



Quelques méthodes et modèles pour l'étude de la morphogenèse cérébrale.

Julien Lefèvre

► To cite this version:

Julien Lefèvre. Quelques méthodes et modèles pour l'étude de la morphogenèse cérébrale.. Imagerie médicale. Aix Marseille Université, 2017. tel-01522333

HAL Id: tel-01522333

<https://amu.hal.science/tel-01522333>

Submitted on 14 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Aix-Marseille Université

Mémoire
présenté en vue de l'obtention de

L'HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

Quelques méthodes et modèles pour l'étude de la
morphogénèse cérébrale.

Julien LEFÈVRE

Soutenue le 30 Mars 2017

Le jury est constitué de

Christian BARILLOT (rapporteur)
Arnaud CACHIA
Olivier COULON
Jean-François MANGIN
Alain TROUVÉ (rapporteur)
Pierre VANDERGHEYNST (rapporteur)

*A Jacques Lefèvre (1936-2016),
Mon père.*

Table des matières

Remerciements	7
Contexte et positionnement scientifique	12
Méthodes pour l'étude de formes	21
A Equations aux dérivées partielles sur des surfaces	23
A.1 Remarques générales sur les EDP	24
A.2 Aspects numériques	26
A.3 Réaction-Diffusion	28
A.3.1 Couplage avec un processus de croissance	30
A.3.2 Intérêts et limites	31
A.4 Lissage de surface	35
A.4.1 Nouveaux modèles	36
A.4.2 Estimation de paramètres	37
A.5 Autres travaux	40
A.5.1 Flot optique	40
A.5.2 Décomposition de Helmholtz	42
A.5.3 Le modèle HIP-HOP	43
B Analyse spectrale	49
B.1 Le cadre général	50

B.2	Vers des approches plus locales	57
B.3	Clustering spectral	59
B.3.1	Aspects techniques généraux	61
B.3.2	Segmentation conjointe de maillages	62
B.3.3	Premiers résultats	66
B.4	Paramétrisation sphérique	68
Morphogénèse et variabilité cérébrale		73
C	Morphogénèse sulcale : hypothèses et modèles	75
C.1	Hypothèses biologiques	76
C.1.1	L'approche évolutionniste	76
C.1.2	Les différents mécanismes possibles	78
C.2	Intérêts fondamentaux et appliqués	82
C.2.1	Variabilité normale et pathologique	82
C.2.2	Organisation anatomo-fonctionnelle	86
C.2.3	L'exemple des lobes	88
C.3	Quelques modèles et leur validation	92
C.3.1	La morphogénèse à la Turing	93
C.3.2	La morphogénèse à rebours	95
C.3.3	La morphogénèse réaliste ?	98
D	Applications	105
D.1	Analyse Spectrale de la Gyration Corticale (SPANGY)	105
D.1.1	Approche générale	106
D.1.2	Variabilité normale chez l'adulte	109
D.1.3	Variabilité dans la microcéphalie	111
D.2	Le développement cérébral précoce	113
D.2.1	Effet de la prématurité sur le plissement	115

D.2.2	Descripteurs spatiaux	118
D.2.3	Descripteurs fréquentiels	121
Annexes		125
E	Annexes	127
E.1	Propriétés du vecteur de Fiedler	127
E.2	Indices de Koenderink	130
E.3	Une contribution en photogrammétrie	132
Perspectives		136

Remerciements

En premier lieu je remercie le jury d'avoir pu venir au complet à la soutenance et d'en avoir fait un moment scientifique et humain privilégié pour moi. Je remercie donc Christian Barillot, Alain Trouvé et Pierre Vandergheynst en tant que rapporteurs, ainsi que Jean-François Mangin, Arnaud Cachia et Olivier Coulon.

Je remercie plus particulièrement ensuite :

Jean-François Mangin qui m'a accueilli dans la "secte du pli" il y a bientôt dix ans, a donné l'impulsion initiale bienveillante et continue de jouer un rôle de mentor.

Olivier Coulon, le relai marseillais de la dite confrérie, pour son dynamisme, son énergie et sa patience.

David Germanaud, compagnon de route depuis 2009 avec lequel je compte aller encore plus loin qu'un voyage en tandem depuis un coin de table jusqu'à un programme ANR ; au delà des frontières de la Spectralie...

Jessica Dubois, pour tous ces échanges réguliers depuis la période neurospinnienne et pour cette complicité précieuse dans un cadre professionnel.

Roberto Toro, enfin, pour nos rencontres plus espacées mais toujours intenses et pour cette extraordinaire possibilité d'un changement de paradigme.

J'ai beaucoup de gratitude pour les étudiants et post-doctorants avec lesquels j'ai pu travailler :

Sheraz Khan, premier doctorant dont j'ai croisé le chemin, sur une bonne inspiration de Sylvain Baillet, notre directeur de thèse commun que j'aimerais aussi saluer ici.

Hamed Rabiei, qui a suivi une belle trajectoire de thèse, se frayant un passage élégant vers l'autonomie là où la présence de trois directeurs aurait pu présager du contraire.

Antonietta Pepe, pour sa persévérance et la confiance qu'elle m'a accordé en tant qu'encadrant de post-doc qui découvrait aussi un peu son rôle.

Enfin Guillaume Auzias dont je souhaite souligner l'obstination, le souci du détail et du travail bien fait, et nos échanges féconds.

Sans oublier ceux qui sont passés plus rapidement au cours de stages, Romain Charbit, Léo Perriguet, Victor Intwali, Jennifer Muscato, Amazir Ikhrou, Marion Le Mao.

Le projet MoDeGy, au sens large, a permis de belles rencontres scientifiques et humaines :

Nadine Girard, François Rousseau, François De Guio, Lucie Hertz-Pannier,

Frédéric Richard, Clothilde Mélot et Alexandre Gaudillière.

J'ai une pensée toute particulière pour l'équipe Image et Modèles du LSIS, qui m'a accueilli chaleureusement en 2009. Je tiens donc à remercier Jean-Marc Boï, Rémy Bulot, Djamal Merad, Marc-Emmanuel Bellemare et Pierre Drap. Sans oublier Bernard Fertil, qui à l'instar de Pierre Drap et de ses polynomes, a titillé ma curiosité mathématique et mes envies de sérendipité. Au moment de quitter prochainement le LSIS, je remercie aussi tous les membres du service administratif, en particulier Karine Mildonian, Corine Dulks et Fatima Kourourou.

Une nouvelle aventure commence à l'INT, dont je souhaite remercier le directeur Guillaume Masson pour l'accueil fait sans oublier Sylvain Takerkart, Christine Deruelle, Lionel Velly, Pascale Pomietto, la MeCA Team au grand complet et plus généralement toutes les personnes que je découvre peu à peu et qui participent d'une bonne intégration.

Pour terminer, j'aurai une pensée pour ma famille et en particulier Lucie et Marin pour leur patience quotidienne.

Contexte et positionnement scientifique

Introduction

Ce manuscrit s'inscrit sur une période qui débute avec les travaux que j'ai commencés à l'automne 2007 lors de mon post-doctorat à Neurospin et s'achève en février 2016 par la publication de l'article *On the growth and form of the cortical convolutions* dans la revue Nature Physics [Tallinen et al., 2016]. En huit ans, il y a, j'espère, une certaine cohérence dans ce parcours scientifique motivé par la compréhension de la morphogénèse cérébrale et par la recherche d'outils mathématiques ou informatiques novateurs pour appréhender ce processus. Pour autant, il n'est pas toujours facile d'évoluer entre la méthodologie pure et les applications, si fondamentales soient elles.

Ce manuscrit est traversé par cette dualité et la découpe même du plan accentue la distinction, avec deux parties qui pourraient presque être indépendantes : *Méthodes pour l'étude de formes* et *Morphogénèse et variabilité cérébrale*. La volonté sous-jacente est de proposer une autre lecture que celle qui pourrait être révélée d'un enchainement chronologique de mes publications. Je n'ai pas non plus cherché à privilégier une des deux parties, la méthode sur l'application ou l'inverse car j'ai la conviction profonde qu'elles doivent exister à part égale. Qu'il me soit permis de dire que cette conviction est aussi la mienne pour ce qui concerne plus généralement la façon dont la recherche scientifique devrait être soutenue : s'il me semble inconcevable qu'il existe une recherche uniquement guidée par des applications sociétales, une recherche qui serait totalement déconnectée du monde réel ne me paraît pas non plus viable. C'est avec cet état d'esprit que le projet ANR *MoDeGy*¹ a été mené de début 2013 jusqu'à présent et je reviendrai plus précisément sur son contenu dans la section *animation scientifique*.

Enfin, je tenais aussi à rappeler, au milieu de cette trajectoire principale, l'existence de quelques digressions, souvent le fruit de ces fameuses discussions de café qui ne sont définitivement pas une légende de la recherche. Ces digressions ont conduit tout d'abord à une interaction stimulante avec **Yanal Wazaefi** dans le cadre de sa thèse encadrée par **Bernard Fertil** (2010-2013), convertie ensuite par le projet ANR *Diamela*. Faute de temps et de place je ne détaillerai pas les réflexions menées et travaux effectivement accomplies²

1. Models and Descriptors for typical and pathological development of Gyrification.

2. Pour le lecteur curieux, on peut citer ces deux références [Wazaefi et al., 2012, Wazaefi et al., 2013]. La problématique concerne la dermatologie avec des experts qui partitionnent les grains de beauté d'un patient donné en sous-groupes. Une question était de savoir à quel point les experts sont en accord entre eux. La réflexion était posée initialement en termes combinatoires : disposant d'un ensemble de n objets, comment dénombrer l'en-

mais tiens à mentionner cette expérience parfaite de sérendipité. En revanche je détaillerai un peu plus une collaboration tout aussi imprévue avec **Pierre Drap** de l'équipe *Image et Modèles* du LSIS pour l'obtention d'une formule de distorsion radiale inverse dans un contexte de photogrammétrie.

Contexte scientifique

Même s'il se cache parfois derrière le travail méthodologique, le thème du cerveau est bien présent tout au long de ce manuscrit. Celui-ci est clairement devenu l'objet de toutes les attentions, de par des enjeux sociétaux importants relatifs aux maladies neurologiques ou psychiatriques, de par aussi une porosité croissante avec l'intelligence artificielle. Les liens avec cette dernière sont souvent bi-directionnels, avec par exemple un projet phare (et critiqué) comme le *Human Brain Project* qui vise à modéliser le fonctionnement du cerveau à partir d'une grande quantité de données pour ensuite créer des systèmes neuromorphiques utilisables au quotidien³

Cela étant dit, il convient ensuite de revenir rapidement sur terre puisque l'objet d'étude en question ici est le cerveau et ses plis, vus presque comme un paysage géologique. Certes ce paysage n'est pas statique - je m'intéresse à la dynamique de plissement du cortex au cours du développement précoce - mais la contribution en termes d'étude du fonctionnement neuronal sera très réduite, avec une esquisse de lien entre anatomie et fonction lorsqu'il s'agira de parler de lobes cérébraux. Je crois en effet qu'il est possible, dans un premier temps et au risque d'être caricatural, d'étudier assez froidement la morphologie du cerveau, presque comme s'il s'agissait d'un organe comme un autre. On suit alors une démarche générique qui s'illustre bien dans la communauté de l'imagerie médicale et plus particulièrement de l'*anatomie computationnelle*. Le cerveau est considéré comme un objet géométrique qu'on peut modéliser à partir d'IRM anatomiques et sur lequel on peut appliquer un grand nombre de techniques issues du traitement des images ou de la géométrie. Les applications visées peuvent concerner le domaine clinique avec la recherche de méthodes pour le diagnostic automatique de telles ou telles pathologies ou plus généralement le développement d'outils méthodologiques adaptés à des experts.

Pourtant le cerveau offre un peu plus qu'un terrain de jeu pour algorithmes !

semble des k parties de ces objets telles que le cardinal des k ensembles et leur intersection commune sont fixés a priori.

3. Voir par exemple <https://www.humanbrainproject.eu/fr/faq/computing>.

Si son fonctionnement reste une pierre de Rosette qui stimule la recherche en neurosciences et en sciences cognitives à différentes échelles de description, son développement est un sujet d'étude tout aussi captivant, à l'interface avec d'autres domaines de la biologie, des sciences de l'évolution ou encore de la biomécanique. Une question importante en biologie du développement est de comprendre comment la forme d'un organe ou d'un organisme se met en place à partir du programme génétique et des possibles interactions avec l'environnement. Cette question se retrouve au niveau de mes recherches, en particulier dans la modélisation du plissement cortical. Entre l'approche morphogénétique "à la Turing" proposée dans [Lefèvre and Mangin, 2010] et le plissement envisagé comme une instabilité mécanique due à la croissance [Tallinen et al., 2016], il y a deux visions qui pourraient sembler irréconciliables. D'un côté le plissement résulterait d'une information positionnelle fournie par les gènes⁴ et de l'autre le plissement serait une conséquence artefactuelle de la croissance du cerveau au cours de son développement. Le récent article [Tallinen et al., 2016] ne permet pas forcément de trancher de façon définitive mais pose de façon plus pressante la question des relations causales entre le plissement et la localisation de certaines fonctions cérébrales. En cela, on ne peut donc rester éternellement concentré sur la forme du cerveau et j'aurai l'occasion de proposer des pistes d'ouverture à plus long terme dans les perspectives. Ces pistes s'inscrivent naturellement dans le projet d'équipe pluri-disciplinaire MeCA (Méthodes en Anatomie Computationnelle) porté par Olivier Coulon.

Contributions

Animation scientifique

Je rappellerai ici des éléments factuels que l'on peut trouver par ailleurs dans mon Curriculum Vitae. Le travail présenté dans ce manuscrit provient donc d'un travail collectif, avec tout d'abord le prolongement de réflexions amorcées à Neurospin pendant mon post-doctorat dans le laboratoire de **Jean-François Mangin**. Ces travaux ont porté sur le développement de l'analyse spectrale de la gyration lors de la thèse de sciences de **David Germanaud**. Nous partageons tous deux la paternité de la méthode et de son application originelle à la variabilité du plissement cortical adulte [Germanaud et al., 2012]. En parallèle, j'ai participé à l'ANR *Brain-Morph* porté par **Olivier Coulon** et ai pu contribué sur des aspects

4. Ce que Pasko Rakic appelle *proto-map* [Rakic, 1988].

méthodologiques dans l'élaboration du modèle HIP-HOP pour la mise en correspondance de surfaces corticales [Auzias et al., 2011, Auzias et al., 2013].

