiologique : reconstruction en imagerie interventionnelle

**Participants** : Philippe Cinquin (professeur), Laurent Desbat (professeur), Anne Bilgot (thésarde co-encadré par Valérie Périer du LMC-IMAG dans le cadre du projet Régional ADéMo : Acquisition et Décision conduites pas le Modèle), Thomas Rodet et Sébastien Roux (thésards respectivement INPG et UJF-BDIE CNRS/CEA, en co-encadrement avec le LETI-CEA dans le cadre de la préparation d'un LRC TIMC-IMAG/LETI-CEA)

**Collaborations** : avec Pierre Grangeat, Anne Koennig, LETI-CEA

Pour l'imagerie interventionnelle à partir de projections radiographiques obtenues en salle d'opération sur un système de radiologie mobile, nous devons développer des méthodes rapides de reconstruction 3D. Nous avons développé des méthodes de compression de calcul (basée sur la compression de données en tomographie) dont la parallélisation simple a été expérimentée sur la grappe ID. En plus de gain en performance d'environ 3 du à la compression, un gain en temps d'un facteur 5 peut-être

obtenu sur une petite grappe de 7 PC (le gain plafonne rapidement sur une grappe en ethernet 100 au-delà de 8 PC à cause des volumineuses communications en géométrie conique)

Nous avons participé à la parallélisation de l'algorithme en tomosynthèse et nous avons montré que la reconstruction en géométrie 3D peut être ramenée à de multiples reconstructions en géométrie 2D très indépendantes. Avec une approche algébrique, on peut même factoriser le calcul de la « matrice ART » si on adopte une géométrie cylindrique pour la description de la fonction inconnue.

Enfin dans le cadre de sa thèse, Markus Fleute a mis au point une méthode de construction d'un modèle déformable *statistique* à partir d'une base de données scanner puis d'identification de ce modèle déformable statistique à partir de sa mise en correspondance avec des projections radiographiques. Cette approche est utilisée dans le cadre du projet Européen MI3 et du projet de la Région Rhône Alpes ADéMo. De nombreuses étapes de cette approche peuvent être parallélisées.

#### Références :

- P. Bleuet, R. Guillemaud, I.E. Magnin, and L. Desbat. An adapted fan volume sampling scheme for 3D algebraic reconstruction in linear tomosynthesis. In Proc. IEEE Nuc. Sci. Symp. Med. Im. Conf., pages M9C-3, 2001.
- L. Desbat. Interpolation of lacking data in tomography. In SampTA 2001, pages 123-128. IEEE, 2001. ISBN 0-7803-9813-0.
- L. Desbat, C. Mennessier, and G. Champebois. Optimal calibration marker mesh for 2D X ray sensors in 3D reconstruction. CRAS, 2001. (in press).
- M. Fleute, L. Desbat, R. Martin, S. Lavallée, M. Defrise, X. Liu, and R. Taylor. Statistical model registration for a C-arm CT system. In NSSMIC2001 abstract book, page 112. IEEE, 2001. (complete version in the CD).
- E. Hervieu, E. Jouet, and L. Desbat. Development and validation of a x-ray tomograph for two phase flows. In ICMF-2001 (Int. Conf. on Multiphase Flows), pages +1,+12, 2001. To appear.
- X. Liu, M. Defrise, L. Desbat, and M. Fleute. Cone-Beam reconstruction for a C-arm CT system. In NSSMIC2001 abstract book, page 117. IEEE, 2001. (Complete version in the CD).
- T. Rodet, P. Grangeat, and L. Desbat. Multifrequential Algorithm for Fast 3D Reconstruction. In 3D-2001, pages 17-20, 2001.
- T. Rodet, P. Grangeat, and L. Desbat. Reconstruction accélérée par compression de calcul utilisant une approche fréquentielle. In GRETSI'01 Toulouse, page 248 (abstract), 2001. (complete paper on GRETSI 2001 CD).
- T. Rodet, P. Grangeat, and L. Desbat. Multichannel Algorithm for fast 3D reconstruction. Physics in Medicine and Biology, 2002 (in press).

### 3.1.1.2 Imagerie Nucléaire : quantification et dosimétrie en médecine nucléaire

**Participants :** Philippe Cinquin (professeur), Laurent Desbat (professeur), Reza Faghihi (thésard), Jocelyne Troccaz (DR CNRS), TIMC IMAG.

Collaboration : Jean-Yves Giraud du service de radiothérapie du CHUG de Grenoble du Professeur Bolla et Jean Philippe Viuillez, du service d'imagerie nucléaire du Professeur Fagret. Cette activité s'inscrit de le cadre plus général du développement des techniques d'imagerie nucléaire en Rhone Alpes, en particulier du PET.

Dans le cadre de sa thèse, Réza Faghihi utilisent les conditions de cohérence des données en imagerie nucléaire (Data Consistency Conditions, i.e., conditions sur l'appartenance à l'image de la transformée de rayons X atténuée). Ces conditions ne sont pas connues en 3D mais dans le cas d'une collimation parallèle, le problème de SPECT se réduit à de multiples problèmes 2D indépendants. Dans ce cas, les DCC sont connues et nous les utilisons pour identifier la position et l'orientation de la fonction d'atténuation obtenue à partir de données scanner. De nombreuses étapes de ce problème sont naturellement parallèles.

