

Projet BioIMAGE

Biologie Informatique, Imagerie, Modélisation biomédicale et Analyse Génétique

Décembre 2003

- **Responsable scientifique : Laurent Desbat**, TIMC-IMAG, UMR CNRS 5525, Techniques de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition, Université Joseph Fourier, In3S, faculté de médecine, 38706, La Tronche. Laurent.Desbat@imag.fr ; 04 56 52 00 51.
- **Responsable technique : Nicolas Capit**, IMAG, Ingénieur Expert de l'UJF, recruté sur le projet CIMENT GRID (mise en place d'une grille légère Grenobloise). Nicolas.Capit@imag.fr

1 INTRODUCTION : RAPPEL DE LA PROBLEMATIQUE ET DES OBJECTIFS SCIENTIFIQUES

Les thématiques de recherche s'organisent autour de trois axes principaux :

1/ L'imagerie médicale

Le thème de l'imagerie concerne l'unité INSERM 594 (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.

2/ la modélisation biomécanique et médicale

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 (la biomécanique des interactions cellules-matrice extracellulaires), concernent principalement le laboratoire TIMC (et ses collaborations).

3/ 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) :

- Estimation statistique en génétique des populations
- Etude de la structure génétique spatiale des populations

Pour ces trois 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 le développement, la gestion et l'exploitation des bases de données ne sont pas financés dans le cadre du projet BioIMAGE, mais sont financés par le *Génopôle*. Par contre, les solutions développées sont reliées naturellement par le réseau et le projet BioIMAGE offre ses solutions de calcul intensif pour des besoins spécifiques non couverts par le *Génopôle*. L'intérêt de cette démarche est double : des liens se renforcent entre la communauté de la modélisation et du calcul et la communauté de la biologie d'une part, le projet BioIMAGE contribue 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 de 100k€ a permis de démarrer le projet calcul pôle santé en 2002. La seconde tranche de 170k€ sera mise en place début 2004 dans un appel d'offre commun avec PhyNum. Cette seconde tranche est en phase avec l'entrée du laboratoire TIMC dans ses nouveaux locaux au pavillon D à l'Institut de l'Ingénierie de l'Information de Santé (In3S). 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 (onduleur non maintenu et pannes de climatisation).

2.1 Solution mise en place et financement

La première tranche matérielle BioIMAGE spécifiée et définie avec le laboratoire ID est une grappe de 24 PC biprocesseurs 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). La sortie du processeur Athlon XP1800+ à l'époque et la mauvaise maîtrise de cette nouvelle technologie par intersed a occasionné un retard au démarrage du projet (retard de disponibilité des biprocesseurs Athlon en France de trois mois et sous-dimensionnement de la ventilation des processeur et des PC par l'intégrateur. Afin d'éviter le renforcement de la climatisation à l'IAB dans le contexte du déménagement prévu du laboratoire TIMC de l'IAB vers le pavillon D, la ferme BioIMAGE a été hébergée dans la nouvelle salle machine de l'Observatoire de Grenoble d'octobre 2002 à octobre 2003. Le projet n'a donc démarré de manière stable qu'en octobre 2002. En novembre 2003, la ferme BioIMAGE a été déménagée de l'Observatoire de Grenoble vers le In3S (Institut de l'Ingénierie de l'Information de Santé).

Budget tranche 2002 : 122 kEuros. Dépenses effectuées :

- Grappes + onduleur + baie RAID = environ 100kEuros
- Logiciels d'éléments finis : 10kEuros.

Budget tranche 2004 : 170 kEuros. Cette seconde tranche sera mise en place dans le cadre d'un appel d'offre commun avec le projet PhyNum. Une partie du matériel acquis sera partagé avec la seconde tranche de PhyNum et probablement hébergé sur le polygone, en physique. L'autre partie, sera mise en place à l'In3S. La solution envisagée est une ferme de multi-processeurs, de préférence 64 bits (Opteron ?) et dont certains seront dotés d'une mémoire importante (de l'ordre de 16Go) pour satisfaire la demande de certains utilisateurs.

2.2 Administration technique et perspectives

La faible disponibilité réelle de Guy Bourrel pour l'administration des machines BioIMAGE a été un problème important pour la maintenance technique du projet. Il était initialement prévu que Guy Bourrel puisse consacrer un mi-temps au projet. L'organisation technique du déménagement du laboratoire au pavillon D a nécessité l'investissement de l'unique ingénieur du laboratoire habituellement impliqué totalement dans la gestion de l'informatique commune du laboratoire. Dans ce contexte, Guy Bourrel a dû centrer son activité sur la gestion de l'informatique commune du laboratoire. Ainsi Guy Bourrel n'a plus pu s'investir sur le projet BioIMAGE et les perspectives actuelles ne lui permettent pas de s'engager sur ce projet.

Dans ce contexte, BioIMAGE continue d'être techniquement administré collectivement par le pool des ingénieurs CIMENT (en particulier Françoise Berthoud (PhyNum) et Françoise Roch (Observatoire)) sous la responsabilité de Nicolas Capit (Ingénieur Expert de CIMENT GRID). Suite au déménagement de l'Observatoire vers l'In3S, une nouvelle version de CLIC (Mandrake cluster) et le gestionnaire de batch OAR ont été installés par Nicolas Capit, ainsi que des outils de développement par Françoise Berthoud et Françoise Roch.

La mise en commun du poste d'ingénieur UJF affecté au projet CIMENT est solution d'avenir pour l'administration technique du projet BioIMAGE. Actuellement, ce poste d'ingénieur est occupé par Laurence Viry qui concentre 100% de son activité sur le projet MIRAGE. Ce choix initial de soutien au premier nouveau projet de CIMENT devra évoluer vers un partage d'activité sur les projets. Le profil d'ingénieur calcul plus que d'ingénieur système de Laurence Viry rend délicat cette opération. Cependant, le départ à la retraite d'un IR CNRS du LMC pourrait permettre d'envisager une solution au niveau du LMC. Enfin, le conseil du laboratoire TIMC de décembre 2003 a décidé d'inscrire comme priorité le soutien en 2004 au projet BioIMAGE sur fonds propres (s'ils le permettent !) pour le financement d'un mi-temps d'ingénieur système pour les clusters du projet.

2.3 Formations

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.

Un séminaire de formation interne des utilisateurs de BioIMAGE est programmé (Utilisation des mécanismes de réservation de nœuds, batch, offre logicielle, introduction à MPI, utilisation de la grille légère...).

Enfin, une offre de formation spécifique à l'utilisation des moyens de calcul distribués pour la modélisation numérique médicale au sein du DEA MIMB (Modélisation et Instrumentation en Médecine et Biologie) de l'Ecole Doctorale de l'Ingénierie du Vivant est en cours de construction pour la rentrée 2004.

2.4 Les perspectives

Les diverses expérimentations sur l'IA 64 (partenariat avec Bull) et l'architecture Opteron (partenariat avec AMD) menées à l'Observatoire de Grenoble et auxquelles nous avons participé, nous inciteraient à choisir plutôt une architecture Opteron qu'une architecture IA64 pour la seconde tranche de BioIMAGE en 2004 (meilleur rapport performance*utilisabilité/prix). Les architectures 32 bits bi-Xeon demeurent extrêmement compétitives mais ne permettent pas d'adresser de grands espaces mémoire demandés par quelques utilisateurs.

Nous avons décidé de construire la seconde tranche de BioIMAGE dans le cadre d'un appel d'offre commun avec PhyNum. Nous évaluerons ensemble les solutions proposées et ferons un choix commun. Enfin, une partie des machines seront partagées et hébergées sur le pôle PhyNum. L'intérêt de cette opération est de concentrer les compétences d'administration des systèmes de clusters d'une part et d'offrir aux utilisateurs une plus grande puissance de calcul ponctuelle. Accroître par la mise en commun, le nombre d'utilisateurs, permet aussi une utilisation mieux répartie des machines. Enfin, l'administration de la grille légère CIMENT GRID est aussi facilitée.

3 PROJETS SCIENTIFIQUES, RESULTATS ET PERSPECTIVES

3.1 Imagerie médicale

3.1.1 Imagerie Radiologique

3.1.1.1 Introduction : 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), Sébastien Roux et Alexandre Chibane (thésards UJF-BDIE CNRS/CEA et respectivement CEA, en co-encadrement avec Pierre Grangeat du LETI-CEA) et Thomas Rodet (en post-doc chez Michel Defrise à Bruxelles (ULB)). Béatrice Peronot, DEA Image Vision Robotique et Florent Chatelain, DEA Maths Applis.

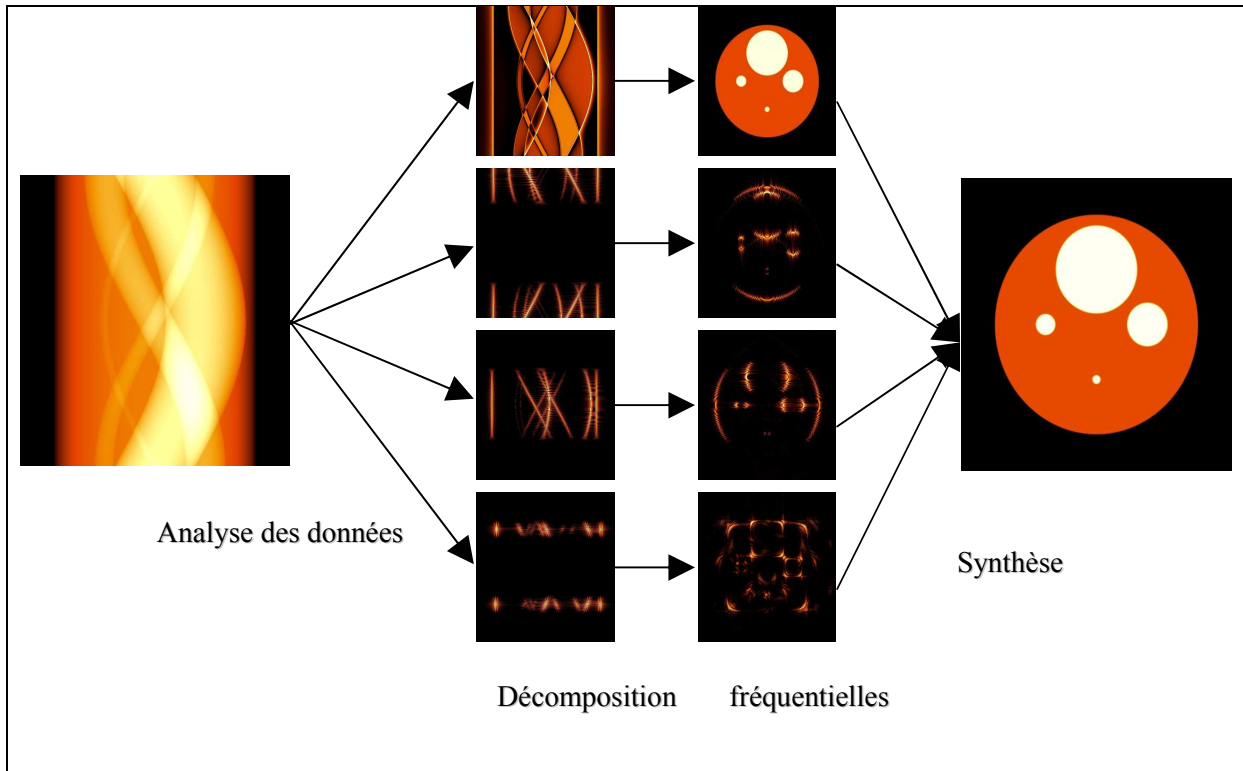
Collaborations : avec Pierre Grangeat, Anne Koennig, LETI-CEA

Notre activité de recherche s'articule autour de la tomographie interventionnelle. D'une part, il est possible aujourd'hui d'utiliser des systèmes de radiographie numérique mobile afin de reconstruire en salle d'opération des images 3D du patient qui sont utilisées pour guider le chirurgien (projet Européen [MI3](#), projet de la Région Rhône-Alpes [ADéMo](#)). D'autre part, le scanner médical peut-être utilisé pour guider le chirurgien lors de certaines interventions critiques sur des organes mous et mobiles (tomographie cardiaque par exemple). Dans ces domaines 3D dynamiques et interventionnels, la [rapidité des algorithmes de reconstruction](#) est cruciale, des stratégies spécifiques de reconstruction doivent être envisagées (comme [l'identification de modèles statistiques d'organes osseux à partir de projections radiographiques incomplètes ou des approches de tomographie locale par ondelettes](#)), la [prise en compte des déformations dans la reconstruction tomographique](#), et enfin [l'optimisation de l'échantillonnage](#) avec comme objectif la réduction du nombre de mesures (et potentiellement de la dose délivrée au patient et du temps de reconstruction). Pour toutes ces approches, le recours aux algorithmes distribués est essentiel afin d'obtenir les meilleures performances disponibles.