En 2012, j'ai obtenu un financement de 4 ans pour une ANR JCJC intitulée *MoDeGy*⁵. Cette ANR rassemble des chercheurs de Neurospin (**François De Guio**, **Jessica Dubois**, **David Germanaud**, **Lucie Hertz-Pannier**, **Jean-François Mangin**, **Grégory Operto**), de l'institut Pasteur (**Roberto Toro**) et à Marseille de l'I2M (**Clothilde Mélot**), du CRMBM/APHM (**Nadine Girard**) et du LSIS (**Olivier Coulon** et moi-même). Cette ANR a permis l'embauche de **Guillaume Auzias** pour un an et de **Antonietta Pepe** pour deux ans. Tous les deux ont travaillé avec moi sur la quantification du plissement dans le développement cérébral précoce.

Le projet avait pour ambition de réunir des personnes au spectre large de compétences, depuis la médecine jusqu'aux mathématiques, en passant par la neuroimagerie ou les méthodes de traitement d'images, afin de proposer des descripteurs et des modèles du plissement cérébral au cours du développement cérébral précoce. Un objectif avoué - quoiqu'un peu irréaliste au moment d'écrire la proposition - était d'offrir de nouveaux outils de diagnostic précoce de malformations sévères du cerveau. A un an de la fin du projet, l'ambition initiale a plutôt bien opéré avec deux journées d'échange entre tous les participants (en février 2013 et février 2015) et des publications en nombre satisfaisant et dans des journaux ou conférences variés⁶.

Par ailleurs, nos deux dernières publications [Lefèvre et al., 2015, Tallinen et al., 2016] ont donné lieu à un traitement médiatique inattendu dans la presse française et internationale⁷.

Ces travaux et leur accueil nous encouragent à une meilleure visibilité dans la communauté de neurosciences. Avec **David Germanaud** et **Jessica Dubois**, nous avons déposé une proposition de symposium au 10ème forum de neurosciences à Copenhague sur le développement précoce du cortex cérébral humain non retenue mais resoumise pour le congrès NeuroFrance. Par ailleurs j'ai aussi contribué à l'organisation du Workshop sur le développement normal et anormal à l'INT avec **Olivier Coulon** et **Christine Deruelle**.

5. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Project=ANR-12-JS03-0001>
<https://sites.google.com/site/anrmodegy/project-updates>.

6. 2 chapitres de livres, 4 articles de journaux et 7 dans des conférences internationales avec comité de lecture. Aux deux bouts du spectre *Cerebral Cortex* pour les applications et la conférence *Geometric Science of Information* pour les aspects plus fondamentaux.

7. Voir par exemple le site rue89 pour le premier article ou encore Science et Vie ou la BBC pour le second.

Enfin, sur un plan plus académique, je co-encadre actuellement la thèse de doctorat de **Hamed Rabiei** avec **Olivier Coulon** et **Frédéric Richard**, dans le cadre d'un projet soutenu par le LabEx *Archimède* qui regroupe mathématiques et informatique sur Aix-Marseille. La thèse de Hamed concerne des représentations de formes à l'aide de méthodes spectrales, comme la transformée de Fourier à fenêtre sur des graphes, avec des applications à l'étude du plissement cortical. J'ai auparavant travaillé en étroite collaboration avec **Sheraz Khan** dans le cadre de sa thèse de mathématiques de l'Ecole Polytechnique, encadrée par **Sylvain Baillet** et **Habib Ammari**, pour la soutenance de laquelle j'ai été invité dans le jury.

Organisation du manuscrit

Le manuscrit s'articulera essentiellement autour de deux parties bien séparées *Méthodes pour l'étude de formes* et *Morphogénèse et variabilité cérébrale*. La distinction, parfois artificielle, pourra rendre la lecture non aisée, aussi j'ai souhaité mettre le plus de liens possibles entre les différentes parties et sections et proposer un plan général (voir Fig. 1) pour se repérer⁸.

La première partie est relative à des approches mathématiques et informatiques que l'on rencontre souvent dans le domaine de l'imagerie médicale et de la modélisation.

Une première section concerne l'utilisation d'équations aux dérivées partielles (EDP) définies sur des surfaces, dans un contexte de simulation numérique. Je présente essentiellement deux modèles. Le premier [Lefèvre and Mangin, 2010] est basé sur un système d'équations de réaction-diffusion dans l'esprit de ce que Alan Turing avait proposé dans [Turing, 1952] avec l'originalité d'introduire une rétroaction entre les morphogènes et le domaine sur lesquels ceux-ci évoluent. Le second modèle [Lefevre et al., 2013] correspond à une équation de lissage adaptée avec la présence d'un paramètre qui peut être "appris" sur des données réelles.

La seconde section correspond au cadre général de l'analyse spectrale sur des variétés riemanniennes ou plus simplement sur des surfaces, compte tenu des applications ultérieures. Il s'agit d'un travail de longue haleine initié en 2009 et qui a donné lieu à une publication spécifique sur l'analyse spectrale de la gyration corticale [Germanaud et al., 2012]⁹. Je présente aussi les extensions récentes de ce travail à travers des approches plus locales comme celles proposées dans la thèse de Hamed Rabiei avec l'utilisation

8. Inspiré en cela du manuscrit d'HDR de François Rousseau [Rousseau, 2014].

9. Initialement nommée ASpeGyc puis finalement adaptée en SpAnGy.

de la transformée de Fourier à fenêtre sur des graphes [Rabiei et al., 2015]. Enfin je termine par une utilisation de l'analyse spectrale dans le cadre du clustering spectral [Lefevre et al., 2014, Pepe et al., 2015] et une méthode de paramétrisation sphérique qui repose sur une conjecture géométrique [Lefèvre and Auzias, 2015].

La seconde partie est entièrement dévolue au plissement cortical, envisagé à travers différentes sources de variabilité comme celle résultant des gènes, du développement ou encore de la phylogénie. Loin d'être une malédiction, cette variabilité nous renseigne sur un certain nombre de phénomènes biologiques passionnants. Je discute donc des hypothèses relatives au phénomène de plissement avant de montrer son intérêt, par exemple dans un contexte clinique ou dans les liens entre forme et fonction, avec une recherche personnelle sur la délimitation des lobes cérébraux de façon *non supervisée* [Lefevre et al., 2014, Pepe et al., 2015]. Je reviens ensuite sur deux approches présentées dans la première partie [Lefèvre and Mangin, 2010, Lefevre et al., 2013] ainsi que sur la récente étude [Tallinen et al., 2016] pour insister sur une démarche générale de validation de modèles.

Je termine enfin par des applications des différents outils méthodologiques. Tout d'abord je montre en quoi l'analyse spectrale de la gyration permet d'envisager la variabilité normale et pathologique du plissement [Germanaud et al., 2012, Germanaud et al., 2014]. Puis je m'intéresse à différentes descriptions du développement cérébral précoce, à une échelle globale entre un groupe de fœtus et un groupe de nouveaux nés prématurés [Lefèvre et al., 2015], à une échelle plus locale [Lefèvre et al., 2009, Auzias et al., 2015b] ou encore à une échelle fréquentielle avec l'approche *SpAnGy* [Dubois et al., 2016].

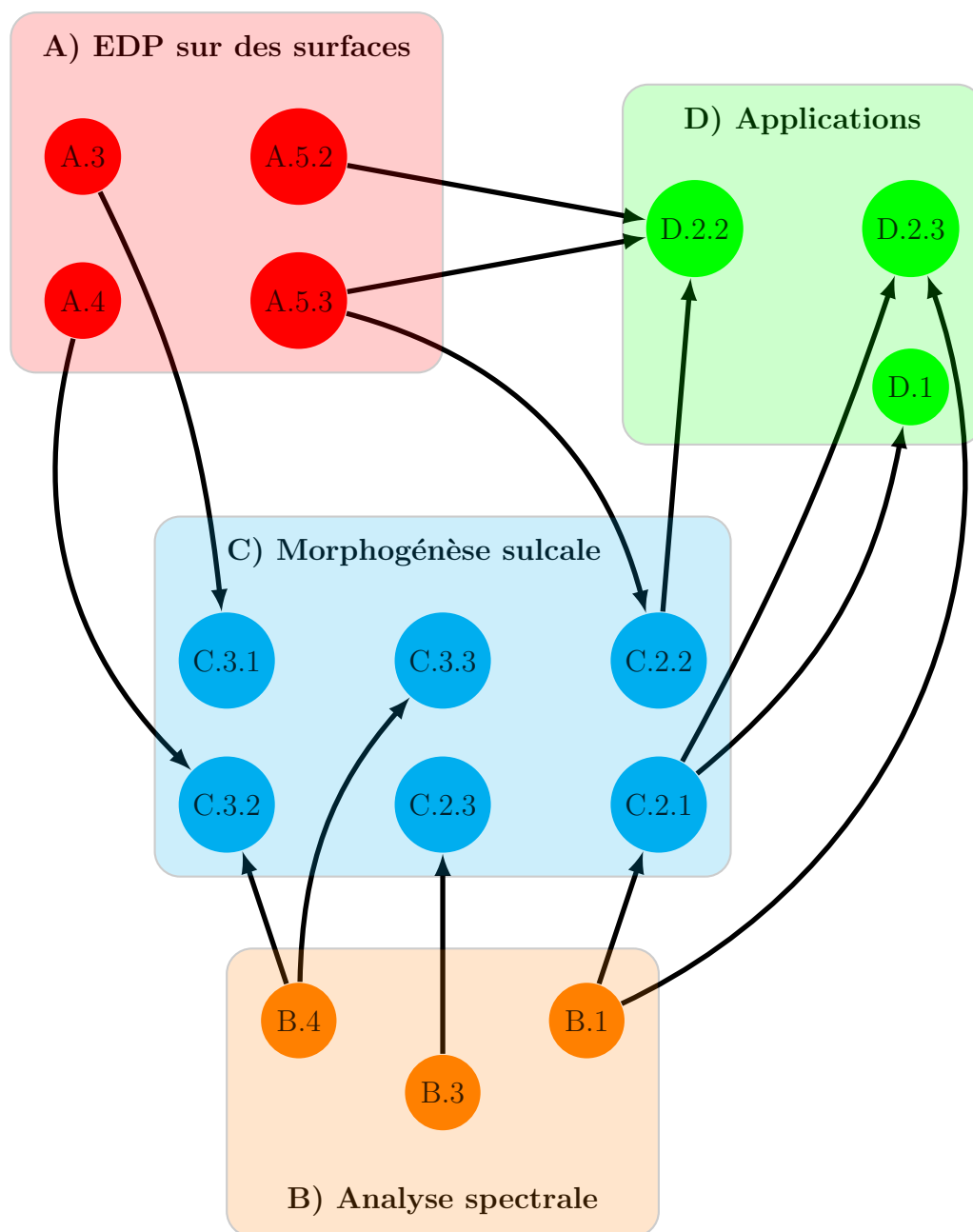


FIGURE 1 – Organisation du manuscrit sous forme de graphe dirigé.

Méthodes pour l'étude de formes

Chapitre A

Equations aux dérivées partielles sur des surfaces

Lorsqu'il s'agit de modéliser des phénomènes spatio-temporels comme l'émergence de formes vivantes, le cadre mathématique des équations aux dérivées partielles (EDP) semble s'imposer de lui-même. Ce qui s'apparente presque à un réflexe cache pourtant des présupposés forts et peut aussi conduire à des erreurs ou des excès. Il convient en effet de rappeler brièvement que les EDP partagent une longue vie commune avec la physique et que ses aventures avec la biologie sont beaucoup plus récentes et plus sujettes à caution. Même si je ne détaillerai pas ici des approches alternatives, il est important de mentionner de nombreux travaux issus de l'algorithmie naturelle et des systèmes complexes [Chazelle, 2012, Doursat, 2008, Izaguirre et al., 2004]. Il s'agit aussi d'une autre question mais on pourrait d'ailleurs préférer les approches faisant la part belle à une vision discrète de l'espace et du temps au regard de certaines discontinuités observables dans la nature, telle la croissance saltatoire de l'enfant [Lampl, 1993].

On fait souvent naître le mariage des EDP et de la biologie du fameux article de Turing "The Chemical Basis of Morphogenesis" [Turing, 1952] qui pose les premières bases de la modélisation mathématique de la morphogénèse et a engendré une filiation importante dans la communauté de biologie mathématique (voir par exemple le livre [Murray et al., 2003]). Rapidement dépassé par certains aspects [Roth, 2011], la dernière oeuvre de Turing a néanmoins porté le concept fécond de *morphogène*, que nous avons proposé, avec Jean-François Mangin comme une possible origine du plissement

cortical [Lefèvre and Mangin, 2010] (voir C.3).

Sur un versant plus technique, les EDP sont un cadre désormais classique dans la communauté du traitement d'images [Aubert and Kornprobst, 2006] et plus récemment de la modélisation géométrique [Castro et al., 2008]. Depuis le doctorat [Lefevre and Baillet, 2008], mes travaux de recherche utilisent régulièrement des EDP définies sur des surfaces, qu'il s'agisse de simuler des processus d'évolutions [Lefèvre and Mangin, 2010, Lefevre et al., 2013] ou encore de s'intéresser à des modes propres d'opérateurs différentiels comme celui de Laplace-Beltrami [Germanaud et al., 2012]. Après des contributions théoriques sur la généralisation du flot optique à des variétés riemanniennes [Lefevre and Baillet, 2008], j'ai cherché plutôt à mettre l'accent sur l'importance des méthodes numériques, à la fois en termes de précisions et de temps de calcul.

A.1 Remarques générales sur les EDP

Au travers de ce manuscrit on considèrera des équations aux dérivées partielles de type parabolique, elliptique ou de réaction-diffusion, linéaires ou non. Je ne rentrerai pas en détail dans une telle zoologie et aborderai chaque type au cours de chacune des sections correspondantes. Il est intéressant de noter qu'il manque toujours une théorie unificatrice des EDP et qu'il n'y a peut-être aucune raison d'en espérer une un jour (voir par exemple le point de vue développé dans [Klainerman, 2010]), ce qui ne décrédibilise donc pas l'approche fragmentaire que je propose. Un corollaire de l'absence de théorie générale est donc l'absence d'un théorème qui garantisse l'existence et l'unicité de solutions d'une EDP aussi quelconque soit elle. Le résultat le plus général qu'on puisse avoir est le théorème de Cauchy-Kowalevski pour une EDP de la forme :

$$\frac{\partial^n u}{\partial t^n} = F\left(t, x_1, x_2, \dots, x_N, u, \dots, \frac{\partial^k u}{\partial t^{k_0} \partial x_1^{k_1} \dots \partial x_N^{k_N}}\right) \quad (\text{A.1})$$

avec $k_0 \leq n - 1$ et $k_0 + k_1 + \dots + k_N \leq n$ et des conditions limites portant sur :

$$\frac{\partial^k u}{\partial t^k}, (k \leq n - 1) \text{ à l'instant } t = 0 \text{ et au point } (x_1^0, x_2^0, \dots, x_N^0) \quad (\text{A.2})$$

avec conditions d'analyticité sur F et les $\frac{\partial^k u}{\partial t^k}$.