#### Références :

- R. Faghihi and L. Desbat. Experiments on the DCC for SPECT and CT Scanner Data Registration. In Proc. IEEE Nuc. Sci. Symp. Med. Im. Conf., page 112, 2001.

### 3.1.2 Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle

**Les participants :** Les chercheurs de l'Unité INSERM U438 et leurs collaborateurs dans le cadre du plateau technique IRM métabolique et fonctionnelle en Rhône-Alpes.

**Traitements d'Images en Neuroimagerie** : Les récents développements en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle (IRMf) ont engendré un intérêt sans précédent pour cette technique non invasive au sein des communautés des neurosciences et des sciences de la cognition. La mise en place récente (Janvier 2002) dans le cadre de l'IFR1, d'un nouveau scanner 3T dédié à la recherche, dont le directeur scientifique est Christoph Segebarth (directeur U438), va amplifier les besoins locaux de traitements des images IRM. Au sein du projet BioImage nos axes de travail sont orientés selon trois directions :

- **Pré-traitements et analyse statistique des données** : les examens acquis sur les scanners 1.5T et 3T sont traités actuellement au sein du laboratoire U438. De façon standard entre 20000 à 40000 images de taille 64x64 sont acquises pour un sujet. Les études de groupe rassemblent au minimum entre 10 à 15 sujets. Les traitements effectués : recalage des images, normalisation sur un modèle de référence, puis analyse statistique individuelle et de groupe ont pour effet de saturer très vite nos machines. La mise à jour continue de notre parc ne permet pas de suivre les besoins sans cesse croissants des utilisateurs. L'accès aux moyens de calcul décentralisés dans le cadre du projet BioImage va nous permettre 1) d'alléger la charge de nos machines et 2) d'étudier la parallélisation des traitements en particulier pour les études de groupes.

- **Nouveaux développements méthodologiques** : la compréhension globale de l'organisation du système nerveux central requiert de pouvoir compléter l'information fonctionnelle par des données sur la connectivité. L'imagerie en tenseur de diffusion est susceptible de fournir ces données. Des algorithmes de suivi des faisceaux de fibres sont proposés dans la littérature qui permettent de déduire la trajectoire des faisceaux de substance blanche à partir de la direction principale du tenseur de diffusion au niveau de chaque voxel. Ces algorithmes sont très coûteux en temps de calcul. Leur mise en oeuvre nécessitera des moyens de calcul externe à l'U438.

- **Base de données et de traitement en Neuroimagerie** : Deux difficultés majeures entravent les expérimentations en neuroimagerie : d'une part, la gestion en interne de la quantité immense de données produites et d'autre part, la confrontation des expériences avec celles existant dans d'autres centres ou encore, a fortiori, avec celles décrites dans des publications. En outre, la validité statistique des résultats est parfois insuffisante faute d'expérimentations de taille suffisante. Ainsi, on peut penser que la mise en commun des résultats d'expérimentations, à travers un réseau entre centres, permettra d'étendre la portée scientifique des études menées et permettra également d'impliquer un public plus large dans des études de neuroimagerie, tout en préservant l'excellence du travail fourni. Cela nécessite que les utilisateurs puissent diffuser, échanger ou accéder à des informations de neuroimagerie avec des moyens d'accès appropriés, c'est à dire qu'ils soient à la fois précis dans la manière de retrouver l'information, tout en étant souple dans la manière de constituer ou d'interroger ces bases. Nous participons au projet *Neurobase*, une Action Concertée Incitative (technologies pour la santé) pilotée par C. Barillot (DR CNRS, IRISA, Rennes), dont le but est de spécifier comment relier et accéder à des bases d'informations en neuroimagerie par la définition d'une architecture informatique permettant l'accès et le partage de résultats d'expérimentations au sein d'un même site ou entre sites différents. Ce projet offre un cadre formel à la collaboration étroite entre spécialistes en traitement d'images, bases de données, et neuroimagerie et devrait déboucher sur l'élaboration d'un démonstrateur testé au sein du consortium. Les moyens techniques ainsi que les compétences acquises au travers de BioImage pourraient fort utilement compléter l'action *NeuroBase*.

## 3.2 Modélisation biomédicale

### 3.2.1 Modélisation Biomécanique

Un certain nombre d'activités de recherche du laboratoire TIMC se situent autour de l'utilisation de modèles biomécaniques des tissus du vivant afin de mieux appréhender certaines pathologies. Des modèles numériques d'organes humains ont ainsi été développés, et sont utilisés en simulation pour aider le chirurgien dans des tâches pré-opératoires (aide au diagnostic) ou per-opératoires (systèmes de guidage). La géométrie de ces modèles est en général reconstruite à partir de données d'imagerie (IRM, TDM), permettant ainsi de définir des maillages volumiques servant de base à la discrétisation des équations aux dérivées partielles qui gèrent le comportement mécanique des structures modélisées. Les calculs sous-jacents nécessitent d'importantes capacités mémoire, notamment lors de modélisations tridimensionnelles pour lesquelles les matrices d'élasticité associées aux éléments volumiques peuvent atteindre des tailles très importantes.