3.1.1.2 Algorithme rapide

Nous avons proposé une approche issue de compression de calcul analogue à celle de la compression des signaux suivant deux voies : un codage en sous bande de la transformée de Radon et une technique de « zero-tree » pour la compression dans une analyse par ondelettes. Dans les deux approches, le théorème de coupe projection joue un rôle clé et permet d'obtenir de découpler le problème en des reconstructions indépendantes d'imagettes de dimension inférieure. Le temps de calcul est réduit car on ne reconstruit que les imagettes significative d'une part et qu'on adapte d'autre part l'échantillonnage à chacune des imagette (on peut sous échantillonner pour la reconstruction des imagettes « basse-fréquence »).

Les résultats des ces travaux ont fait l'objet des publications [[rodet02a](#), [Rodet2002b](#), [rodet02c](#), [rodet03a](#), [rodet03b](#), [grangeat02a](#)]. Ces travaux se situent dans le contexte international des recherches sur l'accélération des algorithmes de reconstruction en tomographie [[Averbuch02](#), [Basu00](#), [Brady98](#), [Brandt99](#), [Danielson97](#)].

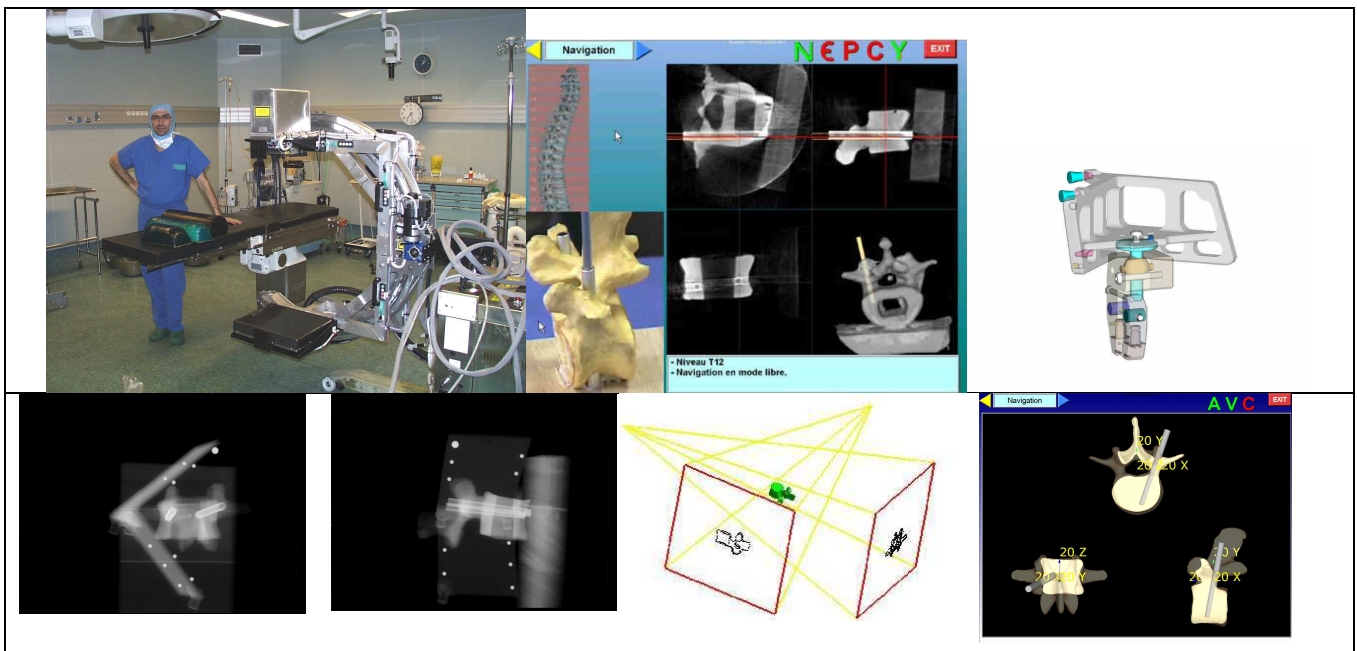


Algorithme rapide de reconstruction tomographique MCFBP (Multi-Channel FBP) est basé sur une décomposition fréquentielle du sinogramme (données). On peut remarquer que de nombreuses lignes de la décomposition fréquentielle du sinogramme sont strictement nulles (cela s'explique par le théorème coupe-projection) ou plus simplement négligeables. Elles ne sont pas prises en compte dans le filtrage et la rétroprojection des imagettes. Par le théorème de convolution (associé au théorème de coupe projection), à chaque imagette de la décomposition du sinogramme, est associé une imagette de la décomposition fréquentielle de l'image à reconstruire (à droite). Chacune de ces imagettes peut-être reconstruite par FBP à une résolution limitée à son information fréquentielle d'où un sous échantillonnage (conforme aux condition de Shannon) permettant un nouveau gain. Enfin l'algorithme est facilement parallélisable.



3.1.1.3 Radiographie interventionnelle

En radiographie interventionnelle, notre objectif est de reconstruire en salle d'opération à partir d'un système de radiographie mobile, des images 3D sur le patient. Nous avons choisi deux approches. La première concerne la mise en correspondance d'un modèle statistique déformable avec des radiographies calibrées et segmentées avec en particulier des travaux sur la segmentation des radiographies par des techniques d'ondelettes. La seconde concerne la reconstruction locale par ondelettes en multi-radiographie. Ces travaux concernent la thèse d'Anne Bilgot et font l'objet des publications [[desbat02a](#), [desbat03b](#), [barat03a](#), [bilgot03a](#)].

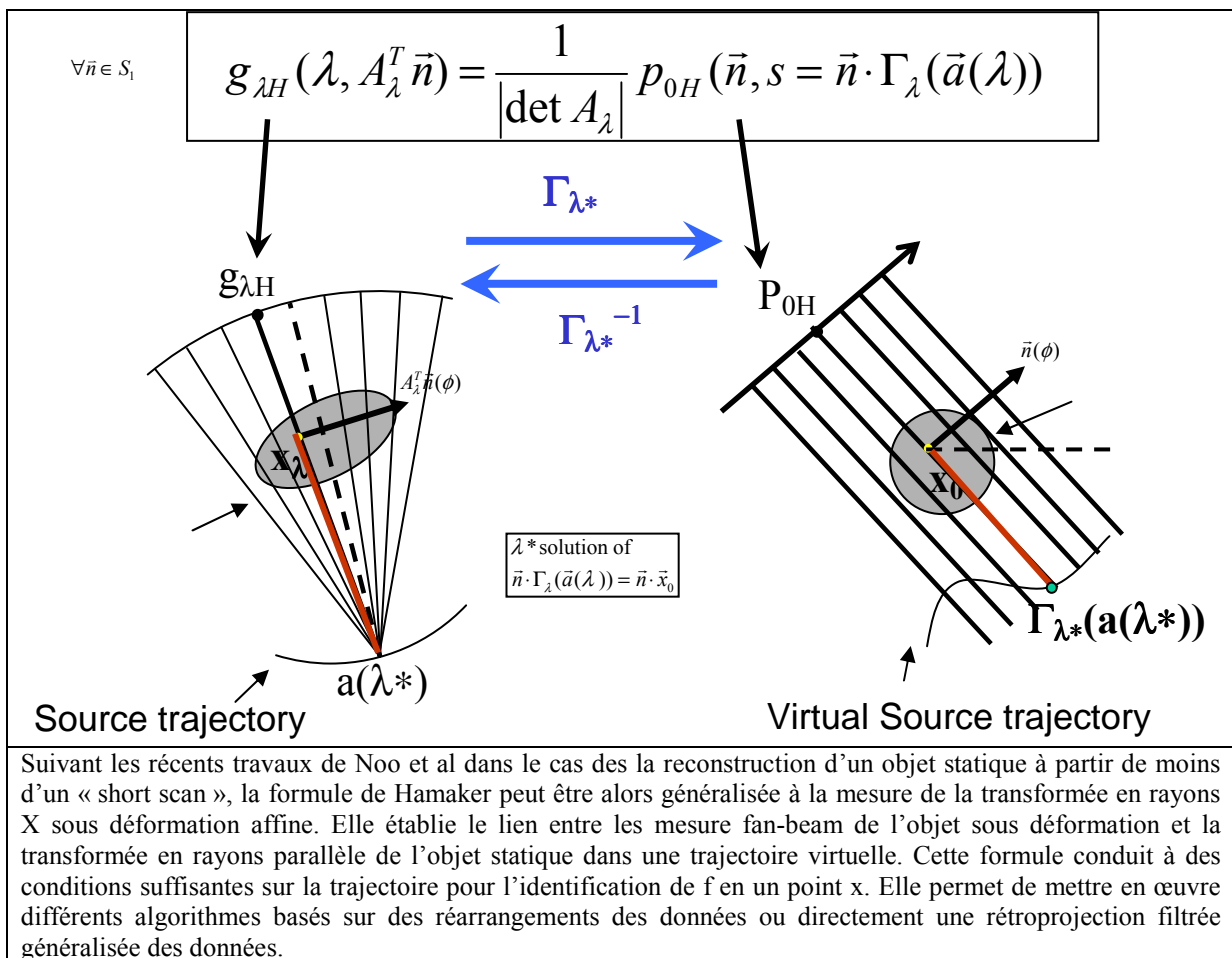


Première ligne : Système C-arm intégrant un prototype de détecteur de radiologie numérique dynamique PIXIUM 4700 de la société TRIXELL (Moirans Grenoble). Ce prototype spécifié par l'équipe GMCAO en collaboration avec les chirurgiens orthopédistes du CHU de Grenoble, a été réalisé par la société QR (Italie). Les premières validations de ce prototype ont été effectuées sur des vertèbres sèches. Nous avons réalisé et breveté avec la société PRAXIM une mire de calibrage radio/optique pour les GMCAO.

Seconde ligne : Cette mire permet de calibrer dynamiquement le système de radiographie, et de localiser les radiographie dans le référentiel de la vertèbre (associé au localisateur optique). Après avoir segmenter les radiographie (collaboration avec le LTSI et le laboratoire TIMC), un modèle statistique élastique de surface de vertèbre est identifié. Il est alors aisé de naviguer en 3D dans le modèle de vertèbre. De nombreuses étapes de cette approche peuvent être distribuées sur un biprocesseur [traitement indépendant des deux radiographies (calibrage, segmentation), voire mise en correspondance du modèle].

3.1.1.4 Tomographie dynamique

En tomographie dynamique (par exemple en tomographie cardiaque), il faut prendre en compte les mouvements du patient (battements cardiaques, respiration) dans le modèle de formation des images et dans la reconstruction. Nous avons abordé la question de l'échantillonnage efficace des données (cf. section suivante) dans le cadre de la synchronisation de la vitesse du scanner et de la périodicité du cycle cardiaque pour maximiser l'information tomographique acquise sur le patient. Nous avons aussi proposé une généralisation des méthodes récentes de reconstruction 2D (en tomographie fan-beam à partir de projections acquises sur moins de $p+a$) qui intègre une déformation affine fonction de l'angle d'acquisition. Nous obtenons des formules analytiques. Ces travaux concernent la thèse de Sébastien Roux et font l'objet des publications [[roux02a](#), [roux03a](#), [roux03b](#), [roux03c](#), [roux04](#)]. Ces travaux sont illustrés dans les figures suivantes. Ils se situent dans le contexte international des travaux de [[Crawford96](#), [Hamaker:80](#), [Katsevich02:b](#), [Ritchie:96](#), [Noo:02](#)] sur la tomographie dynamique, la reconstruction à partir d'un « very short scan » en tomographie « fan-beam » et des travaux récents de reconstruction en tomographie conique.