Le théorème de Cauchy-Kowalevski échoue pourtant dans un cadre aussi simple que celui de l'équation de la chaleur¹. La raison physique profonde en est qu'on ne peut pas définir une solution dans un voisinage de la condition initiale, en particulier "en remontant le temps". Je reviendrai sur ce point dans les modèles de morphogénèse du cortex C.3, en particulier pour le lissage comme simulation "à rebours" [Lefevre et al., 2013].

Un point important de ce qui sera présenté dans ce chapitre et le suivant concerne les domaines de définition des EDPs considérées. J'ai cherché à pouvoir travailler dans le cadre général des variétés Riemanniennes mais dans la plupart des applications numériques, le cadre des surfaces de $\mathbb{R}^3$ est amplement suffisant. Avec du recul, cette volonté de généralisation à outrance peut être vue comme un mini-phénomène de sociologie des sciences, dont je ne pense pas avoir été la seule "victime". Les années 1990-2000 ont vu l'âge d'or des approches d'EDP géométriques appliquées au traitement d'images et à l'imagerie médicale (via l'école française de Pierre-Louis Lions, les "level-sets" de Stanley Osher [Sapiro, 2006]). Plus particulièrement, des travaux sur les difféomorphismes pour le recalage d'images ou de surfaces, entre autres, ont pu influencer la démarche de jeunes chercheurs que le formalisme mathématique ne rebutait pas. La simplification du formalisme peut intervenir ensuite avec plus de maturité, de lucidité et de pragmatisme, notamment lorsqu'il s'agit de mener une recherche pluri-disciplinaire et de pouvoir rendre des méthodes compréhensibles pour les non-initiés.

Pour terminer sur ces brèves considérations générales, l'éventuel apport que je propose sur les EDP ne se situe pas sur un plan théorique mais plutôt sur les méthodes numériques et la simulation. Je ne me pose donc clairement pas en mathématicien même si j'ai l'ambition d'utiliser des méthodes mathématiques à quelques questions relatives à la biologie et à l'imagerie. La cerise sur le gâteau est que, parfois, l'observation de simulations numériques, non nécessairement rigoureuses, peut motiver de nouvelles questions mathématiques, intéressantes en elle-même. J'aborderai aussi ce point pour ce qui concerne le couplage des équations de réaction-diffusion A.3 et une méthode de paramétrisation sphérique qui utilise des outils d'analyse harmonique B.4.

1. Voir en particulier le contre-exemple de Sofia Kowalevski à une dimension d'espace lorsque la condition initiale est $1/(1+x^2)$ pourtant analytique.

A.2 Aspects numériques

Dans les modèles que je présenterai par la suite, on s'intéresse à des équations d'évolution qui peuvent se mettre sous la forme générale

$$\frac{\partial u}{\partial t} = F(u) + \Delta_{\mathcal{M}} u \quad (\text{A.3})$$

où $u(p, t)$ est une fonction inconnue définie en espace (sur la variété $\mathcal{M}$, qui peut éventuellement évoluer dans le temps) et en temps. F est ici une fonction très générale, possiblement non linéaire.

Dans cette section, je m'attarderai surtout sur la discrétisation spatiale des EDP et en particulier de l'opérateur de Laplace-Beltrami $\Delta_{\mathcal{M}}$.

Discrétisation spatiale

On rappelle ici rapidement l'approche qui consiste à obtenir une *solution faible* de l'équation (A.3) dans un bon espace fonctionnel. Après multiplication par une fonction test ϕ et intégration sur tout le domaine, on peut alors réécrire² :

$$\int_{\mathcal{M}} \frac{\partial u}{\partial t} \phi = \int_{\mathcal{M}} F(u) \phi + \int_{\mathcal{M}} \Delta_{\mathcal{M}} u \phi \quad (\text{A.4})$$

Dans cette partie, nous nous concentrons sur le dernier terme qui peut se réécrire à l'aide de la formule de Green :

$$\int_{\mathcal{M}} \Delta_{\mathcal{M}} u \phi = - \int_{\mathcal{M}} \nabla_{\mathcal{M}} u \cdot \nabla \phi + \int_{\partial \mathcal{M}} \phi \nabla_{\mathcal{M}} u \cdot N \quad (\text{A.5})$$

où le produit scalaire $\cdot$ est à comprendre au sens d'une métrique donnée sur $\mathcal{M}$. Le dernier terme représente une intégrale sur l'éventuel bord de la surface et peut être annulé pour un choix convenable de fonctions tests. On arrive ensuite typiquement à une *formulation variationnelle* équivalente à l'EDP de départ. Par exemple, pour un problème aux valeurs propres où on ne considère pas de dérivées temporelles et où $F(u) = -\lambda u$ on aboutit à

$$\forall \phi, \quad a(u, \phi) = \lambda b(u, \phi) \quad (\text{A.6})$$

avec :

$$a(u, v) = \int_{\mathcal{M}} \nabla_{\mathcal{M}} u \cdot \nabla_{\mathcal{M}} v \text{ et } b(u, v) = \int_{\mathcal{M}} uv$$

2. En omettant la mesure de la surface qui ne joue pas un rôle important ici.

Ce nouveau problème formulé de façon continue admet une solution unique dans certaines conditions et permet ensuite une discrétisation assez naturelle par la *méthode des éléments finis*. L'idée est d'avoir des fonctions tests ϕ_i simples et adaptés à la représentation du domaine d'intérêt, en général sous la forme d'un maillage triangulé comme ce sera aussi le cas à travers ce manuscrit. Un bon choix pour les ϕ_i est de prendre des "fonctions chapeaux", continues par morceaux, qui valent 1 au point i , 0 sur les autres points. La famille des ϕ_i forme alors une base de l'ensemble des fonctions continues par morceaux sur le maillage où est recherchée la solution u du problème variationnel A.6. Ce dernier problème peut alors se réécrire sous la forme d'un problème aux valeurs propres matriciel :

$$AU = \lambda BU \quad (\text{A.7})$$

avec :

$$A = [a(\Phi_i, \Phi_j)]_{i,j} \text{ et } B = [b(\Phi_i, \Phi_j)]_{i,j} \quad (\text{A.8})$$

Les matrices A et B peuvent se calculer numériquement en considérant un nombre restreint d'intégrales sur chaque triangle T (dans la mesure où les paires (i, j) appartenant au même triangle T sont au nombre de 3) :

$$\int_T \nabla_{\mathcal{M}} \phi_i \cdot \nabla_{\mathcal{M}} \phi_j \text{ et } \int_T \phi_i \phi_j$$

Enfin, A et B étant symétriques positives, on a de bonnes garanties sur la décomposition spectrale (voir aussi B.1).

Le cadre pratique de l'exemple précédent se décline pour d'autres types d'équation faisant intervenir l'opérateur de Laplace-Beltrami, en vertu de la théorie de Lax-Milgram qu'on pourra retrouver par exemple dans [Allaire, 2005]³. Dans la suite je rappellerai la formulation matricielle correspondante pour chaque problème considéré.

En termes de qualité d'approximation, on dispose de résultats classiques sur des domaines euclidiens lorsque la taille caractéristique du maillage tend vers 0. Des résultats sur des surfaces sont un peu plus récents mais peuvent néanmoins s'obtenir avec certains lemmes techniques, comme au chapitre 4 de [Dziuk and Elliott, 2007] dans le cas des éléments finis d'ordre 1.

3. On peut noter que pour une EDP a priori simple comme l'équation d'advection, il est difficile de faire apparaître en première intention un opérateur qui satisfasse au cadre de Lax-Milgram, comme rappelé dans [Lefevre and Baillet, 2008].

Je m'attarderai un peu plus sur la discrétisation des modes propres du laplacien dans la section B.1 en comparant différentes méthodes.

Discrétisation temporelle

Je mentionne ici rapidement la démarche générale utilisée lorsqu'on traite les dérivées temporelles dans une EDP. Dans le premier terme de A.4, on doit considérer une intégrale qui peut se remettre sous la forme :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\int_{\mathcal{M}} u \phi_j \right) \quad (\text{A.9})$$

dans la mesure où la fonction test ne varie pas avec le temps. La quantité précédente peut alors se réécrire comme :

$$\sum_i \frac{du_i}{dt} \int_{\mathcal{M}} \phi_i \phi_j \quad (\text{A.10})$$

Et on fait alors réapparaître la matrice B appliquée simplement à la dérivée temporelle des coefficients U dans la base des éléments finis : l'EDP a été transformée en une équation différentielle ordinaire (EDO).

Dans le cas de l'équation de la chaleur, les coefficients $U = (u_i)_{i=1..n}$ peuvent être discrétisés dans le temps en une séquence U^n qui s'obtient par un schéma explicite :

$$B(U^{n+1} - U^n)/dt = AU^n$$

ou implicite qui a le mérite de ne requérir aucune condition sur $dt > 0$

$$B(U^{n+1} - U^n)/dt = AU^{n+1}$$

A.3 Réaction-Diffusion

Dans cette section, on s'intéresse non pas à une seule EDP comme dans (A.3) mais à un système de deux équations couplées, typiquement :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = G(u, v) + \Delta_{\mathcal{M}} u \quad (\text{A.11})$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \underbrace{H(u, v)}_{\text{Réaction}} + \underbrace{\delta \Delta_{\mathcal{M}} v}_{\text{Diffusion}} \quad (\text{A.12})$$

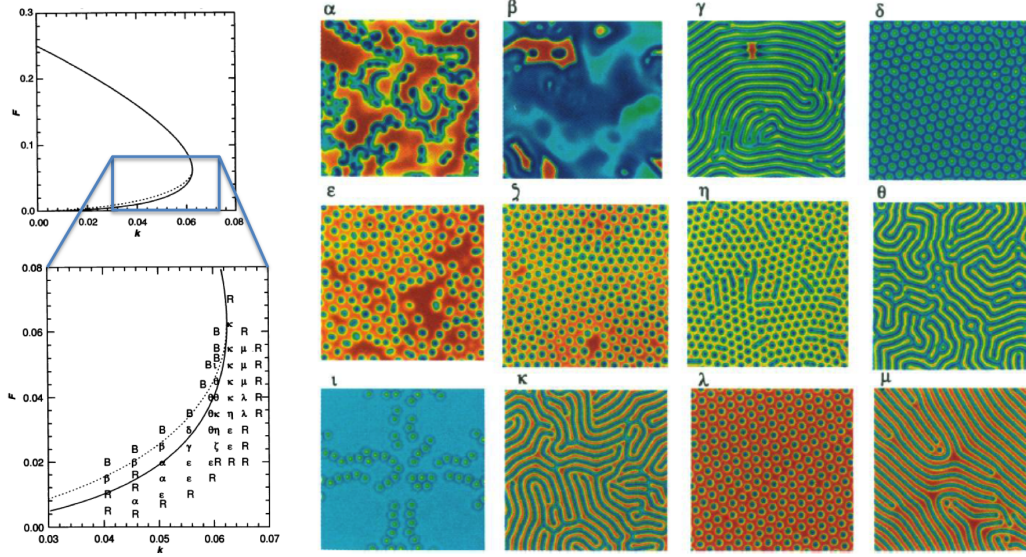


FIGURE A.1 – A gauche, diagramme de phase du modèle de Gray-Scott. Les courbes en gras et pointillé peuvent être obtenues analytiquement et caractérisent la stabilité du système. A droite, différents comportements sont observables pour différentes valeurs de (k, F) . Adapté de [Pearson, 1993].

Je reviendrai plus tard sur l'interprétation biologique de tels modèles dans la section C.3. Pour le moment, on peut se contenter d'envisager le cas où les fonctions u et v recherchées sont proches de points d'équilibre des fonctions G et H , ce qui permet de faire un développement limité de G et H à l'ordre 1, dans l'esprit de Turing [Turing, 1952]. Alors en fonction des propriétés de la matrice :

$$\begin{pmatrix} \partial_u G & \partial_v G \\ \partial_u H & \partial_v H \end{pmatrix}$$

et de la diffusion relative δ des deux morphogènes, le système peut engendrer une grande variété de "motifs" (ou patterns en anglais) comme illustré sur la figure A.1.

Dans notre étude [Lefèvre and Mangin, 2010], nous avons adopté le modèle de Gray-Scott qui correspond aux choix suivants :

$$G(u, v) = F(1 - u) - uv^2 \text{ et } H(u, v) = uv^2 - (F + k)v$$

où F et k sont deux paramètres positifs et deux diffusivités différentes δ_1 et δ_2 pour chaque morphogène.

On peut noter que d'autres auteurs ayant étudié cette approche générique pour la modélisation du plissement ont proposé d'autres fonctions, de type polynomiale [Cartwright, 2002, Striegel and Hurdal, 2009].

A.3.1 Couplage avec un processus de croissance

Le modèle de Gray-Scott proposé initialement en 1983 a été beaucoup étudié d'un point de vue numérique [Pearson, 1993]. Ce genre d'approches empiriques permet d'explorer le comportement de systèmes d'équations de réaction-diffusion (cf Figure A.1) mais peut manquer de fondements mathématiques. Pour le modèle de Gray-Scott, les premiers résultats en 2D (et même plus précisément sur le carré) sont relativement récents [McGough and Riley, 2004].

Dans [Lefèvre and Mangin, 2010] nous avons proposé un couplage entre l'évolution des morphogènes u et v et le domaine sur lequel ils évoluent. Ce couplage se matérialise par une nouvelle équation reliant la géométrie et les morphogènes :

$$\frac{\partial \mathcal{M}_t}{\partial t} = C(u, v) \mathbf{N}_t \quad (\text{A.13})$$

où $\mathbf{N}_t$ désigne la normale extérieure à la surface $\mathcal{M}_t$ et C est une fonction à valeurs réelles suffisamment régulière qui donne l'intensité de la déformation locale de la surface. Je reviendrai plus en détail sur la justification biologique d'un tel choix dans C.3. La notation $\frac{\partial \mathcal{M}_t}{\partial t}$ mérite d'être un peu plus clarifiée d'autant qu'elle soulève des questions techniques délicates.