#### 3.2.1.1 Modélisation des Voies Aériennes Supérieures

##### *Participants au projets :*

##### *Chercheurs TIMC :*

- Yohan Payan (Maître de Conférences, modélisation biomécanique, équipe GMCAO de TIMC).
- Franz Chouly, étudiant en thèse.
- Patrick Levy (Professeur Hospitalier et Universitaire, spécialiste de la physiologie respiratoire et responsable du Laboratoire du Sommeil de Grenoble, responsable équipe PRETA de TIMC).

##### *Collaborations :*

- Pascal Perrier (Professeur à l'INPG, spécialiste de contrôle moteur et de production de parole, co-responsable de l'équipe « Articulatoire » à l'Institut de la Communication Parlée (ICP)).
- Xavier Pelorson, responsable (Chargé de Recherche au CNRS, spécialiste d'acoustique et de modélisation aéroacoustique, membre de l'équipe « Acoustique » à l'ICP).

##### *Syndrome d'apnées du sommeil et modélisation des voies aériennes supérieures*

Les Voies Aériennes Supérieures sont délimitées d'une part par des structures mécaniquement rigides (telles que le palais dur ou les dents), et d'autre part par des tissus mous (langue, pharynx, vélum, cordes vocales), déformables sous l'action des forces musculaires ou de forces externes telles que celle qui sont générés par l'écoulement d'air. Dans certaines conditions, les phénomènes d'interaction fluide-parois déformables peuvent conduire jusqu'à une occlusion partielle ou totale (appelé souvent collapsus) dans le cas d'une Apnée Obstructive du Sommeil ou à une auto oscillation comme c'est le cas pour le ronflement. Ces phénomènes sont extrêmement complexes tant du point de vue aérodynamique que biomécanique.

Du point de vue aérodynamique, la complexité du problème s'explique en grande partie parce que les phénomènes rencontrés dépassent largement le cadre des hypothèses usuelles. En particulier, lors de l'apparition d'un collapsus dans les voies aériennes supérieures, les écoulements sont essentiellement dominés par les effets visqueux et non stationnaires qui sont décrits de manière trop simplifiée par les modèles physiques classiquement présentés dans la littérature.

Du point de vue biomécanique, la prise en compte réaliste de cette interaction nécessite une description suffisamment fine de l'élasticité des tissus mous constituant les voies aériennes supérieures, dans l'objectif de prédire correctement l'amplitude et la nature des déformations ainsi occasionnées.

Des premiers résultats pertinents pour la compréhension et la modélisation physique du SAS ont été obtenus sur le couplage du flux d'air et d'un modèle biomécanique 2D par éléments finis du vélum. Après une série de travaux prospectifs ([1], [2], [3]), nous sommes parvenus à une première simulation numérique qualitative de l'interaction flux / parois vélares montrant une réduction du calibre pharyngé couplée à une limitation du débit ventilatoire [4].

Etendre ce type de simulation à un modèle 2D de la langue, voire à un modèle 3D complet des voies aériennes supérieures va nécessiter une puissante architecture de calcul. Dans ce cadre, un environnement de calcul distribué du type de celui mis en place au sein du projet BioIMAGE pourrait

nous être d'une grande utilité. Franz Chouly débutera une thèse à compter de septembre 2002, centrée sur cette thématique de modélisation des processus physiques mis en jeu lors des apnées du sommeil.

- [1] Pelorson X., SaidiSoulliere C., Payan Y. & Levy P. (1998) Physical modelling of the upper airway collapse during sleep apnoea. *Journal of the European Respiratory Society*, Vol. 12, Supplement 28, 163s.
- [2] Perrier, P., Payan, Y., Perkell, J., Zandipour, M., Pelorson, X., Coisy, V., Matthies, M. (2000). An attempt to simulate fluid-walls interactions during velar stops. Proceedings of the 5th Speech Production Seminar. Ludwig-Maximilians-Universität München 1-4 May 2000.
- [3] Payan Y., Bettega G. & Raphaël B. (1998). A biomechanical model of the human tongue and its clinical implications. *First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Interventions - MICCAI'98*. MIT, Cambridge MA, USA, pp. 688-695.
- [4] Payan Y., Chabanas M., Pelorson X., Vilain C., Levy P., Luboz V. & Perrier P. (2002). Biomechanical models to simulate consequences of maxillofacial surgery. *C. R. Biologies*, Vol. 325.

### 3.2.1.2 Modélisation de la face en chirurgie maxillo-faciale

#### **Participants au projet :**

##### *Chercheurs TIMC :*

- Yohan Payan (Maître de Conférences, modélisation biomécanique, équipe GMCAO de TIMC).
- Matthieu Chabanas (Doctorant Allocataire MENSUR, modélisation biomécanique pour l'aide à la chirurgie maxillo-faciale, membre de l'équipe GMCAO de TIMC).