L'algorithme de reconstruction peut se décomposer de la manière suivante :

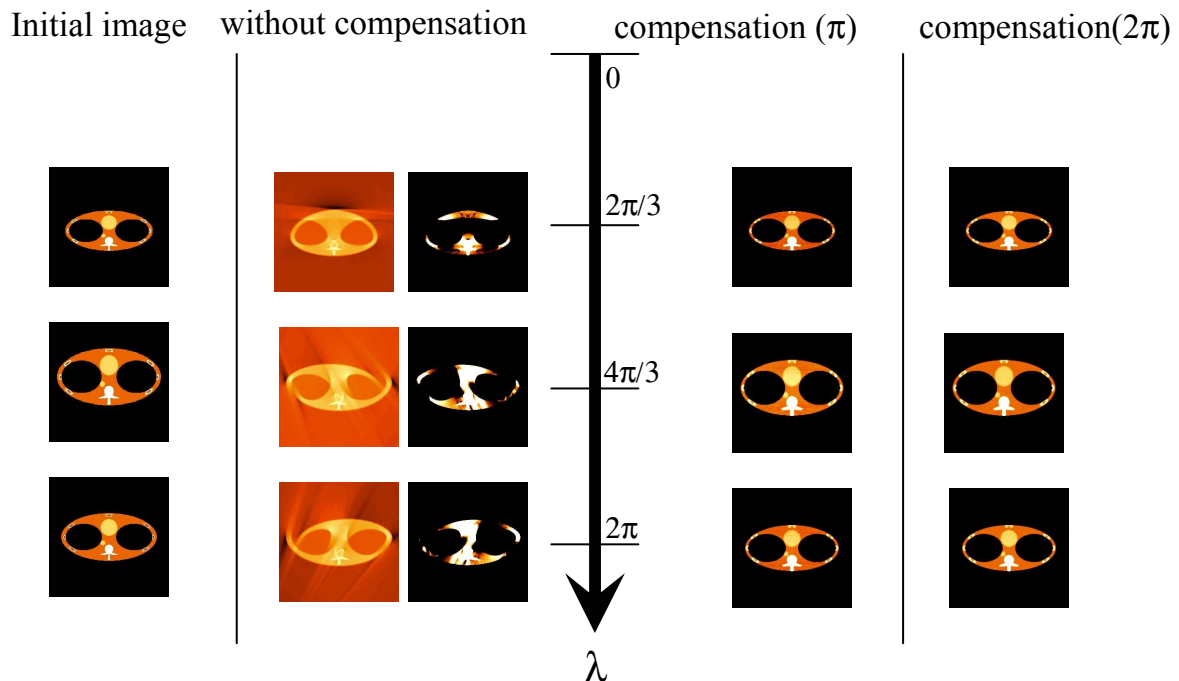
$$\text{Filtrage des projections } g_{H\lambda}(\lambda, A_\lambda^T \vec{n}) = - \int_{S^1} d\vec{\alpha} h_H(A_\lambda^T \vec{n} \cdot \vec{\alpha}) g_\lambda(\lambda, \vec{\alpha})$$

Filtrage suivant la direction de la trajectoire de la source

$$g_{F\lambda}(\lambda, A_\lambda^T \vec{n}) = \frac{\partial}{\partial \lambda} \left\{ \det A_\lambda | g_{H\lambda}(\lambda, A_\lambda^T \vec{n}) \right\}_{\vec{n} \text{ fixé}}$$

Retroprojection pondérée suivant un « very short scan »

$$f_0(\vec{x}_0) = \int_{\Lambda^T(\vec{x}_0)} d\lambda \frac{w(\lambda, \vec{n}^*)}{\|\vec{x}_0 - \Gamma_\lambda(\vec{a}(\lambda))\|} g_{F\lambda}(\lambda, A_\lambda^T \vec{n}^*)$$



Nous illustrons nos algorithmes dans le cas de la déformation affine d'un fantôme de thorax. Sur la colonne de gauche nous montrons l'évolution de l'objet mesuré à différent stade de la trajectoire. Sur la colonne centrale la reconstruction sans prendre en compte la déformation (la sous colonne de droite est une fenêtre de niveau de gris plus restreinte), dans les deux colonnes de droite nous montrons des reconstructions avec nos algorithmes qui permettent de compenser la déformation. La représentation est effectuée dans la fenêtre de niveau de gris plus restreinte afin de renforcer les artefacts. Nous pouvons constater la très bonne qualité des reconstructions.

Après avoir généralisé la reconstruction analytique avec déformations affines dépendant de la position de la source sur la trajectoire en 3D conique, nous envisageons d'étudier la possibilité de déformations locales ou non affines. Par exemple, en géométrie parallèle, une déformation non linéaire dans la direction de la projection pourrait être très simplement corrigée. Une déformation invariante par rotation conduirait à des transformées de Radon généralisée invariante par rotation (dont T.Quinto a étudié l'inversibilité dans les années 80). C'est dans ces directions que nous chercherons à progresser. Notre objectif est d'identifier des classes de déformations « facilement » intégrables dans le processus de reconstruction et suffisamment générales pour modéliser les mouvements des organes du patient. Il est bien entendu crucial de pouvoir accélérer les calculs dans ce contexte de tomographie dynamique, par exemple en les distribuant sur un multiprocesseur.

La thèse d'Alexandre Chibane (CEA/LETI) que co-encadrée avec P.Grangeat, se déroule dans le contexte de l'intégration de modèles dynamiques dans la reconstruction tomographique 3D.

3.1.1.5 Echantillonnage en géométrie hélicoïdale

Nous avons établi les conditions d'échantillonnage en tomographie 3D en acquisition fan-beam lorsque la source circule sur un cylindre. C'est le cas des scanners conventionnels en multi-coupe et des scanners hélicoïdaux mono-ligne. Lorsque la géométrie n'est plus fan-beam, mais parallèle, (comme en tomographie synchrotron) nous avons proposé des schémas d'acquisitions optimaux en tomographie hélicoïdale. Ces géométries sont très simples à mettre en œuvre (elle ne nécessitent que le classique QDO (« Quater Detector Offset ») et des relations optimales entre échantillonnage du détecteur linéaires, nombre de projections par tour et pas de l'hélice (ou « pitch »). En fan-beam hélicoïdal, nous proposons des schémas plus efficaces que les schémas standards mais, qui n'exploitent pas la relation de symétries de la transformée de Radon. Ces résultats sont donc perfectibles. Ils font l'objet des publications [[desbat03b](#), [roux02a](#), [roux03b](#)]. Nous illustrons ces résultats dans la suite.

Echantillonnage efficace en tomographie de la transformée en rayons-X en géométrie Fan Beam 3D.

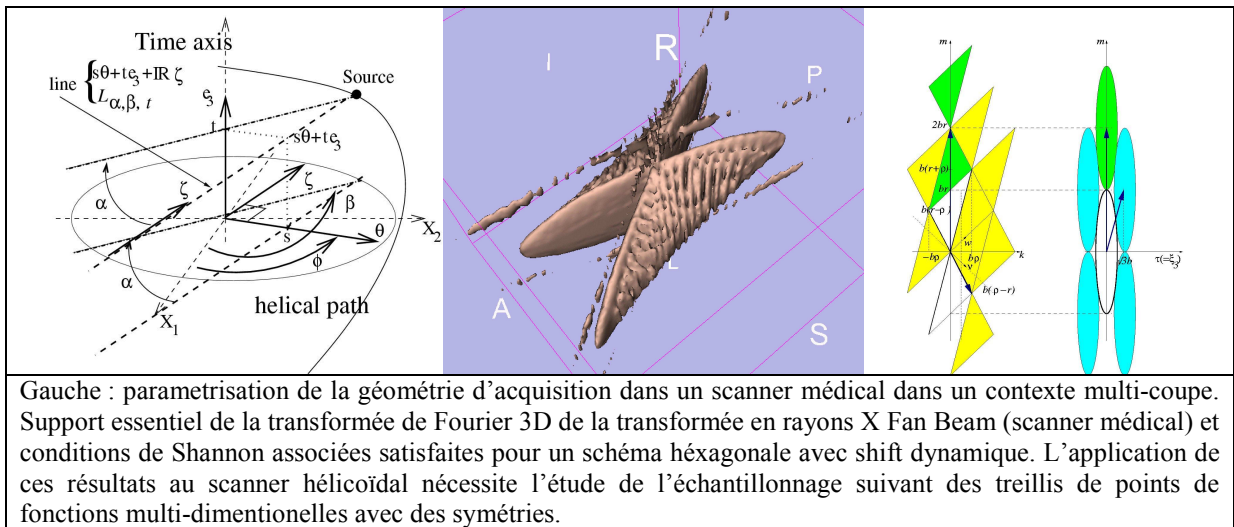
C'est la géométrie du scanner médical mono-détecteur dans un contexte multi-coupe. Dans ce contexte on mesure la transformée en rayons X Fan Beam :

$$\mathcal{D}f(\beta, \alpha, t) = \int_{L_{\beta, \alpha, t}} f(x) dx$$

où $L_{\beta, \alpha, t}$ est la ligne joignant la source en position angulaire b avec le détecteur en position a à le long de l'axe du scanner en position t (voir l'image ci-dessous). Nous avons démontré que le support essentiel de la transformée de Fourier de $\mathcal{D}f(\beta, \alpha, t)$ d'une fonction f essentiellement b -bande limitée ($b > 0$, signifie que la transformée de Fourier de f est essentiellement nulle pour des fréquences en module supérieur à b) a pour support essentiel l'ensemble :

$$K_{\mathcal{D}} = \{(k, m, \tau) \in \mathbb{Z} \times 2\mathbb{Z} \times \mathbb{R}; \\ |k - m|^2 + r^2 \tau^2 < r^2 b^2, |k|r < |k - m|\rho\}$$

Ceci constitue un résultat fondamental de l'échantillonnage en tomographie fan-beam multi-coupe. Nous avons proposé des schémas d'acquisition plus performant que les schémas standards, satisfaisant les conditions de Shannon associées à $K_{\mathcal{D}}$. Ce résultat ouvre de plus des perspectives pour l'échantillonnage en tomographie hélicoïdale (voir les travaux [[Natterer94](#), [LaRiviere:02](#), [Faridani:02](#), [Faridani03a](#)])



Echantillonnage en géométrie hélicoïdale 3D parallèle.