1) Il y a tout d'abord un problème de définition mathématique rigoureuse de ce que l'on entend par une déformation de la surface $\mathcal{M}_t$. D'un point de vue discret et numérique on peut simplement voir les choses comme une mise à jour des coordonnées d'un sommet i :

$$\text{coord}(i, :) \leftarrow \text{coord}(i, :) + C(u(i), v(i)) * \text{normal}(i, :)$$

ce qui correspond mathématiquement à avoir un domaine de paramétrisation commun $O \subset \mathbb{R}^2$ à toutes les surfaces $\mathcal{M}_t$, c'est à dire une fonction notée P :

$$P : (x, y, t) \in O \times [t_0, +\infty[\rightarrow \mathcal{M}_t(x, y) := P(x, y, t) \in \mathbb{R}^3$$

$\frac{\partial \mathcal{M}_t}{\partial t}$ est alors simplement la dérivée partielle de la fonction P par rapport au temps. Les deux points de vue précédents ont le mérite de coïncider dans la

mesure où le domaine O peut être assimilés moralement à l'ensemble (fixe) des indices de sommets.

2) Ensuite on peut se demander comment les principes de conservation de flux à l'origine des équations de diffusion sont affectées par une modification du domaine. Un certain nombre de travaux de l'école de Philip K. Maini [Plaza et al., 2004, Barrass et al., 2006] ont pu montrer que le terme de dérivée partielle en temps de u était modifié par l'ajout d'un terme représentant physiquement la dilution du morphogène, soit formellement :

$$u_t + \partial_t(\log g_t)u \quad (\text{A.14})$$

où g_t désigne le déterminant du tenseur métrique au point considéré, à l'instant t . Le signe du coefficient devant le u détermine si on a une expansion (> 0) ou une contraction locale (< 0) qui entraînent une dilution ou une concentration du morphogène.

Dans [Lefèvre and Mangin, 2010] nous avons pris en compte ce terme dans la discrétisation par éléments finis en prenant soin de le recalculer à chaque étape puisque la géométrie évolue. Cela implique de construire une matrice B' comme B dans A.8 où on incorpore simplement $\partial_t(\log g_t)$.

3) Enfin, d'un point de vue numérique, notre modèle vit sur un maillage triangulaire qui va subir des déformations importantes du fait des évolutions subies par chaque point. Nous avons donc proposé un raffinement de maillage adaptatif lorsque certains triangles voyaient leur aire multipliée par un certain facteur.

Les différentes étapes du modèle peuvent être résumées par l'algorithme suivant (les paramètres sont en italique, les fonctions précédées de @, mesh est une structure, U et V des vecteurs) :

On peut voir sur la figure A.2 une évolution du modèle, à partir d'une forme initiale sphérique. Des plis apparaissent progressivement au niveau de la zone initiale où les morphogènes sont perturbées par rapport à l'état d'équilibre $(U, V) = (1, 0)$ avec la valeur $(U, V) = (0.5, 0.25)$. On peut aussi constater que l'aire de la surface augmente brutalement autour de 1000 itérations puis semble se stabiliser vers une trajectoire linéaire, corroborant ainsi l'impression visuelle qu'on peut avoir par ailleurs sur la figure A.3.

A.3.2 Intérêts et limites

Avec l'introduction du couplage entre morphogènes et déformation de la surface nous sommes donc capables de proposer un modèle simple qui en-

Algorithm 1 Reaction-diffusion couplée à une déformation de maillage

Require: $N, \text{mesh}, U, V, d_1, d_2, dt, @G, @H, @C$

```
for iter =1 :N do
    % Mise à jour des matrices pour les éléments finis (cf A.8)
    [A,B,B']=Geometrie(mesh)
    % Evolution des morphogènes (cf A.12)
     $U \leftarrow U + (B + d_1 * dt * A + dt * B')^{-1} * A * (U + dt * @G(U, V))$ 
     $V \leftarrow V + (B + d_2 * dt * A + dt * B')^{-1} * A * (V + dt * @H(U, V))$ 
    % Déformation du maillage (cf A.13)
    mesh  $\leftarrow$  Deformation(mesh, @C(U, V))
    % Raffinement des triangles si nécessaire
    Raffinement(mesh)
end for
```

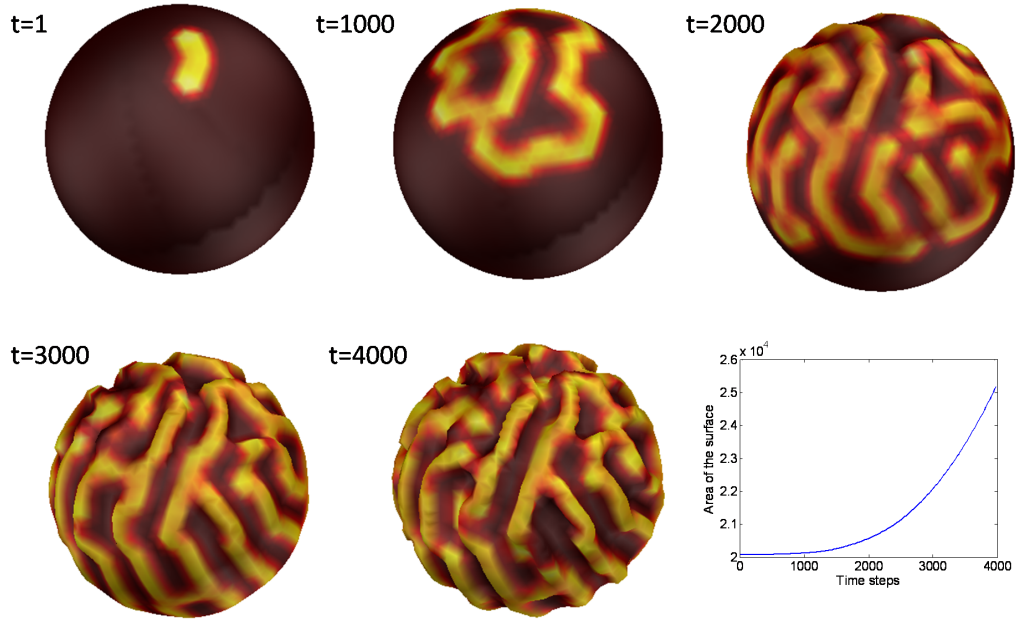


FIGURE A.2 – Evolution du modèle à partir de la sphère unité maillée avec 2048 points aux instant $t = 1, 1000, 2000, 3000, 4000$ avec les paramètres $F = 0.04$, $k = 0.06$, $d_1 = 0.2$, $d_2 = 0.1$, $C(u, v) = 0.00005v$, conditions initiales $(U, V) = (1, 0)$ sauf dans une région localisée de la sphère où $(U, V) = (0.5, 0.25)$. En bas à droite, évolution de l'aire de la surface totale avec le nombre d'itérations.

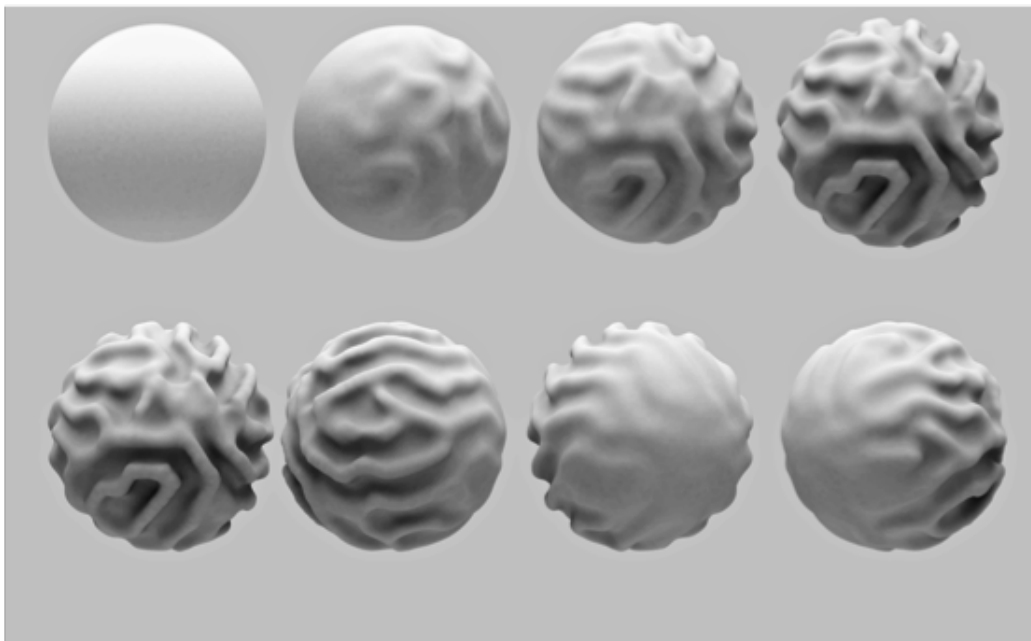


FIGURE A.3 – En haut, evolution du modèle sans représentation des morphogènes aux instants $t = 1, 2000, 3000, 4000$. En bas, rotation autour de l'état final. Figure de courtoisie Roberto Toro.

gendre des plis. Nous reverrons plus en détail l'intérêt d'un tel modèle dans le contexte du développement cérébral et de l'émergence des circonvolutions qui peut se résumer à des propriétés plus génériques, en particulier dans des conditions stochastiques⁴ :

- Possibilité de définir un paramètre d'ordre (le nombre de plis) dont l'évolution marque une transition reproductible de 0 à une valeur non nulle.
- Reproductibilité du modèle au niveau de la localisation des principaux plis, avec toutefois des topologies variables (découpage d'un pli en plusieurs segments déconnectés). On peut faire un lien entre ce résultat empirique et un résultat précédent qui établit qu'une croissance suffisante du domaine géométrique engendre une série reproductible de motifs avec doublement de fréquence spatiale [Barrass et al., 2006]. Le point commun est que la croissance stabilise le mécanisme de Turing à l'origine de la création de motifs. La différence assez notable est que dans notre cas, la croissance du domaine est régulée par les morphogènes là où chez [Barrass et al., 2006] elle est imposée par une fonction mathématique indépendante.
- Variations des motifs géométriques lorsque les paramètres F et k changent.
- Augmentation (resp. diminution) de la longueur d'onde des plis lorsque le ratio d_1/d_2 augmente (resp. diminue).

Les équations de réaction diffusion sur un domaine en croissance ont été étudiées à partir du milieu des années 80 mais il a fallu attendre [Barrass et al., 2006] pour mieux comprendre théoriquement les phénomènes de doublement de fréquences observés dans les simulations. Ce phénomène est clairement à mettre en regard de l'étude de la morphogénèse du plissement cortical, aspect sur lequel nous reviendrons longuement au chapitre C. De la même manière l'évolution de morphogènes sur des surfaces est assez bien connu, en particulier lorsqu'il s'agit de comprendre l'interaction de la croissance avec la courbure [Plaza et al., 2004].

En revanche notre approche est relativement originale de par le couplage proposé entre évolution des morphogènes et évolution de la géométrie. Une étude similaire avait été menée sur la croissance des plantes [Holloway and Harrison, 2008] mais il est important de noter qu'à notre

4. Il convient d'ailleurs de remercier un des relecteurs anonymes de l'article [Lefèvre and Mangin, 2010] pour avoir pointé du doigt un certain nombre de résultats existants sur l'influence du bruit et de la croissance dont nous n'avions pas connaissance.

connaissance, aucun résultat théorique ne semble exister quant à des patterns spécifiques à cette situation de couplage. Dans un esprit un peu similaire on notera un travail très récent sur un couplage entre des équations de réaction diffusion dans un volume 3D et sur la surface externe 2D [Madzvamuse et al., 2015] mais il n’y a pas ici de déformation de la géométrie. Plus généralement, on peut signaler un nombre croissant de méthodes numériques sophistiquées qui ont émergé ces dernières années pour simuler des équations de réaction diffusion sur des surfaces qui évoluent, avec ou sans couplage [Barreira et al., 2011, Garzón-Alvarado et al., 2011].

Enfin, la principale limite à ce genre d’approches se situe aussi dans l’interprétation biologique difficile des paramètres des modèles voire même des morphogènes. Nous reviendrons sur cette critique dans le chapitre C.

A.4 Lissage de surface

Je présenterai ici un modèle phénoménologique qui peut rendre compte de la complexification du plissement d’une surface en considérant le processus ”à rebours”. Dit autrement, le modèle peut être vu comme un moyen de remonter le temps et de revenir à une surface initiale lisse. Le modèle tire son origine du flot par courbure moyenne qui est une EDP non linéaire appliquée à une surface initiale $\mathcal{M}_0$:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -H_t \mathbf{N}_t = \Delta_{\mathcal{M}_t} P \quad (\text{A.15})$$

L’équation peut être lue de deux manières assez éclairantes. Les points de la surface sont déplacés dans la direction de la normale avec une amplitude proportionnelle à la valeur de la courbure moyenne locale, dans le sens d’une diminution de la courbure (en valeur absolue). Géométriquement on se représente immédiatement le processus de lissage local. De façon complémentaire, les coordonnées des points de la surfaces sont vues comme 3 fonctions vivants sur une surface en évolution, fonctions qui sont lissées petit à petit.

Le flot par courbure moyenne a été beaucoup étudiée en mathématiques et dans le domaine de l’image. Son comportement est assez bien compris. Pour des surfaces initiales convexes, le flot converge en temps fini vers un point et la surface renormalisée se rapproche asymptotiquement d’une sphère [Huisken, 1984]. Dans certains cas de figure, le flot donne lieu à des singularités, en particulier pour des formes en haltères où la partie centrale devient

très fine puis disparaît [Chopp and Sethian, 1993].

A.4.1 Nouveaux modèles

L'idée d'utiliser le flot par courbure moyenne comme un modèle à rebours sera explicitée au chapitre C. On peut simplement signaler ici l'analogie visuelle très forte entre l'évolution temporelle d'une surface qui se lisse progressivement et une succession de surfaces corticales obtenues en remontant le temps développemental. Lorsqu'on cherche à objectiver une telle analogie il est raisonnable au début de considérer des paramètres globaux simples comme le volume total intérieur aux surfaces ou l'aire totale des surfaces. Pour des raisons biologiques il est même plus judicieux de travailler dans un espace 2D (*Volume, Aire*) où le temps disparaît explicitement et où des trajectoires développementales apparaissent alors simplement comme des courbes paramétrées dans un espace de phase, pour reprendre une terminologie de physiciens.