##### *Collaborations :*

- Franck Boutault (chef du service de chirurgie plastique et maxillo-faciale, CHU Toulouse).
- Christophe Marécaux (interne, service de chirurgie plastique et maxillo-faciale, CHU Toulouse).

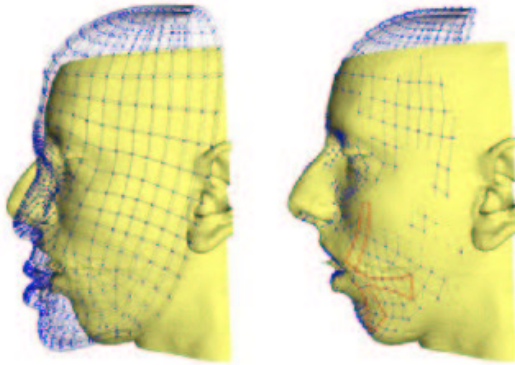
#### **Simulation du repositionnement des structures osseuses**

La chirurgie orthognatique a pour but de corriger les dysmorphoses maxillo-mandibulaires, et ses implications sont à la fois fonctionnelles, pour la normalisation de l'occlusion dentaire, et esthétiques, pour le rééquilibrage de la face. Lors des deux projets européens IGOS I et II (Image Guided Orthopaedic Surgery), notre équipe de recherche a développé un simulateur [1] pour l'aide au repositionnement des structures osseuses mandibulaires et maxillaires.

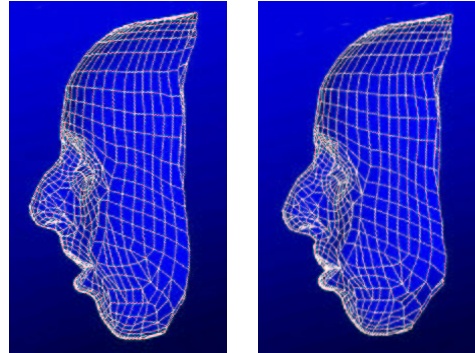
#### **Modélisation de la face en chirurgie maxillo-faciale**

L'étape qui suit le développement du simulateur de repositionnement des structures osseuses concerne la prédiction des conséquences esthétiques (la morphologie globale des tissus peauciers après chirurgie) et fonctionnelles (la réorganisation des gestes, des mimiques faciales, de la production de parole) de ces repositionnements osseux. Dans ce cadre, notre équipe de recherche a focalisé sur l'étude et la modélisation biomécanique des tissus mous de la face [2]. Une fois un modèle générique des tissus mous peauciers défini (maillage 3D, propriétés mécaniques, conditions aux limites), un algorithme de conformation (*Mesh-Matching*) est utilisé pour adapter ce modèle générique vers différentes géométries patients [3]. Les repositionnements des bases osseuses prescrits par le chirurgien peuvent alors être couplés au modèle biomécanique du patient [4] afin de simuler leurs conséquences sur l'esthétique du visage. Là aussi, il serait souhaitable qu'une amélioration significative du modèle biomécanique de type éléments finis passe par des architectures performantes de calcul.

- [1] Bettega G., Payan Y., Mollard B., Boyer A., Raphaël B. and Lavallée S. (2000). A simulator for maxillo-facial surgery integrating cephalometry and orthodontia, *Journal of Computer Aided Surgery*, Vol. 5, n°4.
- [2] Chabanas M. & Payan Y. (2000). A 3D Finite Element model of the face for simulation in plastic and maxillo-facial surgery. *Proceedings of the Third International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Interventions - MICCAI'2000*, Lecture notes in computer science, Springer, vol. 1935, pp. 1068-1075.
- [3] Chabanas M. & Payan Y. (2001). Finite Element model of the face for computer-assisted maxillofacial surgery. *Proceedings of the Fifth International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, BBE'2001*, November, Roma.
- [4] Chabanas M., Luboz V. & Payan Y. (à paraître). Patient specific Finite Element model of the face soft tissue for computer-assisted maxillofacial surgery, *Medical Image Analysis*.



**Figure 1** : maillage générique (en bleu à gauche) conformé vers la géométrie patient (à droite)



**Figure 2** : prédiction des déformations de la peau engendrées par les repositionnements planifiés des structures osseuses.

### 3.2.1.3 Chirurgie des exophtalmies

#### *Participants au projet :*

##### *Chercheurs TIMC :*

- Yohan Payan (Maître de Conférences, modélisation biomécanique, équipe GMCAO de TIMC).
- Vicent Luboz (Doctorant, TIMC).

##### *Collaborations :*

- Franck Boutault (chef du service de chirurgie plastique et maxillo-faciale, CHU Toulouse).
- Christophe Marécaux (interne, service de chirurgie plastique et maxillo-faciale, CHU Toulouse).
- Pascal Swider (Professeur, Laboratoire de Biomécanique de Toulouse).