Dans ce contexte, nous cherchons à échantillonner la transformée en rayons-X parallèles 3D sous la contrainte hélicoïdale :

$$\mathcal{P}f(\phi, s, t) = \int_{\mathbb{R}} f(s\theta(\phi) + u\zeta(\phi) + te_3) du$$

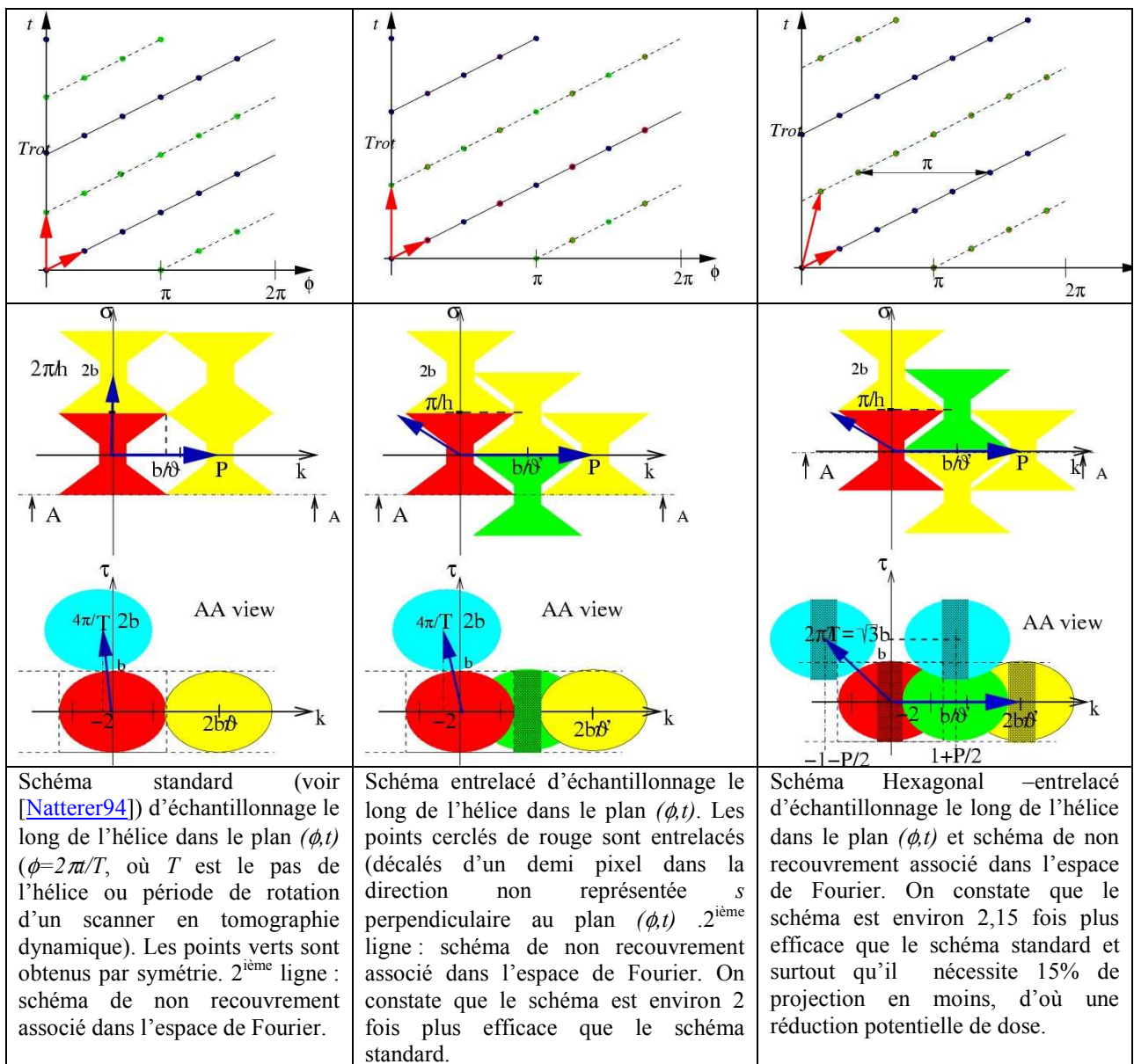
où $\zeta(\phi) = (\sin \phi, \cos \phi, 0)^t$, $\theta(\phi) = (\cos \phi, \sin \phi, 0)^t$, $\phi \in [0; 2\pi[$, $(s, t) \in \mathbb{R}^2$. La contrainte hélicoïdale est simplement : $\phi = 2\pi/T$, où T est le pas de l'hélice ou période de rotation d'un scanner en tomographie

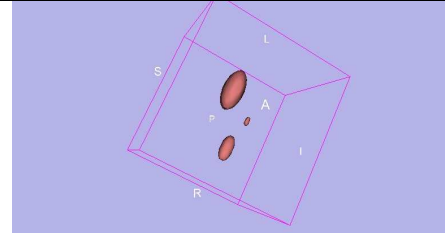
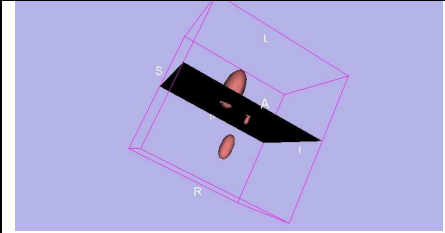
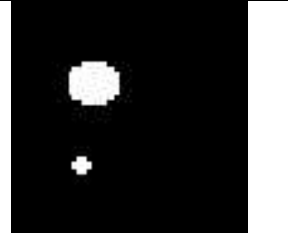
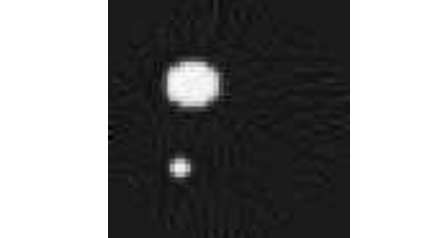
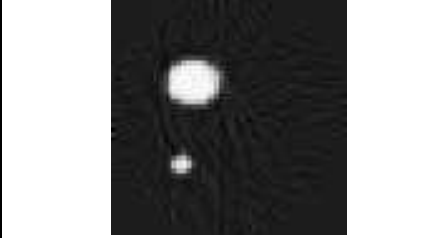
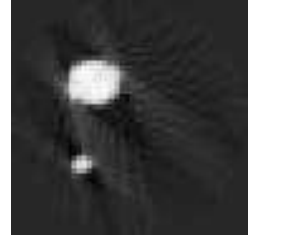
dynamique. C'est essentiellement la géométrie d'acquisition en rayonnement synchrotron (distance source objet mesuré de 150m pour un diamètre d'observation inférieur à 20cm) lorsque la trajectoire de l'objet mesuré est hélicoïdale. Les conditions d'échantillonnage de Pf sont connues [desbat97c] (voir [Natterer86] pour une introduction au sujet). Nous avons montrés que la meilleure efficacité de l'échantillonnage de Pf (obtenue avec un échantillonnage hexagonal entrelacé) pouvait être obtenue avec le fameux Quater Detector Offset (décalage d'un quart de pixel de la ligne de détecteur) avec un choix judicieux du pas de l'hélice T du nombre de projection par tour et de la distance inter-détecteur. Pour cela il faut échantillonner Pf suivant les points $W_{helSHI} k$, $k=(k_1, k_2, k_3)$ parcourant Z^3 , avec

$$W_{helSHI} = \begin{bmatrix} \frac{4\pi}{P} & 0 & 0 \\ 0 & 2h & 0 \\ \frac{T_{rot}}{P} & 0 & T_{rot}/2 \end{bmatrix}$$

avec le pas sur le détecteur $h=\pi b$, le nombre de projections par tour P légèrement supérieur à $2b$ et

$$T_{rot} = \frac{2\pi}{\sqrt{3}b}$$



		
Objet 3D à reconstruire	Coupe visualisée	Coupe à reconstruire
		
solS162	solHI81	solS126
<p>solS162 : reconstruction dans une géométrie hélicoïdale parallèle standard de 162 projections par tour sur 25 tours et 50 mesures par projection, soit 202500 données.</p> <p>solHI81 : reconstruction dans une géométrie hélicoïdale parallèle Hexagonale entrelacée permettant d'atteindre la même résolution de 81 projections par tour sur 44 tours et 25 mesure par projection, soit 89100 données. C'est le schéma le plus efficace (et le meilleur parmi les trois).</p> <p>solS126 : reconstruction dans une géométrie hélicoïdale parallèle standard de 128 projections par tour sur 20 tours et 40 mesures par projection, soit 100800 données, c'est-à-dire plus de données que dans HI81. Clairement, l'image est moins bonne ce qui est conforme à la théorie.</p>		

Perspectives de l'échantillonnage hélicoïdal conique 3D

De très récents résultats (dus à F. Noo) dans le contexte de la tomographie cardiaque hélicoïdale avec tilt indiquent que cette géométrie n'est pas fondamentalement différente de la géométrie hélicoïdale classique. Bien entendu les conditions d'échantillonnages que nous avons obtenues doivent se généraliser simplement à cette géométrie. Mais surtout, ces travaux permettent peut-être d'aborder la question des conditions d'échantillonnage en tomographie hélicoïdale multi-ligne. Enfin, l'étude de l'échantillonnage des fonctions avec symétries permettrait d'exploiter efficacement les symétries de la transformée en rayons X.

Les résultats sur l'échantillonnage ont un lien clair avec le calcul intensif. Réduire le nombre de points de mesures tout en conservant la résolution de la reconstruction permet de diminuer les temps de calcul. Comme nous l'avons vu dans la partie sur [l'algorithmie rapide](#), un couplage avec le calcul distribué permet d'atteindre des gains en performance utiles à l'imagerie interventionnelle.

3.1.1.6 Extraction automatique de formes statistiques – GRID computing

Le travail de DEA (2003) de Pedro Patron sur l'initialisation automatique de la position d'un modèle de vertèbre dans un volume scanner a permis de progresser vers l'extraction automatique de forme dans des bases de données de scanner médical. Nous poursuivons ce travail dans la direction de l'identification des formes et l'intégration des travaux récents sur les statistiques de formes et de déformation [[Charpiat03](#)] avec le DEA de Béatrice Péronot. Ces travaux se déroulent dans le cadre du projet [RAGTIME](#) en partenariat avec le laboratoire LIRIS. Notre objectif est de constituer une approche automatique d'extraction de forme dans des bases de données scanner distribuée sur le réseau (approche GRID)

3.1.1.7 Projets associés :

- Le projet Européen MI3 (Minimally Invasive Interventional Imaging, IST-1999-12338, 2,7M€) – Janv-2000-Juin 2003, coordonné par Laurent Desbat, s'est terminé avec succès fin juillet 2003.
- Le projet ADéMo de la Région Rhône Alpes, 2000-2003, 1M€. Imagerie et robotique médicales conduites par le modèle, coordonné par Patrick Clarysse (INSA de Lyon) et Laurent Desbat, s'est terminé avec succès en juillet 2003.
- Le projet RAGTIME de la Région Rhône Alpes (Rhône Alpes Grid pour les Techniques d'Imagerie Médicale), 2003-2006, vient de débuter en juillet 2003. Il est coordonné par Serge Miguet (LIRIS, Lyon). Laurent Desbat assure la responsabilité de la contribution du laboratoire.

Références bibliographiques du projet

- Cécile Barat, Christophe Ducotet, Anne Bilgot, Laurent Desbat. Segmentation of blurred objects using wavelet transform : application to X-Ray Images. in Wavelet Applications in Industrial Processing, part of SPIE's International symposium on Photonics Technologies for Robotics, Automation and Manufacturing. 27-31 octobre 2003 - Providence RI, USA.
- L. Desbat, M. Fleute, M. Defrise, X. Liu, C. Huberson, R. Laouar, R. Martin, J.H. Guillou, and S. Lavallée. Minimally Invasive Interventional Imaging for Computer Assisted Orthopedic Surgery. In *SURGETICA'2002*, pages 288-295. Sauramps médical, 2002. *Best conference paper award*.
- L. Desbat, M. Fleute, and S. Lavallée. Statistical Atlas in CIMENT GRID. In *First European Healthgrid Conference*, pages 101-109. European Commission IST, 2003.
- L. Desbat, S. Roux, P. Grangeat, and A. Koennig. Sampling conditions of the 3D fan beam X-ray transform. In Yves Bizais, editor, *Fully 3D reconstruction in radiology and nuclear medicine*, pages Mo AM2-2 (four pages+ extended version submitted to PMB), 2003.
- T. Rodet, P. Grangeat, and L. Desbat. Multichannel Algorithm for fast 3D reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*, 47(15):2659-2671, August 2002.
- T. Rodet, L. Desbat, and P. Grangeat. Parallel algorithm based on a frequential decomposition for dynamic CT. In *IPDPS 2003*, pages 14 (complete version in CD+WWW). IEEE, 2003, to appear.
- T. Rodet, P. Grangeat, and L. Desbat. Fast 3D reconstruction algorithm based on the computation compression by prediction of zerotree wavelets. In Yves Bizais, editor, *Fully 3D reconstruction in radiology and nuclear medicine*, pages Tu PM1-3 (four pages), 2003.
- S. Roux, L. Desbat, A. Koenig, and P. Grangeat. Efficient acquisition for peridiotic dynamic CT. *IEEE trans. Nucl. Sci.*, 2003. accepted for publication.
- Roux S., Desbat L., Koenig A., Grangeat P. Exact reconstruction in 2D dynamic CT : compensation of time-dependent affine deformations, *Physics in Medicine and Biology*. Revision.
- S. Roux, L. Desbat, A. Koenig, and P. Grangeat. Efficient acquisition protocole for cardiac dynamic CT. In *IEEE MIC conference record*, 2002.
- S. Roux, L. Desbat, A. Koennig, and P. Grangeat. Exact fan-beam compensated reconstruction formula for time dependent affine transform. In Yves Bizais, editor, *Fully 3D reconstruction in radiology and nuclear medicine*, pages We AM2-3 (four pages), 2003.
- 1^{er} Prix « Calcul scientifique », Fondation Rhône-Alpes Futur – Anne BILGOT et L.Desbat. Reconstruction de surfaces en imagerie interventionnelle pour la chirurgie assistée par ordinateur. – 2003.