Si on compare les trajectoires obtenues par des simulations (en rouge et violet) aux points expérimentaux (en bleu) sur la figure A.4 gauche, on note que pour un même volume l'aire de la surface est moindre dans le modèle de lissage ou dit à l'inverse, pour une même aire, le modèle de lissage réduit moins le volume. Cette observation a suggéré de modifier légèrement l'équation de lissage pour compenser l'effet observé à une échelle globale. Un premier choix naturel serait d'introduire dans la partie droite de l'équation A.16 un terme de la forme $-a\mathbf{N}_t$ pour ralentir la diminution de volume. Ce type d'approche a été proposé au niveau théorique dans des modèles de lissage à volume constant en choisissant typiquement a comme la moyenne sur la surface de la courbure moyenne [Escher and Simonett, 1998]. Malgré sa simplicité cette approche est tributaire d'estimations précises des normales. Nos premiers essais de discrétisation conduisaient à des évolutions instables.

Un second choix nous a conduit vers un modèle qu'on pourrait qualifier d'approché et qui pouvait être estimé rapidement (voir la suite). Ce modèle s'écrit comme :

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \Delta_{\mathcal{M}_t} P - aP \quad (\text{A.16})$$

Intuitivement, le terme $-aP$ joue le même rôle que $-a\mathbf{N}_t$, pourvu que le barycentre de la surface initiale a été placée à l'origine. Par ailleurs, si on note $P_a(x, y, t)$ la solution (si elle existe) pour $a > 0$, on peut montrer facilement la relation suivante :

$$P_a(x, y, t) = e^{-at} P_0(x, y, t) \quad (\text{A.17})$$

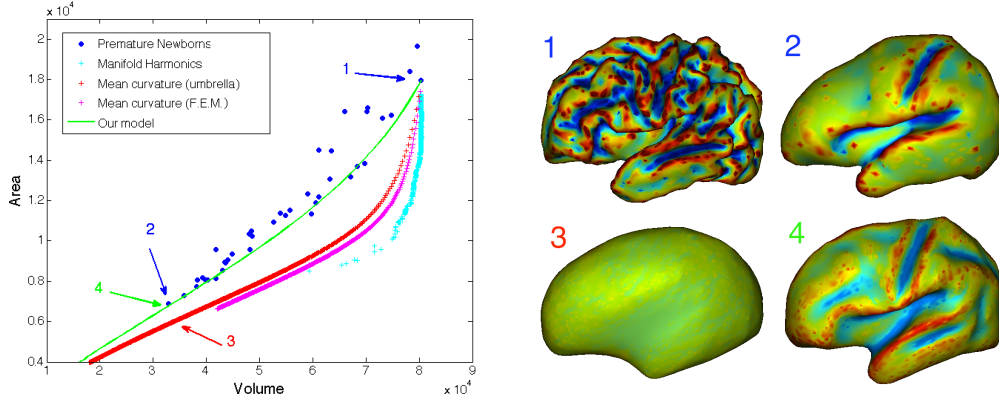


FIGURE A.4 – Gauche : Points expérimentaux dans l’espace ($Volume, Aire$) et plusieurs courbes théoriques obtenues par différentes méthodes. Droite : Surfaces correspondant aux points représentés sur la figure de gauche. 1 et 2 correspondent respectivement au plus gros et au plus petit cerveau (échelle non préservée). 3 correspond à la forme la plus proche du cerveau 2 dans le lissage avec $a=0$ (rouge) et de même pour 4 par rapport à la trajectoire optimisée (vert).

qui sera extrêmement utile lorsqu’il s’agira d’estimer le modèle à partir des données.

A.4.2 Estimation de paramètres

Aspects techniques Lorsqu’on fait varier la valeur de a dans le modèle précédent et qu’on ne regarde que les trajectoires dans l’espace de phase ($Volume, Aire$) on observe que les courbes simulées sont capables de ”passer au dessus” des points expérimentaux⁵. Il semble donc naturel de chercher une valeur de a telle que la courbe passe au plus près de ces points, comme c’est le cas pour la courbe verte sur la figure A.4 gauche. Si on note $\mathcal{S} = \{S_1, \dots, S_d\}$ un ensemble de surfaces, associé à des temps $\mathbf{t} = \{t_d \leq \dots \leq t_1\}$, on introduit le critère suivant :

$$E(\mathcal{S}, t_k, \mathbf{t}, a) = \sum_{k \leq i} d_i(a, t_i^*) \text{ avec } t_i^* = \arg \min_t d_i(a, t) \quad (\text{A.18})$$

5. Ce constat a été fait par Victor Intwali, durant son stage de deuxième année à l’Ecole Centrale de Marseille.

où $d_i(a, t) = \left[\text{Aire}(S_i) - \text{Aire}(P_a(\cdot, t)) \right]^2 + \left[\text{Vol}(S_i) - \text{Vol}(P_a(\cdot, t)) \right]^2$, ce qui correspond donc à une distance dans l'espace des phases. Pour une visualisation plus explicite de chacune des notations on peut se référer à la figure A.5. Bien sur, dans le cas d'une EDP très générale, l'approche précédente

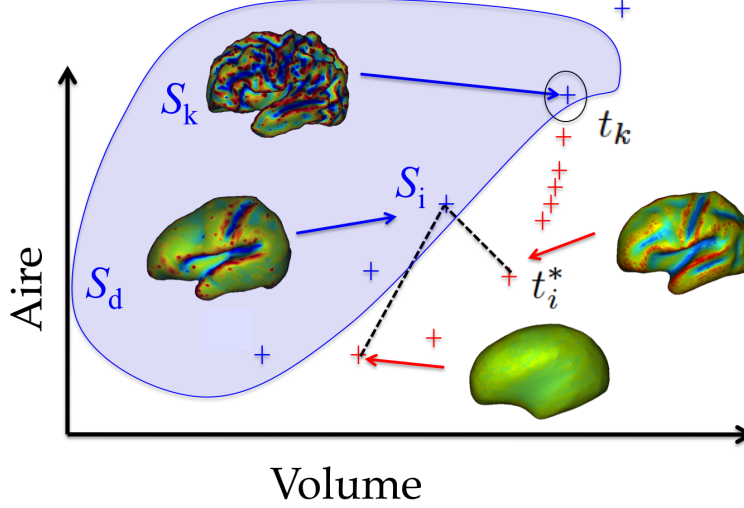


FIGURE A.5 – Représentation schématique de l'espace des phases et détermination du critère pour l'estimation de paramètre. On part d'une surface S_k dont le lissage progressif donne lieu à une succession de points (rouge). Pour tout point correspondant aux données (bleu) on cherche le niveau de lissage t_i^* qui soit le plus proche au sens de la distance euclidienne dans l'espace des phases.

consisterait à calculer $E(\mathcal{S}, t_k, \mathbf{t}, a)$ pour chaque valeur de a ce qui imposerait donc un grand nombre de simulation numérique d'une EDP. Ici nous tirons profit de la formule (A.17) portant sur $P_a(x, y, t)$ puisque l'aire et le volume se calculent immédiatement à partir d'une seule simulation :

$$\text{Vol}(P_a(\cdot, t)) = \text{Vol}(P_0(\cdot, t))e^{-3at}, \quad \text{Aire}(P_a(\cdot, t)) = \text{Aire}(P_0(\cdot, t))e^{-2at} \quad (\text{A.19})$$

La minimisation de l'énergie $E(\mathcal{S}, t_k, \mathbf{t}, a)$ par rapport à a peut alors s'effectuer sans calcul de gradient via un algorithme comme celui de Nelder-Mead.

Le dernier aspect potentiellement délicat est de calculer une trajectoire assez bien échantillonnée pour $a = 0$. Pour cela nous utilisons les formules suivantes [Escher and Simonett, 1998] :

$$\frac{d\text{Aire}_0(t)}{dt} = - \int_{\mathcal{M}_t} H(\mathbf{x}, t)^2 \quad \frac{d\text{Vol}_0(t)}{dt} = - \int_{\mathcal{M}_t} H(\mathbf{x}, t) \quad (\text{A.20})$$

où on rappelle que $H(x, t)$ désigne la courbure moyenne de la surface $\mathcal{M}_t$ au point $\mathbf{x}$.

On peut alors se fixer une valeur $\alpha = 10$ et choisir dt vérifiant :

$$A(S_k) - A(S_{k-1}) \geq \alpha dt \widehat{H}_k^2 \text{ et } V(S_k) - V(S_{k-1}) \geq \alpha dt \widehat{H}_k \quad (\text{A.21})$$

pour être sur qu'il y ait au moins α échantillons entre deux valeurs consécutives d'aires et de volumes. Les valeurs $\widehat{H}_k^2$ et $\widehat{H}_k$ sont calculées sur la surface d'origine à partir d'une intégration de la courbure locale.

Toutes ces étapes pour l'optimisation de trajectoires sont résumées dans l'algorithme 2.

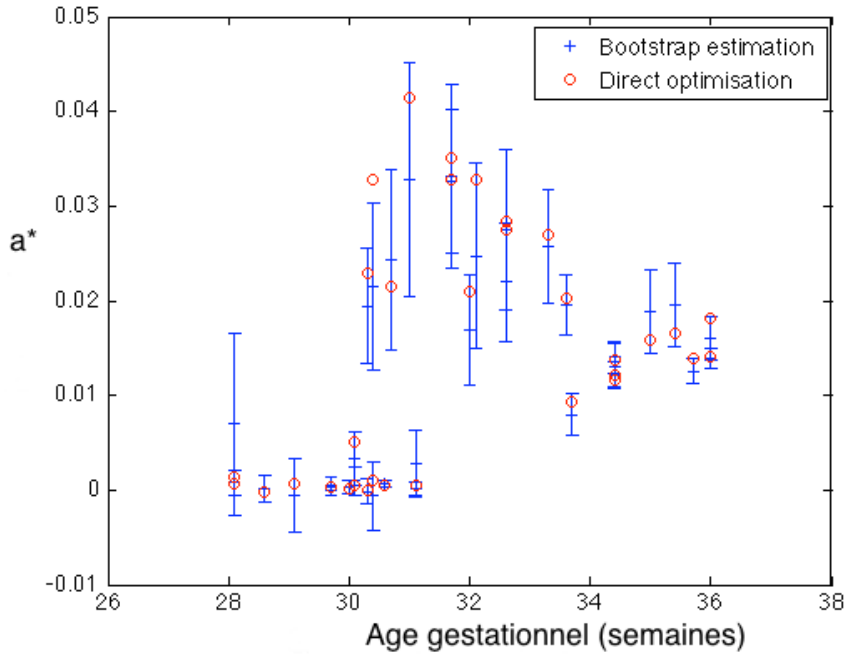


FIGURE A.6 – Distribution du paramètre a^* optimal en fonction de l'âge. Il semble qu'on note l'existence de 3 paliers plus ou moins marqués.

Evaluation La figure A.4 gauche montre ainsi un résultat d'optimisation de trajectoires (en vert) lorsqu'on part du cerveau le plus gros. Il est

Algorithm 2 Optimisation d'un paramètre du modèle de lissage

% d surfaces en entrée, $\mathbf{t} = \{t_d \leq \dots \leq t_1\}$, une surface de départ k

Require: $\{S_1, \dots, S_d\}$, $k \in \{1, \dots, d\}$

$\mathcal{M} := S_k$, $i=0$, Bool=VRAI

Calcule du plus grand dt vérifiant (A.21)

while Bool **do**

 Calcule $A[i] := \text{Aire}(\mathcal{M})$ et Calcule $V[i] := \text{Vol}(\mathcal{M})$

 Compute $\mathcal{M}$ at $(i+1)dt$ with discretized Eq. (A.16)

$i++$

end while

Définit la fonction objective $f(\cdot) = E(\mathcal{S}, t_k, \mathbf{t}, \cdot)$ avec Eq. (A.18) et (A.19)

$a^* = \text{Méthode de Nelder Mead}(f)$

return a^*

intéressant de regarder quelles sont les formes correspondant à certains des points des trajectoires simulées. Sur la première ligne de la figure A.4 droite sont représentés le cerveau le plus gros et le cerveau le plus petit. On constate que la trajectoire optimisée permet de passer par une forme qualitativement beaucoup plus proche du plus petit cerveau que lorsqu'on utilise le lissage d'origine ($a = 0$). Nous reviendrons sur la validation quantitative d'un tel résultats et sur ses implications dans la section C.3.

Enfin, on peut noter qu'il est possible de réaliser une analyse de sensibilité pour le paramètre optimal a^* . Nous proposons une approche de type "bootstrap" en rééchantillonnant N fois des ensembles $\tilde{\mathcal{S}} = \{\tilde{S}_1, \dots, \tilde{S}_d\}$ et en calculant à chaque fois la valeur optimale $\tilde{a}$. L'ensemble des N valeurs trouvées fournit en quelque sorte une distribution empirique du paramètre a^* optimal. La figure A.6 montre ainsi le degré de confiance qu'on peut avoir dans le paramètre a^* en fonction de l'âge. Il semble que l'on discerne 3 paliers de valeurs moyennes relativement séparées et présentant des variances également différentes.

A.5 Autres travaux

A.5.1 Flot optique

Je reviendrai rapidement ici sur une contribution théorique de mon doctorat publiée dans [Lefevre and Baillet, 2008]. Il s'agissait de généraliser la notion de *flot optique*, qui désigne le mouvement apparent d'objets dans une

séquence d'images. Ce flot peut aussi être calculé lorsqu'on dispose d'images définies non plus sur un domaine rectangulaire mais sur une surface ou encore plus généralement sur une variété riemannienne $\mathcal{M}$. Formellement, si on note la séquence d'images $I : (p, t) \in \mathcal{M} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ on peut montrer que le flot optique $\mathbf{V}$, vu comme un champ de vecteur, doit obéir à l'équation suivante :

$$\partial_t I + g(\mathbf{V}, \nabla_{\mathcal{M}} I) = 0 \quad (\text{A.22})$$

où g est la métrique associée à la variété. Le problème précédent est classiquement *mal posé* puisqu'on ne dispose que d'une seule contrainte sur le flot optique dans la direction du gradient de l'image. On peut ainsi proposer un cadre variationnel pour régulariser le champ de vecteurs solution et obtenir une solution unique.

J'avais donc introduit la fonctionnelle suivante à minimiser :

$$\mathcal{E}(\mathbf{V}) = \int_{\mathcal{M}} \left[\frac{\partial I}{\partial t} + g(\mathbf{V}, \nabla_{\mathcal{M}} I) \right]^2 d\mu_{\mathcal{M}} + \lambda \int_{\mathcal{M}} \mathcal{C}(\mathbf{V}) d\mu_{\mathcal{M}}, \quad (\text{A.23})$$

composée d'un premier terme d'attache aux données et d'un terme de régularité s'écrivant à l'aide de la norme de Frobenius

$$\mathcal{C}(\mathbf{V}) = \text{Tr}({}^t \nabla \mathbf{V} \cdot \nabla \mathbf{V}),$$

calculée à partir de la *dérivée covariante* $\nabla \mathbf{V}$ du champ de vecteur.⁶

La minimisation de la fonctionnelle $\mathcal{E}$ se ramène alors à une formulation variationnelle :

$$a(\mathbf{V}, \mathbf{U}) = f(\mathbf{U}), \forall \mathbf{U} \in \Gamma^1(\mathcal{M}). \quad (\text{A.24})$$

où $\Gamma^1(\mathcal{M})$ est un certain espace de champs de vecteurs qui vérifie de bonnes propriétés de régularité. L'unicité du problème précédent a été démontré dans [Lefevre and Baillet, 2008] de façon inconditionnelle pourvu que la variété soit non plate⁷.