#### *Problématique clinique*

L'exophtalmie est caractérisée par une avancée du globe oculaire hors de l'orbite (vers l'avant : on parle de *protrusion* du globe) liée à une augmentation du contenu de l'orbite, globe oculaire exclu. Elle a des conséquences esthétiques et psychologiques très importantes, puisqu'elle peut être extrêmement défigurante. Elle a également des conséquences fonctionnelles, avec une exposition cornéenne qui peut, par exemple, aboutir à l'ulcération et surtout à une baisse de l'acuité visuelle voire de cécité par distension de nerf optique (exophtalmie maligne). Les techniques chirurgicales les plus employées pour corriger une exophtalmie reposent sur le principe de la décompression orbitaire, c'est-à-dire de la résection partielle de certaines parois orbitaires (par effondrements ou ostéotomies) de façon à augmenter le volume de l'orbite osseuse. Par pression externe sur l'œil, le chirurgien obtient alors un recul du globe, une partie des graisses intra-orbitaires s'évacuant à travers les parois effondrées. Les parois supérieures de l'orbite étant très proche du cerveau, l'effondrement des parois internes et inférieures est souvent préconisé.

Si le chirurgien sait aujourd'hui parfaitement définir l'objectif chirurgical (localisation de l'effondrement de la paroi, recul souhaité du globe oculaire), il ne dispose d'aucun moyen quantitatif pour estimer à l'avance la taille optimale de la zone à effondrer ainsi que le volume de graisse orbitaire à éliminer pour obtenir le recul souhaité du globe oculaire.

C'est dans ce contexte que notre équipe de recherche travaille au développement d'un outil de modélisation biomécanique de l'orbite osseuse et de son contenu déformable, avec comme objectif l'exploitation du modèle pour tenter de prédire par simulation les conséquences de l'effondrement d'une paroi sur le recul du globe. Vincent Luboz, en thèse à TIMC, travaille sur cette modélisation biomécanique, et se heurte à de forts problèmes de calculs, du fait de la complexité des phénomènes physiques mis en jeu. Une plate-forme de calcul parallèle, utilisant le logiciel par élément finis Marc<sup>TM</sup> (Société MSC) pourrait nous être là aussi d'une grande utilité par rapport aux limites computationnelles actuelles.



### 3.2.2 Modélisation de phénomènes physiques et biologiques

Ces projets, bien que ne traitant pas des mêmes phénomènes biologiques et bien qu'ils s'adressent à des problèmes médicaux différents, nécessitent de simuler des modèles physiques dans des milieux complexes.

#### 3.2.2.1 Potentialisation du neurone.

Collaboration. Dr. Y. GOLDBERG, Laboratoire Neurodégénérescence et Plasticité, INSERM E108. Pavillon de Neurologie, CHU de Grenoble, BP217, F-38043, Grenoble cedex 9. e-mail : yves.goldberg@ujf-grenoble.fr , tel +33 476 76 88 81

Participants de TIMC : Nicolas HUC et Jean-Louis MARTIEL.

La potentialisation synaptique à long terme des neurones (LTP) offre un bon modèle expérimental et théorique pour étudier l'effet de protéines particulières sur la réponse d'un système entier. La LTP est une élévation de l'efficacité de transmission, observée sur des synapses excitatrices (glutamatergique) de diverses régions cérébrales, en réponse à des stimulations électriques de fréquence appropriée. La LTP est considérée comme un mécanisme de modification du poids synaptique, impliqué dans la mémoire associative, notamment dans l'hippocampe (Bliss and Collingridge 1993).

La cascade d'événements moléculaires et cellulaires menant à la LTP commence à être connue. L'ouverture du récepteur-canal synaptique de type NMDA, déterminée par une règle (hebbienne) de coïncidence entre l'arrivée d'une stimulation neurochimique et l'activité électrique du neurone cible, provoque une entrée de calcium localisée. Un niveau critique de calcium local déclenche l'activation combinée d'une série d'enzymes (protéines-kinases) agissant sur les récepteurs canaux, sur l'activité des gènes, et probablement sur la morphologie de la synapse. Il en résulte une augmentation immédiate de la puissance synaptique (probablement suite à la phosphorylation et à l'insertion synaptique du récepteur-canal de type AMPA); une altération localisée, de nature inconnue, qui marque la synapse pour une durée de 2-4 h; une stimulation de la transcription et de la traduction de gènes spécifiques, dont les produits viendront interagir au cours de cet intervalle avec la synapse marquée. Cette dernière interaction provoque une stabilisation remarquable (sur des jours et sans doute des semaines) de l'état potentialisé. Cette augmentation de l'activité de transcription des gènes s'accompagne d'une modification de la morphologie du neurone (Engert et al., 1999).

Le modèle développé à TIMC (Huc, 2001) se propose d'intégrer les trois aspects de la LTP : (i) phénomènes électriques, (ii) chimiques et (iii) mécaniques à une échelle mésoscopique. Le calcium, qui entre dans la cellule à la suite d'une stimulation du neurone permet d'activer une série de protéines kinases, dont la CaMKII ; nous faisons l'hypothèse que le couplage entre l'activité chimique de certaines kinases (candidat : CaMKII) permet de développer les forces mécaniques s'exerçant sur le cytosquelette et la membrane. Ce modèle est (1) d'une part fondé sur les données de la littérature et (2) d'autre part sur les données spécifiques obtenues par le Dr. Goldberg et son équipe sur la protéine SAM68 (Grange et al., *manuscript soumis*).