Thèses

RODET Thomas. Algorithmes Rapides de Reconstruction Tomographique par Compression des Calculs. Application à la Tomofluoroscopie 3D. INPG, Spécialité « Signal Image Parole », soutenue le 18 octobre 2002.

Brevets

- P. Grangeat, L. Desbat, and T. Rodet. Procédé de reconstruction d'une image à partir d'un jeu de projections par application d'une transformée en ondelettes. *Dépôt de Brevet CEA, France*, 2002.
- S. Roux, A. Koenig, P. Grangeat, and L. Desbat.
Procédé de reconstruction en tomographie avec réduction des artefacts dus aux évolutions de l'objet à reconstruire lors de l'acquisition des projections.
Dépôt de brevet CEA, France, 2003.

Indications bibliographiques

Nous fournissons quelques références bibliographiques de travaux d'autres groupes internationaux en lien avec nos projets.

- A. Averbuch, , *SIAM J. Sci. Comput.*, submitted, 2002.
- S. Basu and Y. Bresler, *IEEE IP*, 9:1760-1773, 2000.
- M. Brady, *SIAM J. Sci. Comput.*, 27(1):107-119, 1998.
- M. Brandt, *SIAM J. Appl. Math.*, 60(2):437-462, 1999
- G. Charpiat, O. Faugere, R. Keriven, Approximations of shape metrics and application to shape warping and empirical shape statistics, RR INRIA no 4820
- C.R. Crawford, K.F. King, C.J. Ritchie, and J.D. Godwin. Respiratory compensation in projection imaging using a magnification and displacement model. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15:327 -332, 1996.
- PE Danielson, *IEEE MIC*, 1997.
- L. Desbat. Echantillonnage parallèle efficace en tomographie 3D. *C.R. Acad. Sci. Paris, Série I, t. 324*, pages 1193-1199, 1997.
- A. Faridani. Sampling Theory and Parallel-Beam Tomography.
<http://www.onid.orst.edu/faridana/preprints/preprints.html>, 2002.

- A. Faridani Preferred Pitches in Multislice Spiral CT from Periodic Sampling PIMS at the University of British Columbia, Workshop on Inverse Problems and Medical Imaging 3:45-4:15, Monday, August 4, 2003. <http://www.pims.math.ca/science/2003/inverse/medical/faridani/>
- C. Hamaker, K.T. Smith, D.C. Solmon, and S.L. Wagner. The divergent beam x-ray transform. *Rocky Mountain J. Math.*, 10:253-283, 1980.
- A. Katsevich. Theoretically exact filtered back-projection type inversion algorithm for spiral CT. *SIAM. J. Appl. Math.*, 62:2012-26, 2002.
- H. Kudo, F. Noo, M. Defrise, and R. Clackdoyle. New super-short-scan algorithms for fan-beam and cone-beam reconstruction. In *IEEE Medical Imaging Conference 2002*, Norfolk, Virginia, USA, 2002.
- F. Natterer. *The Mathematics of Computerized Tomography*. Wiley, 1986.
- F. Natterer. Resolution and Reconstruction for a Helical CT-Scanner. http://www.math.uni-muenster.de/math/inst/num/Preprints/1997/natterer_2/, 1994.
- F. Noo, M. Defrise, R. Clackdoyle, and H. Kudo. Image reconstruction from fan-beam projections on less than a short-scan. *Phys. Med. Biol.*, 47:2525-2546, July 2002.
- C.J. Ritchie, C.R. Crawford, J.D. Godwin, and K.F. King Land Yongmin Kim. Correction of computed tomography motion artifacts using pixel-specific back-projection. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15:333-342, 1996.
- P. J. La Riviere and X. Pan. Sampling and aliasing consequences of quarter-detector offset use in helical CT. In *IEEE NSS-MIC Conference*, November 2002.

3.1.2 Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle

Les participants : Les chercheurs de l'Unité INSERM U594 et leurs collaborateurs dans le cadre du plateau technique IRM métabolique et fonctionnelle en Rhône-Alpes (coordonnateur Michel Dojat).

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 U594), a amplifié 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** : 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 est intéressante pour 1) alléger la charge de nos machines et 2) d'étudier la parallélisation des traitements en particulier pour les études de groupes. Le transfert physique des données reste cependant un point limitatif.

- **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 peuvent s'avérer très coûteux en temps de calcul. Leur mise en oeuvre nécessitera des moyens de calcul externe à l'U594.

- **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. Un démonstrateur est en cours de réalisation et sera testé au sein du consortium. Les moyens techniques ainsi que les compétences acquises de BioImage pourraient fort utilement compléter l'action *NeuroBase*.

Bibliographie

- N. Richard, M. Dojat & C. Garbay. A multi-agent framework for image interpretation : application to MRI brain scans. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2003 (under review).
- Knoblauch K and Dojat M. Transparence, constance et apparence des couleurs, *Pour la Science*. 2003;Hors Série Mai-Juin:16-19.
- Vanni S, Dojat M, Warnking J, Delon-Martin C, Segebarth C and Bullier J., Interaction of pattern onset processes in the human visual cortex, *Neuroimage*. 2003;to appear.
- Vanni S, Warnking J, Dojat M, Delon-Martin C, Segebarth C and Bullier J., fMRI assisted identification of visual evoked potential sources, *Neuroimage*. 2003;to appear.
- Warnking J, Dojat M and Segebarth C., L'IRM : Une nouvelle fenêtre sur le fonctionnement cérébral, *Bulletin de la Société Française de Physique*. 2003;138:8-14.
- Dojat M, Keravnou E and Barahona P. *Artificial Intelligence in Medicine*. 9th Conference on Artificial, Intelligence in Medicine Europe. Springer-Verlag, LNCS 2780, 2003.
- N. Richard, M. Dojat, C. Garbay. Situated Cooperative Agents: a Powerful Paradigm for MRI Brain Scans Segmentation, *Proc. of the 15th European Conference on Artificial Intelligence (ECAI 2002)*, Lyon, 21-26 juillet 2002.
- Barillot C, Amsaleg L, Aubry F, Bazin J, Benali H, Cointepas Y, Corouge I, Dameron O, Dojat M, Garbay C, Gibaud B, Gros P, Kinkingnéhun S, Malandain G, Matsumoto J, Papadopoulos D, Péligrini M, Richard N and Simon E. Neurobase: Management of distributed knowledge and data bases in neuroimaging, *HBM*. 2003;Neuroimage, 19:726.
- Corouge I, Dojat M and Barillot C. Probabilistic atlas of visual areas using statistical shape modeling of unfolded retinotopic maps, *HBM*. 2003;Neuroimage, 19:813.

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).

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil se manifeste par le collapsus périodique des voies aériennes supérieures au cours de la respiration nocturne [1]. Selon certaines estimations, entre 2 % et 4 % de la

population serait atteinte par ce syndrome [2]. Les conséquences neuropsychologiques (sommolence diurne) et cardiovasculaires (hypertension) des apnées sont maintenant clairement admises [1].

But du travail de thèse de Fanz Chouly

Le but est de construire un modèle physique du couplage fluide/structure opérant dans les voies aériennes supérieures et conduisant à leur collapsus partiel (hypopnée) ou total (apnée). Ce modèle pourra servir dans un but de planification chirurgicale. Une première étape consiste à reproduire le phénomène en laboratoire, sur une maquette in-vitro [8] (figure 1), et à réaliser un modèle numérique de cette maquette. Les résultats des simulations pourront être comparés avec des mesures effectuées sur celle-ci.

Description des modèles pour l'étude du SAOS

Les modèles reposent sur un algorithme itératif de couplage fluide/structure. A chaque itération, la géométrie de la structure détermine les conditions limites pour les calculs concernant le fluide, qui sont alors effectués. Ceux-ci permettent de connaître la pression exercée sur les parois de la structure, et de les déformer en conséquence, induisant une nouvelle géométrie. La structure, représentant le cylindre en latex rempli d'eau de la maquette figure 1, est un modèle éléments finis, composé d'éléments hexaédriques, qui se déforme selon un schéma élastique linéaire classique (hypothèse des petites déformations, loi de Hooke). Deux algorithmes différents se chargent des calculs propres au fluide : ils permettent de connaître la pression exercée par le fluide en tout point du modèle éléments finis. A partir de cette pression sont calculés les forces s'exerçant sur chaque élément, puis sur chaque noeud par interpolation.

Le premier algorithme fluide est basé sur l'équation de Bernoulli [3] et l'existence d'un point de séparation, au-delà duquel la pression est considérée comme nulle : une formule analytique permet une obtention directe de la pression à partir de la géométrie [4]. Le deuxième algorithme, conçu par P.Y. Lagrée [5] est une résolution numérique des équations RNS/P (basée sur la théorie des couche-limites [6]). Ces deux algorithmes sont bidimensionnels : ils permettent d'obtenir une courbe de pression en fonction de l'abscisse. Le modèle de structure est soit bidimensionnel (figure 2, gris foncé), soit tridimensionnel (figure 3), auquel cas le couplage avec le fluide s'effectue "par tranches". L'eau à l'intérieur du cylindre est modélisée par l'application d'une pression constante uniforme sur les éléments concernés.

Quelques premiers résultats obtenus

L'application d'une différence de pression au modèle permet de mesurer l'impact d'une circulation fluide sur le cylindre : une pression négative au niveau de la constriction (endroit où la section transversale est la plus petite) entraîne une déformation : l'aire de la section d'écoulement diminue (figure 2, gris clair, pour le modèle 2D, figure 3 pour le modèle 3D). Par ailleurs, ce phénomène entraîne une limitation du débit, visible sur les courbes représentant le débit en fonction de la différence de pression appliquée au modèle (figures 4 et 5). Ces deux observations sont en accord avec des observations qualitatives effectuées sur la maquette, et de plus, sont caractéristiques du phénomène d'hypopnée [8].

On constate par ailleurs une grande importance des conditions limites : le passage bidimensionnel vers tridimensionnel, accompagné d'un changement de ces conditions, induit des différences qualitatives importantes pour la déformation de la structure (quasi-absence de déformation latérale en tridimensionnel, figures 2 et 4).

Conclusion

Ces travaux ont pour intérêt de nous encourager dans nos choix d'hypothèses et d'outils de modélisation. Néanmoins, des améliorations sur la physique du modèle doivent être apportées afin de pouvoir effectuer des comparaisons quantitatives avec des mesures effectuées sur la maquette in-vitro, ainsi que pour parvenir à simuler une apnée complète. De plus, un modèle plus réaliste devra nécessairement être construit sur la base d'une géométrie réelle de voies aériennes supérieures humaines, à partir de radiographies ou de coupes tomodensitométriques.

Note 1 : à propos des unités sur les axes des figures : les valeurs sont indiquées en mètres sur la figure 2, et en millimètres sur les figure 3 et 4. Sur la figure 6, les pressions en MPa sont indiquées sur l'axe des abscisses, et le débit en l/min est indiqué sur l'axe des ordonnées

Note 2 : sur les figures 5 et 6, la courbe du haut est celle obtenue pour un modèle rigide et celle du bas pour un modèle déformable.