6. La dérivée covariante peut se voir comme le gradient de chaque coordonnée dans l'espace euclidien, mais pour une variété on a l'expression

$$(\nabla \mathbf{V})_{\alpha}^{\beta} = \partial_{\alpha} V^{\beta} + \sum_{\gamma} \Gamma_{\alpha\gamma}^{\beta} V^{\gamma}$$

qui fait intervenir les symboles de Christoffel, vus comme les changements infinitésimaux des vecteurs de base du plan tangent.

7. Le cas "plat" ayant été traité dans [Schnörr, 1991] et nécessitant des conditions de non orthogonalité entre les deux coordonnées du gradient au sens d'un produit scalaire d'espaces fonctionnels.

La mise en oeuvre numérique se fait à l'aide de la méthode des éléments finis. Les fonctions tests considérées sont cette fois des champs de vecteurs ponctuels. La figure A.7 montre un flot optique calculé à partir d'une image en mouvement sur une surface corticale⁸.

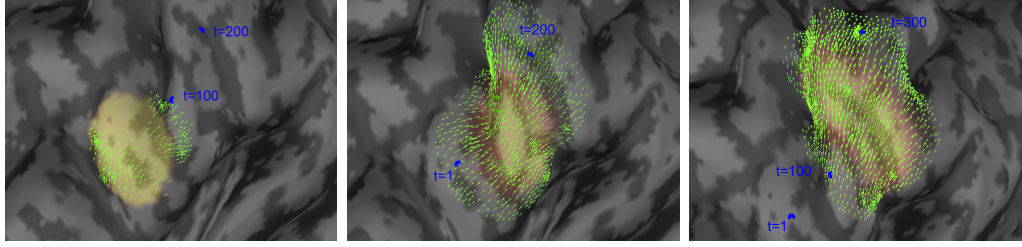


FIGURE A.7 – Déplacement d'un patch circulaire sur une surface corticale et flot optique correspondant (en vert). Adapté de [Lefevre and Baillet, 2009].

Par la suite ce travail a ensuite été encore étendu par plusieurs équipes autrichiennes au cas où des images sont en mouvement sur une surface (ou une variété) elle-même en évolution [Bauer et al., 2015, Kirisits et al., 2015]. De mon côté, j'ai repris ces activités récemment dans le cadre d'un stage de master 2 de Amazir Ikhrou sur l'étude de la morphogénèse des précurseurs d'ailes de la drosophile, en collaboration avec Loïc Le Goff (IBDM puis Institut Fresnel).

A.5.2 Décomposition de Helmholtz

La décomposition de Helmholtz peut être vu comme un moyen de décomposer un champ de vecteurs en différentes parties d'interprétation physique plus simple. De façon non totalement précise on peut dire qu'étant donné un champ $\mathbf{V}$, il existe deux champs scalaires U et A tels que :

$$\mathbf{V} = \nabla_{\mathcal{M}} U + \mathbf{rot} A + \mathbf{H} \quad (\text{A.25})$$

avec $\mathbf{H}$ un champ de vecteur harmonique⁹.

8. Le mouvement de translation a par ailleurs du être simulé à l'aide d'une équation d'advection, en utilisant un formalisme similaire à celui du flot optique [Lefevre and Baillet, 2008].

9. On rappelle les notations différentielles : si $\mathbf{n}$ est la normale extérieure à la surface $\mathcal{M}$ alors $\mathbf{rot} A = \nabla_{\mathcal{M}} \times \mathbf{n}$, $\mathbf{rot} \mathbf{V} = \text{div}(\mathbf{V} \times \mathbf{n})$ et l'opérateur div est l'adjoint du gradient pour les produits scalaires classiques sur les espaces de fonctions et de champs de vecteur. Enfin un champ de vecteur harmonique $\mathbf{H}$ vérifie $\text{div} \mathbf{H} = 0$ et $\mathbf{rot} \mathbf{H} = \mathbf{0}$.

Visuellement, cette décomposition s'interprète bien, comme sur la figure A.8. La partie $\nabla_{\mathcal{M}}U$ (irrotationnelle) indique des régions d'où le champ émerge (source) et où il se concentre (puits). La partie $\mathbf{rot}A$ (non-divergentielle) montre au contraire des tourbillons dans le champ de vecteur avec deux sens possibles de rotation.

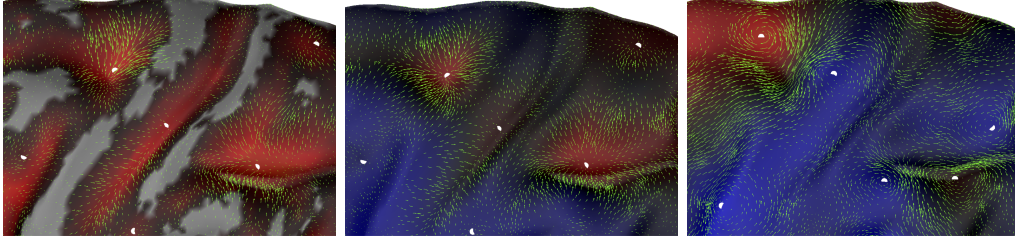


FIGURE A.8 – Décomposition de Helmholtz appliquée sur un champ de déformation à gauche. Partie irrotationnelle au milieu et non-divergentielle à droite. Les points blancs indiquent les extrema locaux des champs scalaires U et A . Résultats non publiés.

Sans rentrer trop dans le détail, j'ai proposé l'utilisation d'une formulation variationnelle et d'une approche par éléments finis pour obtenir cette décomposition sur des surfaces triangulées [Lefèvre et al., 2009, Khan et al., 2011]. L'idée est encore une fois d'obtenir les champs scalaires U et A comme solution des problèmes suivants :

$$\forall \phi, \int_{\mathcal{M}} g(\mathbf{V}, \nabla_{\mathcal{M}}\phi) = \int_{\mathcal{M}} g(\nabla_{\mathcal{M}}U, \nabla_{\mathcal{M}}\phi) \quad (\text{A.26})$$

$$\forall \phi, \int_{\mathcal{M}} g(\mathbf{V}, \mathbf{rot}\phi) = \int_{\mathcal{M}} g(\mathbf{rot}A, \mathbf{rot}\phi) \quad (\text{A.27})$$

Je montrerai à la partie D.2.2 une application originale de cette décomposition pour identifier des points caractéristiques dans le développement précoce du cortex cérébral.

A.5.3 Le modèle HIP-HOP

Je présente ici rapidement les aspects théoriques liés à une méthode de paramétrisation de surfaces [Auzias et al., 2011, Auzias et al., 2013]. La méthode a été développée dans un contexte applicatif spécifique, qui sera détaillé dans C.2.2, mais peut aussi être présentée de façon générique comme

reposant sur un modèle d'organisation de certains amers géométriques des surfaces étudiées. Plus précisément, on se donne un certain nombre de lignes définies sur la surface d'intérêt, qui peuvent se diviser en deux groupes $\mathcal{K}_1$ et $\mathcal{K}_2$. On va supposer ici que ces lignes sont associées à des coordonnées de la surface, coordonnées qui plus est orthogonales. Ainsi, le but est d'obtenir une transformation $g : \mathcal{M} \rightarrow [0, L] \times [0, w]$ telle que 1) pour $s \in \mathcal{K}_1$ (resp. $\in \mathcal{K}_2$) $g(s)$ soit au plus proche d'une ligne horizontale (resp. verticale) du rectangle, 2) g ait aussi de bonnes propriétés de régularité (voir figure A.9).

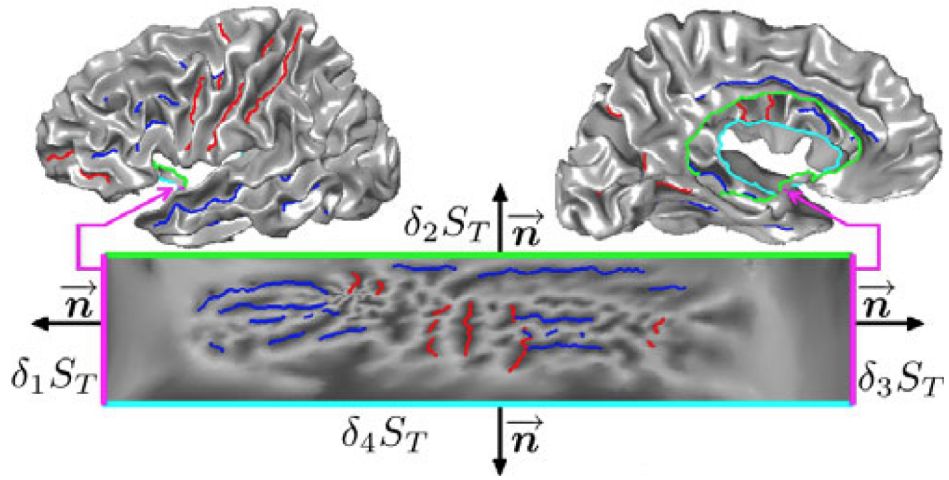


FIGURE A.9 – Méthode Hip-Hop qui permet d'obtenir une transformation d'une surface vers un rectangle (ou de façon équivalente, vers une sphère épointée de ses deux poles), avec des contraintes de latitude (en bleu) et de longitude (en rouge). La délimitation des deux calottes polaires est indiquée en vert et cyan.

L'approche consiste en deux étapes séparées :

”HIP” Tout d'abord, on cherche $f : \mathcal{M} \rightarrow [0, L] \times [0, w]$, une transformation qui préserve au mieux les angles (*transformation conforme*). Un passage par la théorie des fonctions holomorphes nous amène alors à considérer les deux solutions au problème elliptique suivant avec conditions aux bords mixtes (Dirichlet et Neuman) :

$$\begin{cases} \Delta_{\mathcal{M}} f_1 = 0, \text{ in } \mathcal{M}, \\ f_1 = f_1^0 \text{ on } \partial_1 \mathcal{M} \cup \partial_3 \mathcal{M} \\ \partial f_1 \cdot \vec{n} = 0 \text{ on } \partial_2 \mathcal{M} \cup \partial_4 \mathcal{M} \end{cases} \quad \begin{cases} \Delta_{\mathcal{M}} f_2 = 0, \text{ in } \mathcal{M}, \\ \partial f_2 \cdot \vec{n} = 0 \text{ on } \partial_1 \mathcal{M} \cup \partial_3 \mathcal{M} \\ f_2 = f_2^0 \text{ on } \partial_2 \mathcal{M} \cup \partial_4 \mathcal{M} \end{cases} \quad (\text{A.28})$$

où f_1 et f_2 sont les deux projections de f sur l'axe des x et des y . Cette étape va permettre de réaliser une première analyse de groupe des surfaces, c'est à dire d'obtenir une première idée du recouvrement des amers géométriques dans le rectangle. Plus précisément, à partir des différentes lignes on va pouvoir obtenir les coordonnées 2D de leur centre de gravité, lesquelles seront utilisées ensuite dans la deuxième partie. On note ainsi pour $s \in \mathcal{K}_1$ (resp $\mathcal{K}_2$), AC_s^1 (resp. AC_s^2) la coordonnée en x (resp. en y).

”HOP” On cherche ensuite la transformation définitive g en séparant là aussi la projection sur l'axe des x et des y .

$$\begin{cases} \Delta_{\mathcal{M}}g_1 + \lambda \sum_{s \in \mathcal{K}_1} \mathbf{1}_s w_s (g_1 - AC_s^1) = 0, & \text{in } \Omega, \\ g_1 = f_1^0 & \text{on } \partial_1\Omega \cup \partial_3\Omega \\ \partial g_1 \cdot \vec{n} = 0 & \text{on } \partial_2\Omega \cup \partial_4\Omega \end{cases} \quad (\text{A.29})$$

$$\begin{cases} \Delta_{\mathcal{M}}g_2 + \lambda \sum_{s \in \mathcal{K}_2} \mathbf{1}_s w_s (g_2 - AC_s^2) = 0, & \text{in } \Omega, \\ \partial g_2 \cdot \vec{n} = 0 & \text{on } \partial_1\Omega \cup \partial_3\Omega \\ g_2 = f_2^0 & \text{on } \partial_2\Omega \cup \partial_4\Omega \end{cases} \quad (\text{A.30})$$

où w_s est une pondération propre à chaque amer s et $\mathbf{1}_s$ est la fonction indicatrice de la ligne s .

La résolution numérique des deux équations se fait là encore par la méthode des éléments finis en prenant bien soin aux conditions aux bord. Le paramètre λ vient régler le degré de régularité de la transformation et peut s'optimiser. De même il est aussi possible de trouver un ratio L/w pour le rectangle qui minimise les distorsions angulaires.

Conclusion et perspectives

Dans cette partie nous avons rappelé le cadre général des éléments finis pour la résolution de certaines équations aux dérivées partielles. Nous avons ensuite proposé deux modèles d'évolution de surfaces qui pourraient rendre compte de l'apparition du plissement cortical, comme nous le verrons plus loin.

Avec ces deux modèles, nous disposons d'un faible nombre de paramètres libres (5 pour la réaction diffusion et un seul pour le lissage inverse) qui peuvent se révéler plus nombreux si on imagine les faire varier avec la

position spatiale. On peut ainsi généraliser le modèle de lissage avec un paramètre a constant sur des morceaux de surface¹⁰, de tels morceaux définissant différentes granularités possibles, de la plus grossière (avec 4-5 lobes cérébraux) à la plus fine (un point du maillage modélisant la surface). La ruse de calcul utilisée pour obtenir les aires et volumes des surfaces simulées (équation A.17) ne serait alors clairement plus possible et l’optimisation des paramètres deviendrait un problème beaucoup plus coûteux.

Plus généralement, il existe une littérature importante sur la question de l’estimation de paramètres dans des EDP et de nombreuses approches sont possibles, comme de décomposer les solutions de l’EDP sur une base de polynômes pour réduire la dimensionnalité du problème et ensuite appliquer des méthodes bayésiennes [Xun et al., 2013] ou encore des approches plus spécifiques à certaines applications, comme la croissance tumorale [Konukoglu et al., 2010]. Toujours est il que le choix d’un modèle biologiquement réaliste reste un point crucial qui mérite qu’on s’y attarde spécifiquement dans la partie C.3, pour ce qui concerne le développement du plissement cortical.