Nous faisons maintenant progresser ce modèle. Les modifications ont pour objectif d'y intégrer des connaissances biologiques pour rendre compte (i) de la génération du signal chimique, (ii) des voies de signalisation chimiques qu'il active et des (iii) rapports entre les phénomènes chimiques et mécanique (rôle de l'actine : Colicos et al. 2001). Le modèle consiste en un système d'équations aux dérivées partielles couplées rendant compte du comportement (réactions, diffusion, convection) de certaines molécules ayant un rôle privilégié dans la potentiation du neurone et des déformations de la cellule.

Du fait de la complexité du phénomène étudié les acteurs sont nombreux, le système d'équations est donc grand. Pour faire les simulations nous cherchons une solution approchée du système d'équation par la méthode des éléments finis. Ces calculs sont très coûteux en ressources (mémoire et processeur). Nous avons dû simplifier le modèle à plusieurs reprises afin de le rendre calculable sur un PC standard. L'utilisation d'un logiciel d'élément fini adapté à une architecture parallèle nous permettra d'enrichir le modèle pas l'ajout de nouveaux acteurs moléculaires.

La modélisation du processus complexe de la LTP permettra de (1) comprendre les fondements moléculaires impliqués dans les troubles neuronaux ; (2) d'étudier les interactions entre protéines et

mARN dans la régulation de l'activité cellulaire ; (3) d'analyser le couplage entre processus chimiques et mécaniques au niveau cellulaire.

#### Bibliographie.

Bliss, T. V. and G. L. Collingridge "A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus." 1993, *Nature* 361(6407): 31-9.

Engert, F. and T. Bonhoeffer. "Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity." 1999, *Nature* 399(6731): 66-70.

MA Colicos, BE Collins, MJ Sailor , Y Goda. "Remodeling of synaptic actin induced by photoconductive stimulation", *Cell* 107,5 (2001) p 605-616.

Grange J., Boyer V., Ben Fredj N., Sadoul R., Goldberg Y. "Activity dependent somato-dendritic localization and affinity to  $\alpha$ -CaMKII mRNA: possible role of the RNA binding protein SAM 68 in neuronal signal transduction". Manuscript soumis à : *J. of Neuroscience*.

Huc, N. Modélisation de la LTP. Mémoire de DEA MIMB, 2001, Université Joseph Fourier.

### 3.2.2.2 Plasticité du génome de la bactérie *E. coli*.

Collaboration. M. BLOT, Plasticité et Expression des Génomes Microbiens, CNRS FRE2383, UJF Grenoble.PEGM, CERMO, Université Joseph Fourier, BP53, F-38041, Grenoble Cedex. e-mail : [michel.blot@ujf-grenoble.fr](mailto:michel.blot@ujf-grenoble.fr), tel +33 476 63 56 50

Participants de TIMC : Jean-Louis MARTIEL

L'évolution des génomes est un thème de recherche très actuel, non seulement pour élucider les mécanismes fondamentaux de l'évolution, mais aussi pour comprendre la structure des génomes et des réseaux de régulation de l'expression des gènes. Néanmoins, la connaissance expérimentale des gènes est très fortement biaisée par le phénomène simple suivant: une mutation, pour être observée, ne doit pas conférer à son hôte un handicap tel que celui-ci meure très vite.

Donc, il est très vraisemblable que les connaissances de la dynamique des génomes, même d'organismes simples comme les bactéries, soient à renouveler totalement à la lumière de ce simple fait. La modélisation de la dynamique d'un génome offre un avantage certain pour éviter cet écueil : la génétique des bactéries mortes devient accessible. D'autre part, le modèle offre l'avantage supplémentaire de lier (1) la structure du génome et (2) le paramètre de fitness de l'hôte. Ce dernier paramètre contrôle la compétitivité de l'individu au sein d'une grande population. Dans un premier temps, nous avons formalisé ce couplage entre:

- la dynamique d'évolution des génomes, en termes d'adaptation (fitness) à des conditions sévères de compétition;
- la dynamique de multiplication des bactéries.

Ce travail est en voie de publication (Martiel, Blot, 2002).

Nous poursuivons maintenant cette étude en tenant compte explicitement du génome de *E. coli* qui comporte de l'ordre de  $4.6 \cdot 10^6$  paires de bases (Blattner et al., 1997). Ce génome est en partie annoté et l'on connaît la position des gènes (au mieux) ou des cadres de lecture ouverts (orf). Il est donc possible de proposer un modèle direct de la "fonction" qui relie la fitness de la bactérie et la structure de son génome. Typiquement, une bactérie, en se divisant, peut engendrer des bactéries filles dont le génome a muté ; ces mutations, si elles touchent un gène ou un réseau de régulation entre gènes auront des conséquences sur la fitness de la fille qui fera que cette dernière peut l'emporter sur son ancêtre ou être éliminée. Les données génomiques publiées permettent de modéliser de façon fine les mutations en termes de changements de paire de base le long du chromosome.