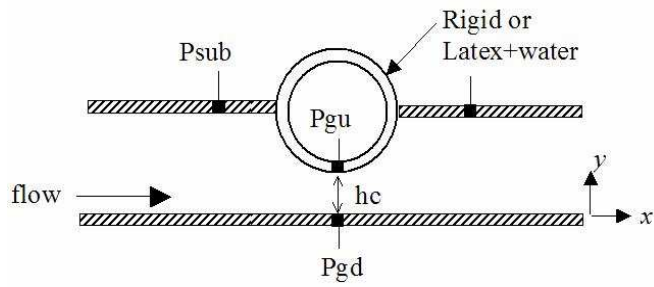


Fig.1 : schéma de la maquette in vitro

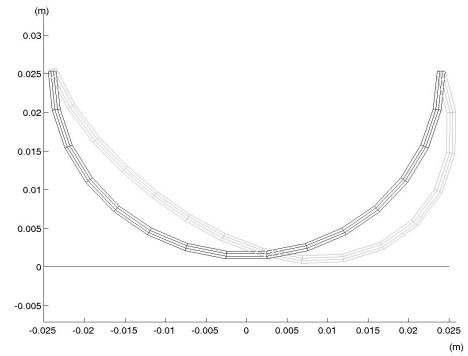


Fig.2 : modèle 2D

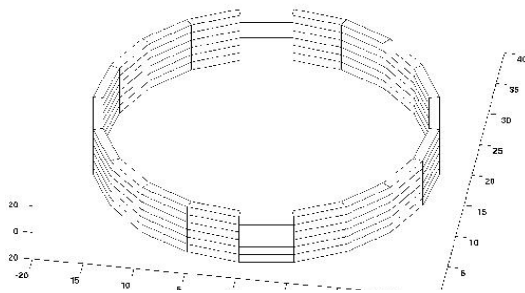


Fig. 3 : modèle 3D au repos

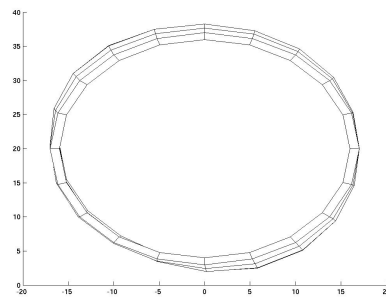


Fig. 4 : modèle 3D déformé

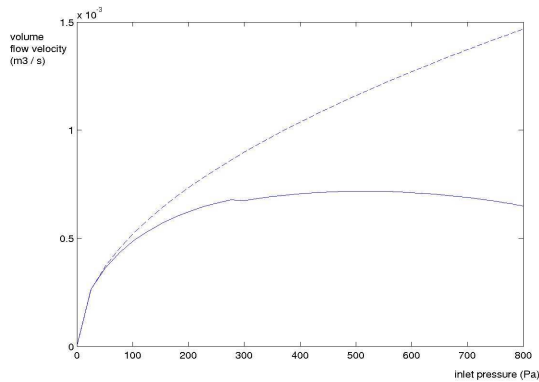


Fig. 5 : limitation de débit, modèle 2D

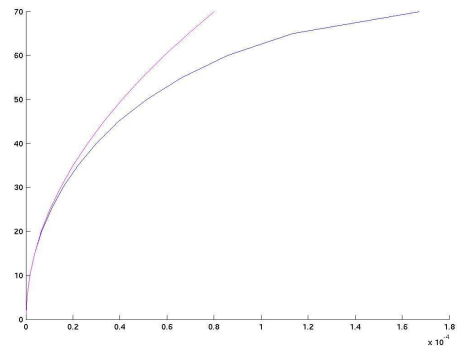


Fig. 6 : limitation de débit, modèle 3D

- [1] A. Malhotra and D.P. White. Obstructive Sleep Apnoea. *The Lancet*, 360:237-245, July 2002.
- [2] T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, and S. Badr. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *The New England Journal Of Medicine*, 328(17):1230-1235, April 1993.
- [3] S. Candel. *Mécanique des fluides - Cours*. Editions Dunod, 1995.
- [4] Y. Payan, M. Chabanas, C. Vilain, X. Pelorson, P. Levy, V. Luboz, and P. Perrier. Biomechanical models to simulate consequences of maxillofacial surgery. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences - CRAS (serie III)*, 2001.
- [5] P.Y. Lagrée and S. Lorthois. The RNS/Prandtl equations and their link with other asymptotic descriptions : application to the wall shear stress scaling in a constricted pipe. *The Unknown Journal of Pierre-Yves Lagrée*, 0(0):0-3000, 2002.
- [6] H. Schlichting. *Boundary-Layer Theory*. McGraw-Hill Publishing Company, 1979.
- [7] G.A. Gould, K.F. Whyte, G.B. Rhind, M.A.A. Airlie, J.R. Catterall, C.M. Shapiro, and N.J. Douglas. The Sleep Hypopnea Syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 137:895-898, 1988.

[8] A. Van Hirtum, X. Pelorson, P.Y. Lagrée, and A. Hirschberg. In-vitro study of pharyngeal fluid flow in obstructive sleep apnea. *Journal of Fluid And Structure*, 2004. to be published.

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 MENSr, 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).

Si plusieurs groupes de recherche se sont déjà penchés sur la planification des ostéotomies des bases osseuses, peu de travaux ont fourni des résultats satisfaisant quant à la prédiction des conséquences esthétiques de ces repositionnements osseux. En effet, l'esthétique du visage après opération, source d'attentions du chirurgien mais aussi d'inquiétudes du patient, est extrêmement complexe à prédire, essentiellement parce que les structures mises en jeu, *i.e.* les tissus mous peauciers, ont un comportement mécanique difficile à prédire et donc à modéliser.

C'est afin d'avancer sur la prédiction des déformations des visages des patients après opération, mais aussi sur les conséquences fonctionnelles du geste chirurgical, *i.e.* en termes de mimiques faciales ou de production de parole, que nous avons développé dans le cadre de ce projet un modèle biomécanique 3D des tissus mous peauciers, intégrant le derme, l'hypoderme (fixé sur les structures osseuses sous-jacentes), ainsi que les principales fibres musculaires [1]. Ce modèle biomécanique, basé sur un maillage de type Éléments Finis avec des propriétés mécaniques calquées sur des mesures rhéologiques de tissus peauciers, est appelé « modèle générique » ou « atlas » (figures 1.a).

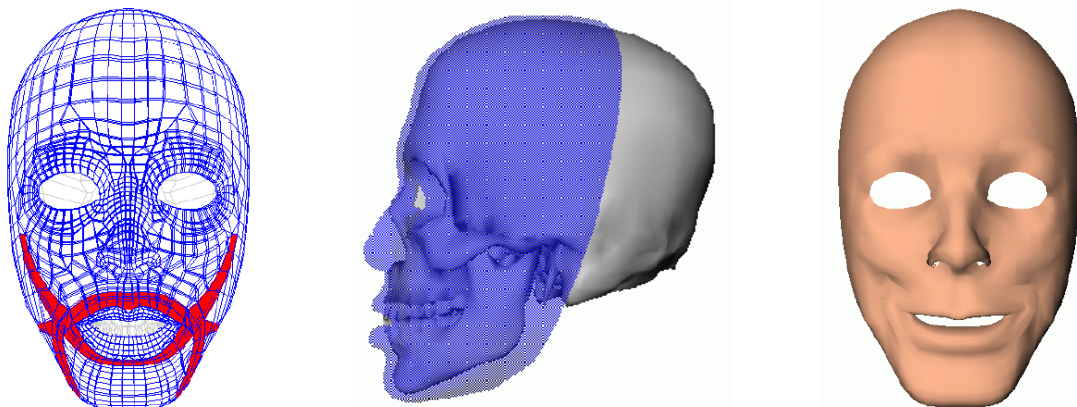


Figure 1a : Modèle biomécanique générique : derme et hypoderme fixés au crâne (centre), course (gauche) et action (droite) des fibres musculaires.

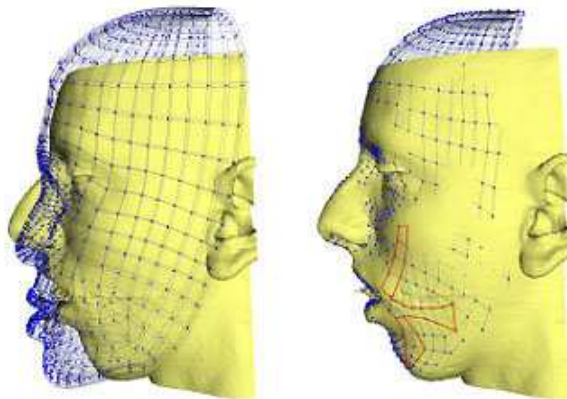


Figure 1b : Conformation du modèle générique vers la morphologie du patient.
Gauche : modèle générique (bleu) et reconstruction 3D de la géométrie patient (jaune).
Droite : résultat de la conformation. Le nouveau maillage patient garde une topologie identique à celle du modèle générique.

Ensuite, des algorithmes de conformation (matching élastique [2]) sont utilisés pour adapter ce modèle générique aux différentes morphologies des patients [3], générant ainsi automatiquement un modèle biomécanique pour chaque nouveau patient (figure 1b). Six modèles de patients ont ainsi été générés dans le cadre de ce projet, et seront utilisés dans les mois à venir pour simuler les conséquences des repositionnements des bases osseuses prescrits par le chirurgien.

Une fois le modèle de patient généré, il est possible de simuler un geste chirurgical et d'évaluer son effet sur la morphologie du patient.

La procédure chirurgicale envisagée est d'abord réalisée de façon virtuelle sur une reconstruction surfacique tridimensionnelle du squelette du patient. Après avoir interactivement défini les traits d'ostéotomies (i.e. de découpes osseuses), le clinicien détermine les déplacements à appliquer à chacun des segments osseux : maxillaire supérieur et/ou mandibule et/ou menton (figure 2). Pour évaluer le résultat morphologique du geste simulé, les repositionnements osseux sont traduits sous forme de conditions aux limites aux nœuds du modèle biomécanique du patient. Un déplacement imposé est appliqué à chaque nœud de la face interne du maillage : les nœuds solidaires des segments d'ostéotomie sont déplacés selon le planning simulé, alors que ceux correspondants à des régions non modifiées par la chirurgie sont bloqués dans leur position initiale. Le modèle élément fini permet ensuite d'évaluer les déformations de l'ensemble du modèle en réponse aux repositionnements des bases osseuses (figure 3a). Le logiciel Ansys® est utilisé pour résoudre les équations de la mécanique des milieux continus, sous des hypothèses de petites déformations et d'un matériau élastique linéaire [4].

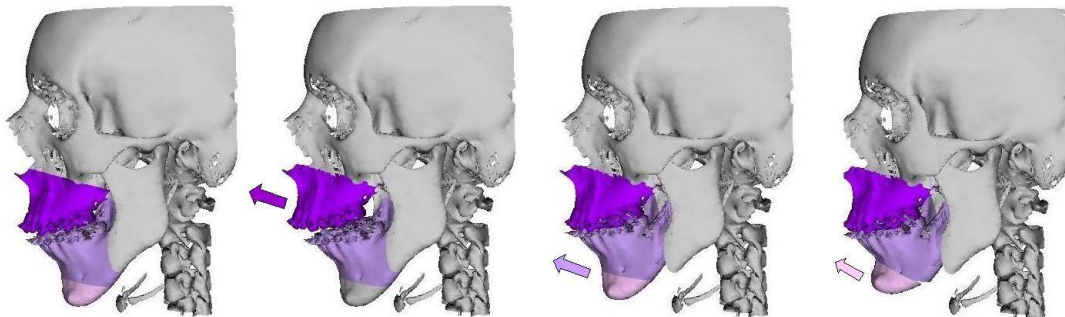


Figure 2 : Simulation d'une ostéotomie bimaxillaire. De gauche à droite : détermination des traits d'ostéotomies, repositionnement du maxillaire, adaptation mandibulaire, géniomplastie.

Un point crucial et extrêmement délicat est d'évaluer les simulations réalisées avec le modèle biomécanique par rapport au comportement réel de déformation des tissus. Alors que les approches existantes sont essentiellement qualitatives, nous avons proposé un protocole d'évaluation quantitative pour comparer les prédictions du modèle avec des données post-opératoires réelles (figures 3b).

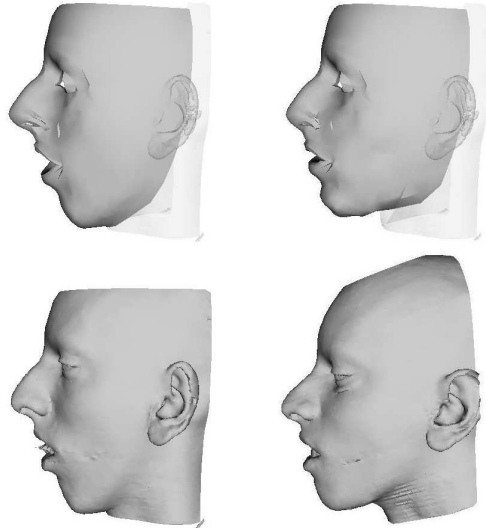


Figure 3a : Simulation du résultat morphologique. En haut, le modèle biomécanique avant et après simulation. En bas, morphologie réelle pré et post-opératoire du patient.