10. Pour éviter d’éventuels problèmes aux bords des morceaux, un raccord C^∞ est tout à fait envisageable, en utilisant une partition de l’unité prédéfinie.

Contributions principales

- [Auzias et al., 2013] Auzias, G., Lefevre, J., Le Troter, A., Fischer, C., Perrot, M., Régis, J., and Coulon, O. (2013). Model-driven harmonic parameterization of the cortical surface : Hip-hop. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 32(5) :873–887.
- [Khan et al., 2011] Khan, S., Lefevre, J., Ammari, H., and Baillet, S. (2011). Feature detection and tracking in optical flow on non-flat manifolds. *Pattern Recognition Letters*, 32(15) :2047–2052.
- [Lefevre and Baillet, 2008] Lefevre, J. and Baillet, S. (2008). Optical flow and advection on 2-riemannian manifolds : A common framework. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6(30) :1081–1092.
- [Lefèvre et al., 2009] Lefèvre, J., Leroy, F., Khan, S., Dubois, J., Hüppi, P. S., Baillet, S., and Mangin, J.-F. (2009). Identification of growth seeds in the neonate brain through surfacic helmholtz decomposition. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 252–263. Springer.
- [Lefèvre and Mangin, 2010] Lefèvre, J. and Mangin, J. (2010). A reaction-diffusion model of human brain development. *PLoS computational biology*, 6(4) :e1000749.
- [Lefevre et al., 2013] Lefevre, J., Intwali, V., Hertz-Pannier, L., Hüppi, P. S., Mangin, J.-F., Dubois, J., and Germanaud, D. (2013). Surface smoothing : a way back in early brain morphogenesis. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2013*, pages 590–597. Springer.

Chapitre B

Analyse spectrale

Dans ce chapitre, je présenterai une activité de recherche centrale dans mes travaux à la fois sur le plan théorique et appliqué. Cette activité est née de façon spontanée à travers des échanges fructueux avec David Germanaud au début de sa thèse de doctorat en 2009 à Neurospin. Le cadre général consiste à proposer une extension de l'analyse de Fourier sur des domaines arbitraires, typiquement des variétés Riemanniennes pour le cas continu ou des graphes pour le cas discret. Cette analyse généralisée permet d'étendre la notion de spectre à n'importe quelle fonction (avec des bonnes propriétés de régularité) vivant sur le domaine en question. Je rappellerai dans B.1 le cadre théorique et l'introduction des objets mathématiques fondamentaux que sont les fonctions propres et valeurs propres de l'opérateur de Laplace-Beltrami. Par rapport à l'article [Germanaud et al., 2012], j'insisterai sur les problématiques liées au calcul numérique et à la précision de la discrétisation.

Ensuite, je montrerai un certain nombre de développement plus récents qui ont tous en commun l'analyse spectrale.

L'utilisation de la transformée de Fourier à fenêtre sur des graphes sera présentée dans B.2 et correspond au travail de thèse de Hamed Rabiei, co-encadré par Frédéric Richard (I2M), Olivier Coulon (LSIS/INT) et moi-même. Ce type d'analyse vise à pallier les limitations intrinsèques de l'analyse de Fourier et à proposer des approches plus locales, à différentes échelles.

Au delà d'approches "à la Fourier", je montrerai ensuite l'utilisation possible des fonctions propres du laplacien pour segmenter de façon non-triviale certaines formes B.3 ou encore pour faire de la mise en correspondance de surfaces à topologie sphérique B.4. Ces travaux ont été réalisées en collaboration avec Antonietta Pepe, David Germanaud et Guillaume Auzias.

B.1 Le cadre général

Lorsqu'on cherche à étendre l'analyse de Fourier sur un domaine plus général qu'un segment ou une image, on peut être amené à imaginer deux solutions concrètes :

- On utilise une paramétrisation du domaine général pour se ramener à l'analyse de Fourier "classique". Par exemple si on travaille sur un morceau de surface $\mathcal{S}$ avec des bords, on peut tenter de définir une application $m : \mathcal{S} \rightarrow [0, 1] \times [0, 1]$ de cette surface vers le carré et alors, toute fonction f vivant sur la surface d'origine peut être transformée en une fonction m_*f sur le rectangle (parfois appelée pushforward) et qui vérifie $m_*f(p) = f(m^{-1}(p))$. Une illustration de ce procédé est proposé sur la figure B.1. Il "suffit" ensuite de faire l'analyse de Fourier de la fonction f pour récupérer son spectre par exemple. L'inconvénient d'une telle approche est que le résultat de l'analyse de Fourier dépend fortement de la façon dont on a défini l'application m . Par exemple on peut choisir pour celle-ci une transformation qui préserve les angles, en vertu du théorème de l'application conforme de Riemann (voir par ailleurs l'approche HIP-HOP rappelée dans la partie C.2.2). Mais un tel choix se fera par exemple au détriment de la préservation des distances. On peut alors légitimement se demander ce qu'une analyse de Fourier révèle si certains motifs périodiques sur la surface d'origine sont transformés en de nouveaux motifs sur le carré. Il y a un risque certain de perdre les fréquences d'origine.
- Une autre technique consiste à généraliser le procédé de l'analyse de Fourier. Pour cela il faut se rappeler quelques propriétés élémentaires. En 1D, la transformée de Fourier s'obtient à l'aide du produit scalaire d'une fonction de carré intégrable avec les fonctions $x \rightarrow \exp(i\omega x)$ paramétrées par ω ou si on préfère les fonctions $x \rightarrow \cos(\omega x)$ et $x \rightarrow \sin(\omega x)$. Le produit scalaire est ici à comprendre comme une intégrale sur le domaine d'intérêt :

$$\langle f, g \rangle = \int f(x)g(x)dx$$

Le point clef est que l'exponentielle complexe (et également les fonctions sinus et cosinus) vérifie l'équation différentielle suivante

$$g''(x) = -\omega^2 g(x) \tag{B.1}$$

Cette formule se généralise bien sur en nD lorsqu'on considère les bases de Fourier sous la forme $\mathbf{x} \rightarrow \exp(i\mathbf{x} \cdot \boldsymbol{\omega})$ avec $\mathbf{x}$ un vecteur de $\mathbb{R}^n$ et $\boldsymbol{\omega}$

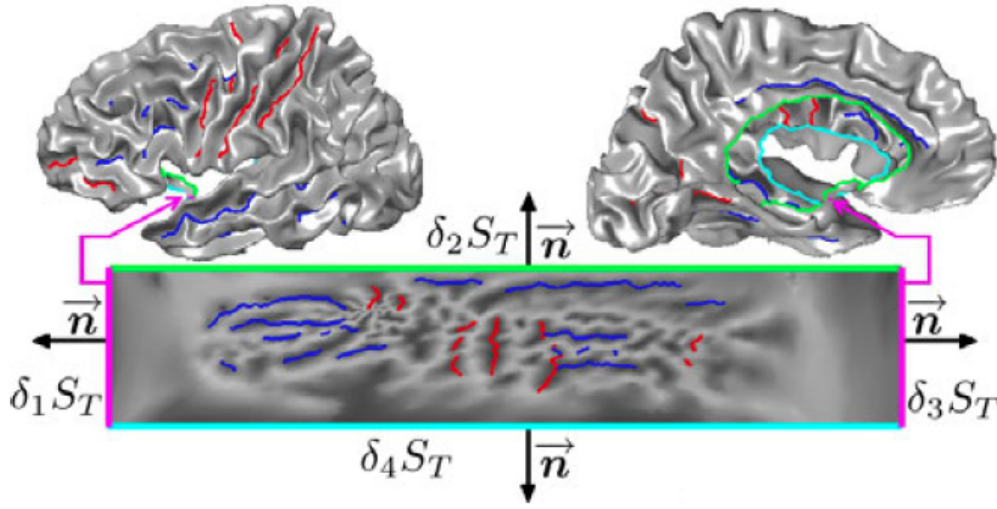


FIGURE B.1 – Méthode de paramétrisation de la surface corticale proposée dans [Auzias et al., 2011]. Le rectangle montre le cerveau aplati et les niveaux de gris décrivent la courbure moyenne de la surface d’origine projetée sur le rectangle. Il s’agit donc du pushforward de la fonction courbure. On note de fortes distorsions aux bords du domaine.

un vecteur de n fréquences $(\omega_1, \dots, \omega_n)$. On a alors l’identité suivante :

$$\Delta g(\mathbf{x}) = -(\omega_1^2 + \dots + \omega_n^2)g(\mathbf{x}) \quad (\text{B.2})$$

Dans la suite nous partirons donc de ce constat que les bases de Fourier classiques sont des fonctions propres du laplacien pour construire des bases de Fourier généralisées sur des variétés ou des graphes.

L’idée précédente n’est bien sûr pas nouvelle et tire son origine même de *la théorie analytique de la chaleur* de Joseph Fourier (1822) voire encore avant de l’expérience des plaques de Chladni. Dans l’étude de l’équation de la chaleur, un but recherché est d’obtenir la décomposition d’une solution, dont la forme analytique est en général non connue, dans une base de fonctions propres du laplacien. Sur des domaines quelconques, on se rend vite compte qu’il y a un double niveau d’inconnues puisque les fonctions propres ne sont pas non plus exprimables à l’aide de fonctions usuelles ou dit autrement paramétriques. A ce stade on peut signaler un travail intéressant et curieusement méconnu qui essaie de concilier l’approche paramétrique fournie par les harmoniques sphériques¹ et le caractère intrinsèque d’une surface à topologie

1. Les fonctions propres de l’opérateur de Laplace-Beltrami sur la sphère, qui peuvent s’écrire à l’aide de fonctions trigonométriques appliquées aux coordonnées sphériques. Plus

sphérique [Chung et al., 2008].

Notre approche pour généraliser l'analyse de Fourier consiste donc à résoudre le problème aux valeurs propres suivant :

$$\Delta_{\mathcal{M}}\phi = -\lambda\phi \quad (\text{B.4})$$

D'un point de vue théorique, un tel problème est bien connu depuis longtemps [Berger, 2003]. Pour l'espace $L^2(\mathcal{M})$ des fonctions de carré intégrable sur $\mathcal{M}$ muni du produit scalaire

$$\langle f, g \rangle_{L^2(\mathcal{M})} = \int_{\mathcal{M}} fg$$

il existe une suite croissante de valeurs tendant vers $+\infty$, $\lambda_0 = 0 \leq \lambda_1 \leq \dots$ et une base de fonctions propres orthonormées $\phi_0, \phi_1, \dots$ vérifiant $\Delta_{\mathcal{M}}\phi_i = -\lambda_i\phi_i$.

Ainsi toute fonction $f \in L^2(\mathcal{M})$ peut être décomposée dans la base précédente :

$$f = \sum_{i=0}^{+\infty} f_i \phi_i, \text{ with } f_i = \int_{\mathcal{M}} f \phi_i. \quad (\text{B.5})$$

L'ensemble des valeurs f_i est parfois appelé *spectre de la fonction* f^2 .

A ce stade, deux questions se posent :

- Comment obtenir de façon constructive les λ_i et les ϕ_i ?
- Existente ils des propriétés générales sur ces deux objets mathématiques et comment les utiliser dans un contexte applicatif particulier comme celui de l'étude de formes ?

Premières propriétés sur les (λ_i, ϕ_i) Nous répondons d'abord à la seconde question avec quelques résultats généraux qui permettent d'avoir une

précisément

$$Y_{l,m}(\theta, \varphi) = P_{l,m}(\theta, \varphi) \exp(im\varphi) \quad (\text{B.3})$$

avec $l \in \mathbb{N}$ et $|m| \leq l$. $P_{l,m}$ est un polynôme obtenu à partir du polynôme de Legendre P_l . $Y_{l,m}$ est associé à la valeur propre $-l(l+1)$.

2. Et il ne doit bien sûr pas être confondu avec le spectre de l'opérateur de Laplace-Beltrami, c'est à dire l'ensemble des valeurs propres.

intuition rapide sur les λ_i et les ϕ_i . Nous reviendrons sur des aspects plus spécifiques ultérieurement B.4 ou dans l’annexe.

On introduit tout d’abord les notions d’ensembles *nodaux* d’une fonction (propre) ϕ , les points de $\mathcal{M}$ où ϕ s’annule et de *domaines nodaux* de ϕ , les composantes connexes du complémentaire de l’ensemble nodal de ϕ . Un premier résultat célèbre est le *théorème nodal de Courant* qui donne l’encadrement du nombre de domaines nodaux entre 2 et $n + 1$ de ϕ_n , n -ème fonction propre de l’opérateur de Laplace-Beltrami avec conditions aux bords de Neuman³.

Un second résultat de 1911 dû à Herman Weyl précise le comportement asymptotique de λ_n quand n est grand de l’ordre de $4\pi n / \text{Aire}(\mathcal{M})$. Cet ordre de grandeur nous donne deux informations, à la fois sur la divergence des valeurs propres et sur leur dépendance à l’inverse de l’aire totale de la surface. D’un point de vue physique il est alors naturel d’interpréter $\sqrt{\lambda_n}$ comme une fréquence spatiale.

Si on veut être un peu plus quantitatif, on peut proposer deux façons de calculer une longueur d’onde caractéristique pour une fonction propre ϕ_n , soit via $2\pi/\sqrt{\lambda_n}$, soit en se disant que sur la surface $\mathcal{M}$ on trouve D_n domaines nodaux dont la forme peut être approchée grossièrement par des carrés, fournissant une autre longueur d’onde $(\text{Aire}(\mathcal{M})/D_n)^{1/2}$ obtenue comme le côté d’un carré⁴.

Calcul numérique de la décomposition spectrale La réponse à la première question peut être obtenue en se référant à la partie A.2. Notons tout d’abord que la décomposition spectrale numérique d’opérateurs définis sur des surfaces ou des variétés a émergé il y a environ 10 ans. On note la première apparition du concept dans la communauté ”machine learning” par exemple chez [Belkin and Niyogi, 2003]. Le calcul permet alors surtout de réaliser des représentations de données en basse dimension ou de faire du clustering (voir B.3). Il est ensuite très intéressant de voir émerger la notion et le calcul de la diagonalisation du laplacien sur des surfaces de façon concomitante [Reuter et al., 2006, Qiu et al., 2006, Lévy, 2006].