Le modèle développé continue le travail déjà publié (Martiel, Blot 2002) et nécessite d'importantes ressources de calculs en termes de temps de simulations (expériences qui font intervenir de l'ordre de 10,000 générations) et de mémoire (conserver les changements de lettres d'un "mot" de  $4.6 \cdot 10^6$  "lettres"). Dans la phase actuelle, nous sommes en train de valider un code en C++ séquentiel. Nous avons la perspective d'utiliser le cluster dès l'automne prochain.

Références :

Blattner F, Plunkett G et al. The complete genome sequence of Escherichia coli K-12. 1997. *Science*, 277:1453-1462.

Martiel JL., Blot M. 2002. Transposable elements and fitness of bacteria. *in press in Theoretical Population Biology*.

### 3.3 Projet bio-informatique CELLICIUM de TIMC-IMAG

La bio-informatique dans le laboratoire TIMC a pour ambition d'être présente depuis l'acquisition d'information génétique ou protéique jusqu'à la modélisation. Nos travaux récents portent sur :

- la constitution d'une base mondiale des anomalies chromosomiques constitutionnelles (translocations, délétions, insertions, inversions), rassemblées sur le site web HCForum. Ces données, interprétées en partie dans le cadre d'une inférence statistique sur données familiales et en partie dans le cadre d'un modèle de la ségrégation méiotique, permettent le conseil génétique, au spécialiste comme à la famille (site développé en collaboration avec l'UNAPEI)
- l'interprétation des données bio-array, en particulier celles provenant d'arrayeurs à signal isotopique ou fluorescent (technique de l'emboutissage gaussien des pics)
- la modélisation des systèmes de régulation génétique (étude mathématique des systèmes booléens ou différentiels de contrôle génétique, étude du comportement des opérons, modélisation de la gastrulation chez la drosophile)

Dans l'avenir, nous poursuivrons cette recherche, en lui adjoignant un quatrième axe, très travaillé à TIMC il y a une quinzaine d'années, et dont la complémentarité devient nécessaire, à savoir la modélisation du métabolisme et l'étude des algorithmes de traitement de l'imagerie protéique. Ce nouveau projet permettra une meilleure intégration cellulaire de nos modèles et portera le nom de CELLICIUM (études CELLulaires dans le silICIUM, ces études in silico étant censées compléter l'approche classique in vitro et in vivo).

Références :

Revue

1 – J. DEMONGEOT, Multi-stationarity and cell differentiation. *J. Biol. Syst.*, 6, 1-2 (1998).

### 3.4 Analyse Génétique Spatialisée

**Les participants :**

Laboratoire de Biologie des Populations d'Altitude, UMR CNRS 5553, UJF.

Blanc-Manel Stéphanie, Maître de conférences, Luikart Gordon, CNRS CR1

Laboratoire TIMC-IMAG.

FRANCOIS Olivier, professeur INPG, M. Blum (These, MRT), A. Cercueil (Thèse, AMX),

Collaborateurs techniques : Françoise Berthoud.

#### 3.4.1 Identification des barrières génétiques

Responsable : Stéphanie Blanc-Manel (Laboratoire de biologie des populations d'altitude)

Participants au projet : F. Berthoud (IR), Alain Cercueil (Doctorant), O. François (Pr)

Objectifs :

Evaluation du biais et de la précision des méthodes statistiques pour estimer la structure spatiale des populations et les paramètres démographiques clés.

Descriptions des différentes méthodes utilisées

*Estimation de la taille efficace (Ne)* : l'étudiant qui travaillait sur le projet est parti faire sa thèse en Suisse et a mis en place les simulations sur place. Ce projet est donc suspendu.

Entre temps, un programme, Genbar a été développé par F. Berthoud *et al.* (soumis) pour *identifier les barrières génétiques cryptiques* dans un groupe d'individus échantillonné dans une zone assez large et distribué de manière continue. L'identification de barrières cryptiques est fondamental en génétique de la conservation et en vue de mieux comprendre le fonctionnement des populations. Ce programme utilise comme données les génotypes individuels multilocus ainsi que les coordonnées spatiales. Le principe est le suivant. L'espace est décrit par des cercles (= zones spatiales) qui doivent contenir au minimum 20 individus. Un test d'assignation (Manel *et al.* 2002) est alors utilisé pour calculer la probabilité génétique de chaque individu d'appartenir à chaque zone spatiale. L'application des tests nécessite de vérifier que chaque zone spatiale est en équilibre de Hardy Weinberg à l'aide d'un test exact de Fisher, ce qui est très lourd en calcul et justifie l'utilisation de la grappe de PC. Pour chaque carte de probabilité individuelle, une valeur de pente est calculée dans chaque zone spatiale, puis la moyenne des pentes pour toutes les cartes individuelles fournit une carte finale de valeurs de pentes par zone spatiale. Les pentes de valeurs élevées indiquent la présence d'une barrière génétique, les pentes de valeur faible d'une zone homogène. La significativité des pentes est réalisée à partir d'un test d'hypothèse ( $H_0$  : la distribution des individus est aléatoire,  $H_1$  elle a une structure). Le risque de 1<sup>ère</sup> espèce est calculé à partir de la simulation d'une distribution de pente. Cette étape est également très lourde en calcul. L'application entière de ce programme sur un jeu de donnée nécessite plus de 48 heures sur un PC (PCIII 800MHz). Tester le programme sur plusieurs jeux de données simulées nécessite l'utilisation de la grappe de calcul, puisqu'il va falloir répéter de nombreuses fois le test exact de Fisher et le test de la significativité des pentes. ***Le programme Genbar vient d'être installé sur le serveur. La mise en œuvre des simulations est prévue durant l'année 2002-2003.***