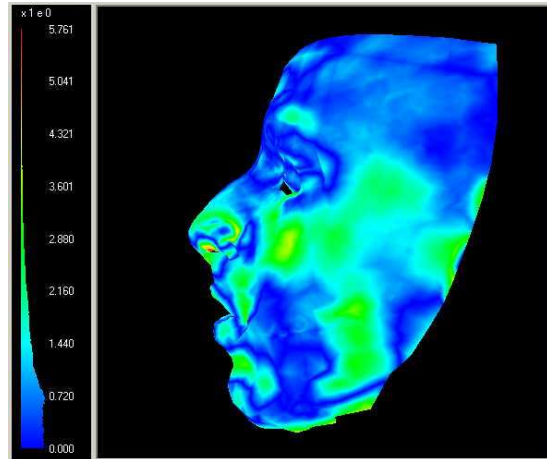


Figure 3b : Cartographie de l'erreur mesurée entre la simulation et les données post-opératoires.

Sa mise en œuvre sur des données de deux patients a montré des premiers résultats de modélisation très encourageants. Ce travail de validation, original et novateur dans le domaine, va être soumis très prochainement dans une revue internationale.

Références

1. Chabanas M., Marécaux C., Payan Y. & Boutault F. (2002). Models for Planning and Simulation in Computer Assisted Orthognatic Surgery. *Proceedings of the Fifth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Interventions - MICCAI'2002*, Lecture notes in computer science, Springer, vol. 2489, pp. 315-322.
2. Szeliski R., Lavallée S. Matching 3-D anatomical surfaces with non-rigid deformations using octree-splines. *Int. J. of Computer Vision (IJCV)*, (18)(2):171-186, 1996.
3. Couteau B., Payan Y. & Lavallée S. (2000). The Mesh-Matching algorithm: an automatic 3D mesh generator for finite element structures, *Journal of Biomechanics*, vol. 33/8, 1005-1009.
4. Chabanas M., Luboz V. & Payan Y. (2003). Patient specific Finite Element model of the face soft tissue for computer-assisted maxillofacial surgery, *Medical Image Analysis*, Vol. 7, Issue 2, pp. 131-151.

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).

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 [1]. 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 du nerf optique (exophtalmie maligne). L'origine de cette pathologie peut être traumatique, tumorale, infectieuse ou, plus couramment, dysthyroïdienne. En effet, cause d'exophtalmie bilatérale la plus fréquente, la maladie de Basedow trouve une origine dysthyroïdienne à l'orbitopathie exophtalmique. L'association de troubles ophtalmologiques et

thyroïdiens a ainsi été mise en avant, avec plus de 50 % des cas de dysthyroïdies qui présenteraient une orbitopathie. Parmi ceux-ci, l'exophtalmie semble cliniquement évidente dans 25 à 50 % des cas. Son origine semble essentiellement en rapport avec l'augmentation de volume des muscles oculomoteurs et à un moindre degré de la graisse intra-orbitaire. Une fois la situation endocrinienne contrôlée et stabilisée, la correction de l'exophtalmie ne peut être que chirurgicale.

Une des techniques chirurgicales les plus employées pour corriger une exophtalmie repose sur le principe de la décompression orbitaire [2], [3], 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 proches du cerveau, l'effondrement des parois internes et inférieures est souvent préconisé (figure 1.a).

Si le chirurgien sait aujourd'hui définir l'objectif chirurgical, ici la localisation approximative de l'effondrement de la paroi et le recul souhaité du globe oculaire, il se heurte à deux difficultés : (1) la voie d'abord transpalpébrale (sous-ciliaire ou trans-conjonctivale) qui minimise le risque oculomoteur, offre une vision directe réduite et rend délicate l'appréciation exacte de la position des instruments ainsi que l'importance réelle du geste effectué ; (2) le chirurgien ne dispose d'aucun moyen quantitatif pour estimer à l'avance, au cours de son planning, la localisation idéale et la taille optimale de la zone à effondrer ainsi que le volume de graisse orbitaire à évacuer pour obtenir le recul souhaité du globe oculaire. Si la première limitation peut être levée par l'utilisation d'outils de navigation per-opératoire, la seconde nécessite l'élaboration d'un modèle de l'effondrement de la paroi orbitaire, suffisamment réaliste pour pouvoir assister de manière effective le planning chirurgical.

C'est dans ce contexte que notre équipe de recherche a travaillé au développement d'un outil de modélisation biomécanique de l'orbite osseuse et de son contenu déformable, utilisé pour l'aide au planning de la chirurgie des exophtalmies, avec comme double objectif : (1) la mise en place d'outils de mesure quantitative des volumes intra-orbitaire (muscles oculomoteurs et graisse intra-orbitaire essentiellement) et (2) l'exploitation du modèle pour tenter de prédire par simulation les conséquences de l'effondrement d'une paroi sur le recul du globe.

Un examen TDM étant systématiquement prescrit pour ce type de pathologies, la reconstruction de la géométrie orbitaire 3D est obtenue par segmentation des différentes structures constituantes de l'orbite, mesurées sur chacune des coupes de l'examen scanner (fig. 1.b, 1.c). A partir du volume 3D reconstruit, une modélisation biomécanique par Éléments Finis peut alors être définie, avec, dans le cas des tissus mous de l'orbite, un modèle de type « poro-élastique », afin de prendre en compte la structure visco-élastique des graisses intra-orbitaires.

La modélisation du geste d'ostéotomie sur une des parois de l'orbite est réalisée en fixant des conditions aux limites particulières pour les éléments du maillage situés dans la région du trou d'ostéotomie (aucun contact avec les parois osseuses dans cette région). Ces éléments sont ainsi susceptibles de s'échapper à travers l'ouverture réalisée par le chirurgien, en réponse à la pression qui est exercée sur les tissus intra-orbitaires, par l'intermédiaire du globe oculaire (figure 1.d). Les figures 1.e présentent les résultats des simulations pour un patient donné, avec quatre conditions aux limites différentes pour les régions concernées par l'ostéotomie, et donc avec un planning simulé pour quatre trous différents : deux tailles (1.4cm² et 2.9cm².) et deux localisations (en avant et en arrière de la région du sinus ethmoïdal) possibles pour le trou d'ostéotomie. Notons que ces quatre possibilités de planning ont été définies par notre partenaire clinicien, le Pr Boutault, et correspondent donc à des gestes chirurgicaux tout à fait réalistes. De plus, le logiciel éléments finis MarcTM a été installé sur la grappe de PC disponible à Grenoble et utilisé pour résoudre numériquement le problème.

Les résultats de ces simulations sont intéressants à analyser (cf. [4-5] pour une revue plus détaillée). En effet, ils mettent tout d'abord en évidence les limites d'une ostéotomie trop réduite : pour un trou d'une taille de l'ordre de 1.4cm², le recul du globe ne pourra excéder 3mm, avec des niveaux de surpression de l'ordre de ce qui est mesuré classiquement. Ensuite, et de façon encore plus intéressante, ces résultats montrent une certaine hétérogénéité dans l'efficacité du geste d'ostéotomie selon la localisation du trou d'ostéotomie. Ainsi, avec une taille de trou similaire (2.9cm²), les ostéotomies des zones avant et arrière du sinus ethmoïdal diffèrent de plus de 10% dans leur efficacité à faire reculer le globe oculaire : pour une même surpression exercée par le globe oculaire, un recul de 5mm est observé avec le trou avant, contre 4,4mm pour le trou situé plus en arrière.

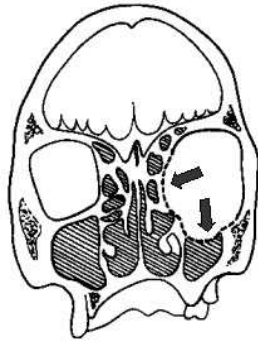


Figure 1.a : Décompression orbitaire



Figure 1.b : Segmentation des images scanner

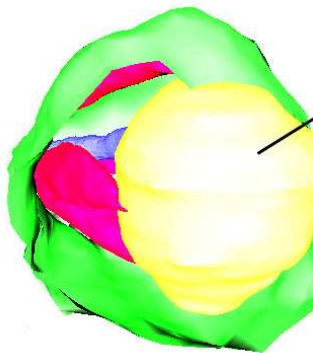


Figure 1.c : Reconstruction des géométries 3D

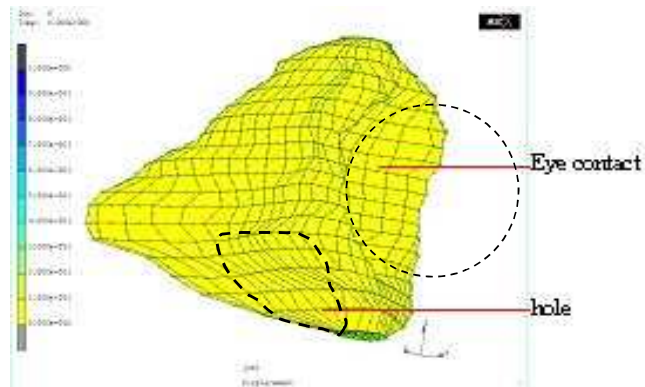


Figure 1.d : Maillage éléments finis et conditions aux limites

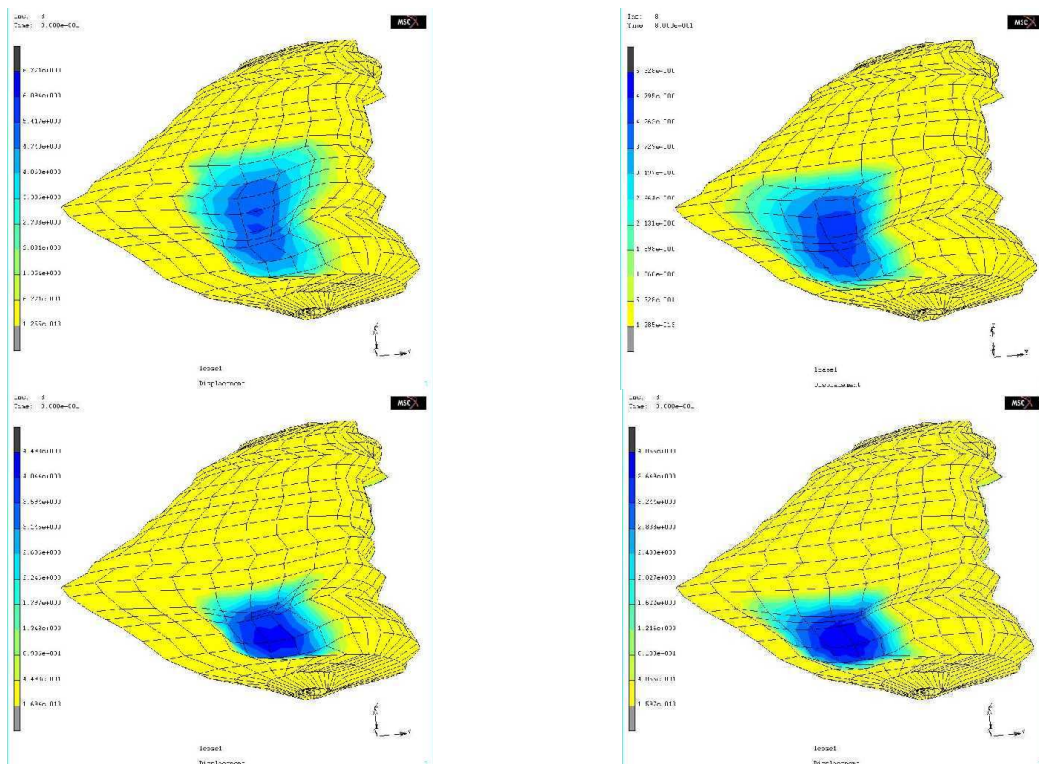


Figure 1.e : Simulation du geste de décompression des orbites, avec deux tailles (haut/bas) et deux localisations (gauche/droite) possibles pour les ostéotomies.

Enfin, pour évaluer l'éventuelle hétérogénéité inter-patient, quatre modèles biomécaniques ont été construits à partir des examens scanner de quatre patients différents. Pour chacun de ces patients, un même trou a été introduit dans le modèle (même taille et même localisation), et des simulations du geste de décompression ont

été réalisées. Là encore, des différences de l'ordre de 25% ont été observées d'un patient à l'autre, dans les reculs simulés du globe oculaire [4-5]. Ces résultats doivent bien sûr être validés par des données cliniques de cas réels. Ce constitue une des étapes prochaines de ce projet.

Références :

1. Saraux H., Biaïas B., Rossazza C. *Ophthalmologie*. Ed. Mason. Chap. 22 Pathologie de l'orbite, pp. 341-353, 1987.
2. Sagar M.A., Bullivant D., Mallinson G.D., Hunter P.J., Hunter I.W. A virtual environment and model of the eye for surgical simulation. *Supercomputing '94 Special Issue* vol. 2, Numb. 7. 1994.
3. Stanley R.J., McCaffrey T.V., Offord K.P., DeSanto L.W. Superior and transantral orbital decompression procedures. Effects on increased intraorbital pressure and orbital dynamics. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 115, pp. 369-373, 1989.
4. Luboz V., Pedrono A., Ambard D., Boutault F., Payan Y. & Swider P. (to appear). Prediction of tissue decompression in orbital surgery, *Clinical Biomechanics*.
5. Luboz V., Pedrono A., Boutault F., Swider P. & Payan Y. (2002). Simulation of the Exophthalmia Reduction using a Finite Element Model of the Orbital Soft Tissues. *Proceedings of the Fifth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Interventions - MICCAI'2002*, Lecture notes in computer science, Springer, vol. 2489, pp. 323-330.

3.2.2 Modélisation de phénomènes physiques et biologiques

Biomécanique des interactions cellules-matrice extracellulaire : instabilités dynamiques et morphogenèse des réseaux capillaires 2D, 3D générés par le couplage migration-traction cellulaire

Nom: Patrick NAMY

Statut: doctorant 3^{ème} année

Directeur de thèse: Philippe TRACQUI

Contexte

La formation de structures capillaires à partir de vaisseaux sanguins pré-existant, l'angiogenèse, joue un rôle central dans de nombreux processus physiopathologiques fondamentaux tels que la cicatrisation ou l'invasion tumorale. Du fait de sa complexité et de sa nature multi-factorielle, de nombreux aspects de ce processus restent à préciser. Les expériences d'angiogenèse *in vitro* ont montré l'importance de l'interaction mécanique entre les cellules endothéliales et le milieu extra-cellulaire. Nous avons donc fait l'hypothèse que ces interactions mécaniques étaient à l'origine du processus d'angiogenèse.

Sur un plan biologique, nous cherchons donc à modéliser l'angiogenèse *in vitro*. Sur un plan théorique, nous étudions l'apparition de structures spatiales organisées au-delà de points de bifurcation.

Méthodologie

- **Détermination des paramètres**

Une étude de bifurcation nous permet de déterminer les paramètres critiques expérimentaux (variation d'épaisseur du gel, traction exercée par les cellules endothéliales). Ces paramètres sont choisis en accord avec les paramètres expérimentaux rapportés dans la littérature ou lors d'expériences réalisées au sein de l'équipe.

- **Simulations numériques**

Notre modélisation se traduit par un système non linéaire d'équations aux dérivées partielles. Nous le résolvons par la méthode des éléments finis sous le logiciel FEMLAB (environnement MATLAB). Les résultats numériques sont confrontés à des résultats théorique (analyse de perturbations) pour s'assurer de l'exactitude des résultats numériques obtenus.

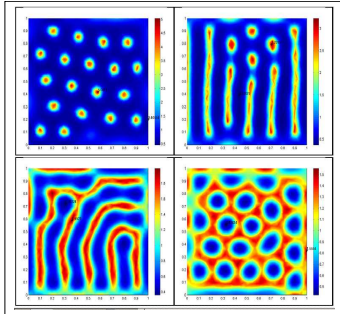
- **Utilisation de Bioimage**

En 2 dimensions, le système à résoudre comporte 6 équations aux dérivées partielles non-linéaires couplées. La résolution numérique avec FEMLAB est possible, mais nécessite beaucoup de mémoire vive et de puissance de calcul. Nous nous sommes donc servi de Bioimage pour mener nos simulations numériques.

Résultats

Avec des paramètres biologiques réalistes, nous avons réussi à simuler numériquement, en 2D, l'instabilité dynamique de l'expérience d'angiogenèse *in vitro*. Les motifs obtenus numériquement peuvent être comparés à ceux observés expérimentalement.

Influence des concentrations initiales sur la morphologie sur réseau



Nous avons, en outre, montré :

- L'importance des facteurs mécaniques. Un milieu trop rigide peut empêcher la formation de pseudo-capillaires.
- l'influence des concentrations initiales (densité de cellules déposées, densité de gel) sur le remodelage : le phénomène d'angiogenèse n'a lieu pour des valeurs de concentration de gel et de cellules bien précises. De plus, la fonctionnalité du réseau de capillaires dépend de ces valeurs (cf figure ci-dessous)
- L'influence de l'épaisseur du gel sur la formation de motif.

Perspectives

Dans un premier temps, nous allons étendre notre modèle en trois dimensions. Cette extension nécessitera encore plus de puissance de calcul et de mémoire vive. Ensuite, nous allons modéliser la matrice extra-cellulaire comme un milieu subissant de grandes transformations. Jusqu'à présent, nous avons, en effet, fait l'hypothèse simplificatrice des petites déformations. Enfin, nous considérerons le remodelage de la matrice avec des caractéristiques mécaniques dépendantes de la densité locales de biogel et nous prendrons en compte la protéolyse du biogel par les cellules endothéliales.

Publication & Conférences

Namy, P., Ohayon, J. & Tracqui, P. (2003) Critical conditions for pattern formation and *in vitro* angiogenesis driven by cellular traction fields, *J. Theor. Biol.* (accepté, sous presse)

Poster à la conférence européenne de Biophysique (Alicante, Espagne 2003)

Poster à la réunion annuel de la SMB (Society for Mathematical Biology, Dundee, Ecosse 2003). Prix du meilleur poster

3.3 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.

3.3.1 Identification des barrières génétiques

Responsable : S. Blanc-Manel (Laboratoire d'écologie Alpine, Equipe génomique des populations et biodiversité)

Participants au projet : F. Berthoud ((IR), A. Cercueil (Doctorant), O. François (Prof)

Objectif :

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

Résultats

Deux approches peuvent être distinguées pour identifier les barrières génétiques (Manel *et al.* 2003). La première consiste à identifier les groupes d'individus homogènes. Dans ce contexte, nous avons testé et comparé la potentialité des tests d'assignation (Gaudeul *et al.*) pour identifier la structure de populations de chardon bleus avec deux types de marqueurs moléculaires (microsatellites et AFLP). La deuxième approche vise à identifier directement les barrières génétiques comme des zones géographiques avec une forte variabilité génétique. Des simulations ont permis de tester le programme Genbar décrit dans le précédent rapport d'activité. Une publication sur ce programme est prévue courant 2004.

A. Cercueil a développé le programme PARENTE (Cercueil *et al.*, 2002) qui permet de trouver les liens de parenté parents-enfants à partir de l'analyse de marqueurs moléculaires. Cette approche permet d'identifier des structures familiales en relation avec certaines structures spatiales.

Au cours de ces études, la grappe de PC a été utilisée pour valider ou tester les différentes méthodes à partir de données simulées dans des situations correspondant à différents nombres de loci, tailles des populations, etc .

Perspectives

A. Cercueil développe actuellement une nouvelle approche pour identifier les barrières génétiques. Son approche est fondée sur l'estimation de la statistique de Womble à l'aide de polynômes locaux. Elle permet d'estimer localement un « rayon de structure génétique » définissant une « sphère » à l'intérieur de laquelle la structure est cohérente avec les fréquences des gènes potentiellement présents (mais pas nécessairement observés).

Ce travail fait l'objet de son travail de thèse, en codirection par et S. Manel et O. François. Ces approches sont testées à la fois sur des données réelles et sur des données simulées. La machine BioImage permet d'effectuer des tests de simulation intensifs.

Bibliographie

Cercueil A, Bellemain E and Manel S (2002) PARENTE: computer program for parentage analysis. *The Journal of Heredity*, 93: 458-459.

Gaudeul M, Till I, Barjon F. and Manel S (accepté après révision mineure, *Heredity*) Genetic diversity and differentiation in *Eryngium alpinum* (L. Apiaceae): comparison of AFLP and microsatellite markers.

Manel S, Schwartz M, Luikart G and Taberlet P. (2003) Landscape genetics : combining landscape ecology and population genetics. *Tree*, 18: 157-206

Manel S, Bellemain E, Swenson JE and François O. Assumed and inferred spatial structure of populations : the Scandinavian brown bears revisited (in press, *Molecular Ecology*).

Pritchard et al. (2000) Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*, 155, 945-959

3.3.2 Méthodes de Monte-Carlo pour l'estimation statistique en génétique des populations : Etude de la dispersion.

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. 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 ce thème concerne la mise en œuvre de méthodes de Monte-Carlo destinées à l'estimation, à l'aide de données moléculaires et spatiales, 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].

Résultats

Les résultats obtenus concernent la détermination de la structure génétique d'une population menacée *Ursus arctos* (ours brun de Scandinavie) et l'estimation dans un modèle brownien.

Nous avons réanalysé la structure spatiale de la population en nous appuyant sur des données de génotypes multilocus. Une étude précédente présupposait une subdivision de la population en quatre sous-populations [6]. En utilisant deux méthodes indépendantes (arbres NJ et affectation bayésienne), nous étudions cette population sans a priori de structure. Une subdivision en trois sous-populations a émergé de notre étude, en cohérence avec les trois groupes géographiques présents dans cette population. Ce travail est accepté pour publication dans la revue *Molecular Ecology* [7].

Le modèle brownien sur une structure coalescente à une signification biologique, soit comme une approximation d'un modèle de mutation de l'ADN (microsatellite), soit comme un modèle de la dispersion spatiale. Nous avons étudié des estimateurs du paramètre de dispersion à la fois théoriquement et par simulations intensives sur la grappe BioImage. En particulier, nous avons introduit un estimateur phylogénétique construit sur la topologie UPGMA. Connaissant cette topologie, la vraisemblance du paramètre est calculée grâce à un algorithme de programmation dynamique que nous avons introduit. Par une correction appropriée, nous obtenons un estimateur sans biais utilisant la méthode du pseudomaximum de vraisemblance. Nous avons également évalué des méthodes MCMC mais elles paraissent moins fiables que notre estimateur phylogénétique. Ce travail est accepté pour publication dans la revue *Theoretical Population Biology* [9] et une présentation partielle a été faite lors de la conférence internationale *EMGM 03* [8].

Perspectives

Nos perspectives futures concernent l'évaluation de la puissance de certains tests statistiques par des méthodes de Monte Carlo intensives. Ces tests seront destinés à la détection de parentés (éventuellement différentes des paternités et maternités) au sein d'un échantillon de gènes. Le formalisme théorique du test est actuellement en cours d'élaboration. Dans le même esprit nous évaluerons par des simulations la puissance d'un test statistique de l'hypothèse d'instabilité génomique pour un clone en expansion (hypothèse de la cancérogénèse). Le test est fondé sur un modèle paramétrique de la loi des événements mutationnels au sein du clone.

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
- [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 Ecology* 9:610-621.

Publications de travaux

- [7] Manel, S., E. Bellemain, J.E. Swenson and O. François. Assumed and inferred spatial structure of populations : the Scandinavian brown bears revisited. *Accepted dans Molecular Ecology*.
- [8] Blum M. and O., François. Brownian models on coalescent trees. *European Mathematical Genetics Meeting, Robinson College, Cambridge, EMGM 2003, 6-9 April 2003, pp 23-24.*
- [9] Blum M., C., Damerval, S., Manel and O. François. Brownian motions and coalescent structures. *Accepted dans Theoretical Population Biology*.