Références bibliographiques

Berthoud F., Taberlet P. and S. Manel (soumis) Genbar : a program to identify spatial genetic boundaries between individuals from multilocus genotype. *The Journal of Heredity*.

Manel S., Berthier P. And Luikart G. (in press) Detecting wildlife poaching: identifying the origin of individuals using bayesian assignment tests and multi-locus Genotypes. *Conservation Biology*.

### *3.4.2 Méthodes de Monte Carlo pour l'estimation statistique en génétique des populations : Dispersion et co-évolution.*

Responsable : Olivier François, Pr. ENSIMAG INP Grenoble  
TIMC-TIMB, Faculté de Médecine, F38706 La Tronche

*Objectifs scientifiques de l'opération*

Les progrès technologiques effectués depuis quelques années dans le domaine de la génétique moléculaire permettent désormais d'envisager l'étude de la structuration génétique à l'échelle de populations entières en exploitant l'information de génotypes multilocus (marqueurs moléculaires dominants ou codominants) ou les puces à ADN. Cette explosion de l'information génétique nécessite le développement de méthodes probabilistes et statistiques nouvelles souvent fondées sur l'approche "computationnelle" impliquant des moyens de calcul importants.

L'objectif de l'opération concerne la mise en œuvre de méthodes de Monte-Carlo destinées à l'estimation, à l'aide de données moléculaires et spatiales, des tailles efficaces de populations, des paramètres de dispersion ou de flux de gènes présents dans les modèles théoriques. De telles méthodes sont fondées sur la théorie de la coalescence, dans laquelle les gènes à un locus donné sont reliés dans une population par un arbre généalogique décrivant les relations avec les ancêtres communs les plus récents. Mutation, migration, recombinaison et sélection laissent leur empreinte sur ces arbres généalogiques. Les méthodes de Monte Carlo s'appuient sur l'échantillonnage des

généalogies les plus vraisemblables au vu des données moléculaires et/ou spatiales. Elles permettent de décider du rôle de chacun des événements précédents dans l'historique du locus afin d'expliquer la structure actuelle de la population [1,2].

Plus précisément, les applications visées concernent d'une part l'estimation des paramètres de dispersion et de taille efficace en utilisant des méthodes de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) [3,4]. Ces paramètres sont présents dans le modèle d'isolement par la distance sur lequel repose certains fondements de la génétique des populations [5]. D'autre part, nous souhaitons intégrer des modèles de co-évolution et l'estimation simultanée des taux de mutation pour deux populations (hôte/parasite) en interaction.

#### *Intérêt pour les grappes de PC et projet de grille*

L'intérêt pour les grappes de PC et le projet de grille provient de la nature calculatoire et naturellement distribuable de notre approche. Nous souhaitons développer un plan d'expérience intensif, afin de calibrer les méthodes statistiques à partir de données simulées et comparer différentes stratégies d'exploration de l'espace des généalogies. Nous déterminerons ainsi les stratégies pertinentes à appliquer pour l'étude de jeux de données réelles, fournies par le LPBA concernant la gestion de la conservation des ours bruns en Scandinavie (*Ursus arctos*) [6,7].

#### Références :

- [1] LAMARC : <http://evolution.genetics.washington.edu/lamarc/migrate.html>
- [2] Beerli, P. and J. Felsenstein 2001 Maximum likelihood estimation of a migration matrix and effective population sizes in n subpopulations by using a coalescent approach. PNAS 98(8): 4563-4568.
- [3] Site d'oxford : [www.stats.ox.ac.uk/mathgen/software.html](http://www.stats.ox.ac.uk/mathgen/software.html)
- [4] Griffiths, R., S. Tavaré, D. Balding, and P. Donnelly 1995. Inferring coalescence times from DNA sequence data. Genetics 145:505-518.
- [5] Wright, S., 1943 Isolation by distance. Genetics 28:114-138.
- [6] Waits, L., P. Taberlet, J.E. Swenson, F. Sandegren, and R. Franzen 2000. Nuclear DNA microsatellite analysis of genetic diversity and gene flow in the Scandinavian brown bear (*Ursus arctos*). Molecular Evolution 9:610-621.
- [7] Manel, S., A. Cercueil, J.E. Swenson and O. François. Detecting structured markers from multilocus microsatellite data sets. Submitted.