3. Egaleme nt valide pour une surface sans bords

4. Ce raisonnement pourrait s’avérer un peu abusif puisqu’il suppose que les fonctions propres du laplacien partitionnent tout domaine en un certain nombre de carrés. Le problème n’est pas qu’il s’agisse d’une forme simple comme un carré mais que les lignes nodales pourraient ne jamais s’auto-intersecter comme cela est conjecturé dans [Bonito and Glowinski, 2014] suite à des simulations numériques sur des formes sans symétries.

Au delà de possibles questions de paternité, toutes ces approches proposent aussi différentes méthodes de calcul numérique des valeurs propres et fonction propres du laplacien. Du côté du machine learning, les variétés sont souvent représentées par des nuages de points non structurés. L'opérateur de Laplace-Beltrami est alors discrétisé à l'aide d'un noyau gaussien avec une certaine taille caractéristique et des propriétés de convergence peuvent être établies [Belkin and Niyogi, 2008]. L'inconvénient d'une telle approche est que la taille du noyau impose de prendre en compte beaucoup de voisins d'un point donné ce qui conduit à travailler sur des matrices pleines. Dans le cas spécifique des surfaces, les points sont structurés par une triangulation et le laplacien peut être discrétisé localement par la méthode des cotangentes [Lévy, 2006] mais les propriétés de convergence ne sont valides que pour des maillages réguliers [Xu, 2004]. Dans la suite, nous reprenons l'approche des éléments finis utilisée dans [Reuter et al., 2006, Qiu et al., 2006] et qui fonctionne sur le même principe que la précédente.

En utilisant une approche variationnelle pour l'équation aux valeurs propres et en discrétisant à l'aide de la méthode des éléments finis on peut se ramener à un problème matriciel de calcul de valeurs propres :

$$AX = -\lambda BX$$

où les matrices A et B ont été définies dans l'équation A.8. Si n est le nombre de noeuds du maillage, le problème discret fournit n valeurs λ_i positives et n vecteurs propres associés puisqu'on peut montrer que la matrice A est symétrique positive et B est symétrique définie positive. On dispose de bornes sur l'erreur d'approximation des valeurs propres et fonctions propres :

$$\lambda_i \leq \lambda_i^h \leq \lambda_i + C_1 h^2 \lambda_i^2 \quad (\text{B.6})$$

$$\|\phi_i - \phi_i^h\|_{L^2(\mathcal{M})} \leq C_2 h^2 \lambda_i^2 \quad (\text{B.7})$$

où λ_i^h et ϕ_i^h sont les approximations, C_1 et C_2 des constantes et h le pas de discrétisation.

Pour le calcul des coefficients f_i on ne cherche pas à discrétiser l'intégrale dans la formule qui permet de les calculer mais on utilise la version discrète du produit scalaire de $L^2(\mathcal{M})$ donnée par $\langle X, Y \rangle = {}^t X B Y$.

On peut illustrer l'impact de l'échantillonnage de la surface sur l'erreur à travers les deux graphiques de la figure B.2. Notons tout d'abord qu'il existe peu de cas tests pour vérifier la précision des schémas numériques puisqu'on ne connaît de formules analytiques pour les fonctions propres du Laplacien seulement sur le rectangle, certains triangles particuliers et la sphère. Nous avons

ici choisi la sphère avec trois niveaux de discrétisation (642, 2562 et 10242 sommets). Pour chaque harmonique sphérique de niveau l considéré ϕ , il est donc possible d’obtenir une expression exacte aux points d’échantillonnages $\phi(\mathbf{x}_i)$. Toujours de façon exacte on peut obtenir $(\Delta_{\mathbb{S}^2}\phi)(\mathbf{x}_i) = -l(l+1)\phi(\mathbf{x}_i)$. Puis la discrétisation de l’opérateur de Laplace-Beltrami - via la méthode des cotangentes - permet d’obtenir une valeur approchée $(\Delta_{\mathbb{S}^2}^h\phi)(\mathbf{x}_i)$. Il est alors naturel de regarder l’erreur sous la forme :

$$\sqrt{\sum_{i=1}^N \left((\Delta_{\mathbb{S}^2}\phi)(\mathbf{x}_i) - (\Delta_{\mathbb{S}^2}^h\phi)(\mathbf{x}_i) \right)^2}$$

La borne donnée par B.7 suggère que l’erreur au niveau des Laplacien de ϕ est bornée par $C_2 h^2 \lambda_i$. Sur la figure B.2 le graphique du haut montre justement l’erreur moyenne à travers les harmoniques sphériques de même ordre l . L’évolution semble quadratique ce qui est en accord avec la borne précédente, fonction de $\lambda_l = l(l+1)$. De façon complémentaire le graphique du bas montre l’évolution de l’erreur avec la taille caractéristique du maillage en échelle logarithmique. Compte tenu de la borne précédente il est naturel d’observer une droite mais il est plus intrigant de constater que la pente varie en fonction du niveau de l’harmonique considéré.

Au final ces résultats soulignent à quel point il est nécessaire de faire attention à la qualité de la discrétisation des surfaces et aussi à l’échelle spatiale où on observe des fonctions, les hautes fréquences produisant plus d’erreur.

Descripteurs spectraux L’obtention des valeurs propres λ_i et vecteurs propres ϕ_i n’est pas une fin en soi et il existe une assez vaste littérature [Zhang et al., 2010] sur la façon de les utiliser pour décrire, segmenter ou encore classifier des formes géométriques. On notera ainsi à titre illustratif :

- L’utilisation de la suite des λ_i dans [Niethammer et al., 2007, Wachinger et al., 2015] pour comparer des structures cérébrales. Dans ces deux études, plusieurs normalisations sont proposées, par l’aire de la surface ou par l’ordre de la valeur propre. Dans [Gao et al., 2014] les auteurs proposent de considérer le résidu de λ_i après correction par la valeur asymptotique donnée par la formule de Weyl. D’un point de vue fondamental, le spectre des λ_i est invariant par isométrie et peut être aisément renormalisé après changement d’échelle. Néanmoins il ne peut pas non plus être considéré comme un véritable descripteur dans la mesure où il existe des domaines non trivialement reliés et qui possèdent pourtant le même spectre [Gordon et al., 1992]. Ce contre-

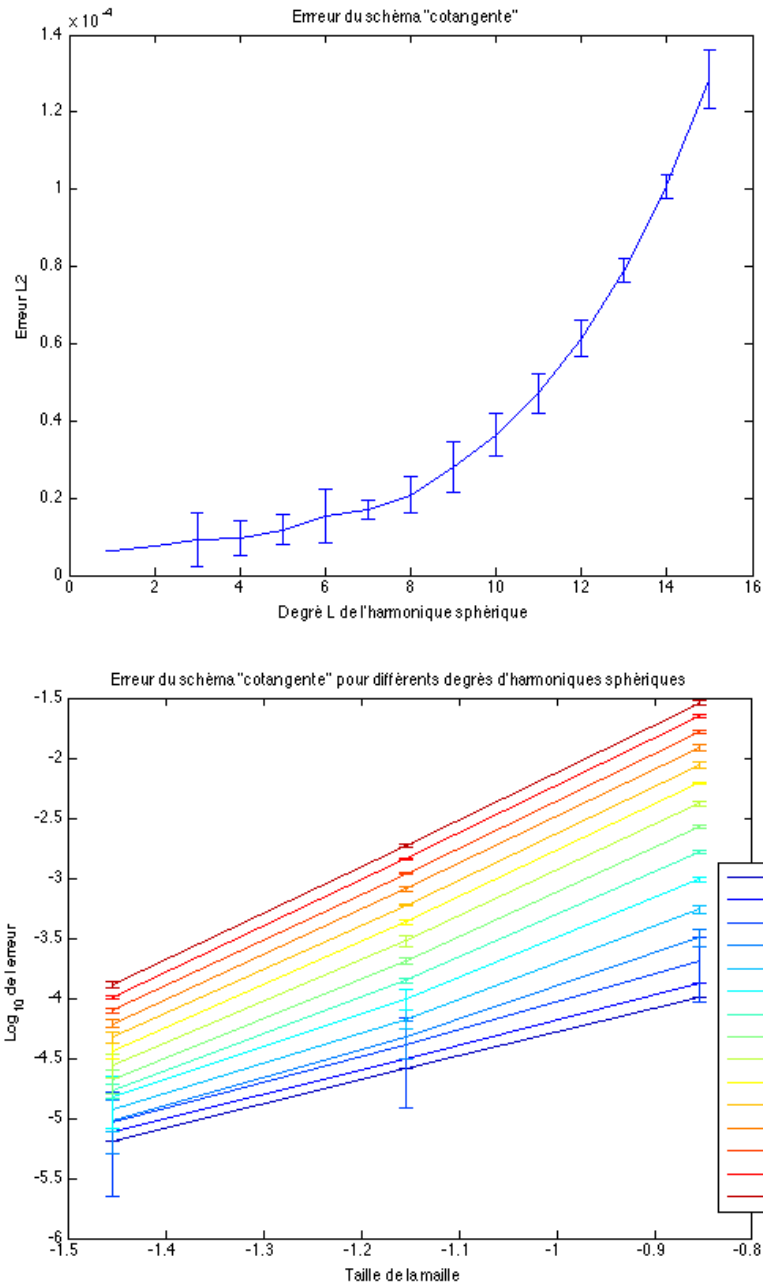


FIGURE B.2 – En haut : Evolution en fonction de l de l'erreur en norme 2 entre le laplacien d'harmoniques sphériques de niveau (m, l) obtenues numériquement et analytiquement. Les barres d'erreur sont calculées pour les mêmes valeurs de l avec $0 \leq m \leq l$. En bas : Evolution de l'erreur pour les différentes harmoniques sphériques en fonction de la taille moyenne d'une maille. Trois sphères de 642, 2562 et 10242 sommets ont été utilisées.

exemple est venu répondre à une conjecture célèbre de Kac sur la possibilité de reconstruire la forme d’un tambour à partir des λ_i [Kac, 1966].

- L’utilisation de la géométrie présent dans les ϕ_i , en particulier via le nombre de domaines nodaux [Lai et al., 2009], pour distinguer le noyau caudé du putamen.
- L’utilisation des valeurs propres et vecteurs propres pour construire des fonctions spatio-temporelles possédant de bonnes propriétés dans des contextes de recalage par exemple. De telles fonctions sont entre autres le noyau de la chaleur [Sun et al., 2009a] ou le noyau de l’équation des ondes [Aubry et al., 2011].

Nous verrons à la partie D.1 une utilisation originale de la décomposition spectrale dans une application spécifique qui touche à la quantification de la variabilité du plissement cérébral en fonction de la taille globale. Cette application s’inscrit en droite ligne dans une analyse ”à la Fourier” de fonctions décrivant le plissement, par exemple la courbure moyenne d’une surface.

Nous reviendrons aussi dans B.3, B.4 sur des questions plus géométriques soulevées en observant des fonctions propres basse-fréquence du laplacien et leur intérêt pour la morphologie du cerveau.

B.2 Vers des approches plus locales

Nous avons vu précédemment le cadre de l’analyse harmonique sur des surfaces ou des variétés riemanniennes et l’évocation d’analyse ”à la Fourier” de certaines fonctions. Dans une démarche généralisatrice, il est naturel de chercher à transposer d’autres méthodes d’analyse de signaux, plus parsimonieuses comme les ondelettes, sur des domaines plus généraux qu’un segment ou un rectangle. Dans la littérature on trouve un certain nombre de généralisation. On peut brièvement mentionner des travaux portant sur des analyses multirésolution appliquées à des ensembles de points non réguliers [Daubechies et al., 1999] ou un cadre général qui utilise un opérateur de diffusion (comme l’opérateur de Laplace-Beltrami pour des variétés) pour réaliser l’analyse multiéchelle [Coifman and Maggioni, 2006]. Récemment une approche basée sur une construction élégante et une implémentation efficace a gagné en popularité [Hammond et al., 2011]. La construction repose sur l’expression de la transformée en ondelettes dans le domaine de Fourier. Ce changement de représentation a le mérite d’être plus simple et plus général pour des objets comme des graphes ou des variétés, où les notions de translation ou d’échelle ne sont pas évidentes à définir.

Dans sa thèse de mathématiques et informatique, Hamed Rabiei a utilisé le cadre de la transformée de Fourier à fenêtre sur des graphes proposé initialement dans [Shuman et al., 2012]. Formellement, un opérateur de translation vers un point i peut être défini comme suit :

$$(T_i f)(n) := (f * \delta_i)(n) = \sum_k \widehat{f * \delta_i}(k) \phi_k(n) = \sum_k \widehat{f}(k) \phi_k(i) \phi_k(n)$$

où ϕ_i est une fonction propre de l'opérateur de Laplace-Beltrami. De la même façon on a un opérateur de modulation :

$$(M_k f)(n) := f(n) \phi_k(n)$$

Si on se donne une fonction fenêtre g par les valeurs de ses coefficients de Fourier $\hat{g}(k)$, on peut définir un atome au point i et à la fréquence k :

$$g_{i,k}(n) := (M_k T_i g)(n)$$

et la transformée à fenêtre d'une fonction f est l'ensemble des coefficients $\langle g_{i,k}, f \rangle$ (spectre local) où $\langle \cdot, \cdot \rangle$ est un produit scalaire sur les fonctions. Sur la figure B.3 a) on illustre le comportement de deux spectres locaux qui donnent visuellement une première idée du degré de régularité de la fonction analysée (ici la courbure moyenne).

Après avoir adapté cette transformée dans le cadre spécifique des surfaces triangulées, Hamed Rabiei a ensuite proposé des indices locaux qui permettent de résumer la quantité d'information importante qui se trouve dans les coefficients $\langle g_{i,k}, f \rangle$:

$$TP_f(i) = \sum_k |\langle g_{i,k}, f \rangle|^2 \text{ et } TWP_f(i) = \sum_k \left(\frac{\lambda_k}{\lambda_2} \right)^2 |\langle g_{i,k}, f \rangle|^2 \quad (\text{B.8})$$

TP est la puissance totale en un point i et TWP une puissance pondérée par les fréquences λ_k normalisées par la fréquence fondamentale du domaine λ_2 . La figure B.3 b) montre le comportement de TP et TWP le long du rectangle ondulé et traduit leur lien avec l'irrégularité de la fonction analysée. L'approche proposée par Hamed Rabiei s'est pour le moment située dans un contexte appliqué avec la quantification du plissement cortical. Une étape ultérieure viserait à mieux caractériser mathématiquement le degré de régularité d'une surface à l'aide de la transformée de Fourier à fenêtre. Le cadre très récent des surfaces fractales simulées par synthèse spectrale s'y prêterait ainsi tout à fait [Gelbaum and Titus, 2013].

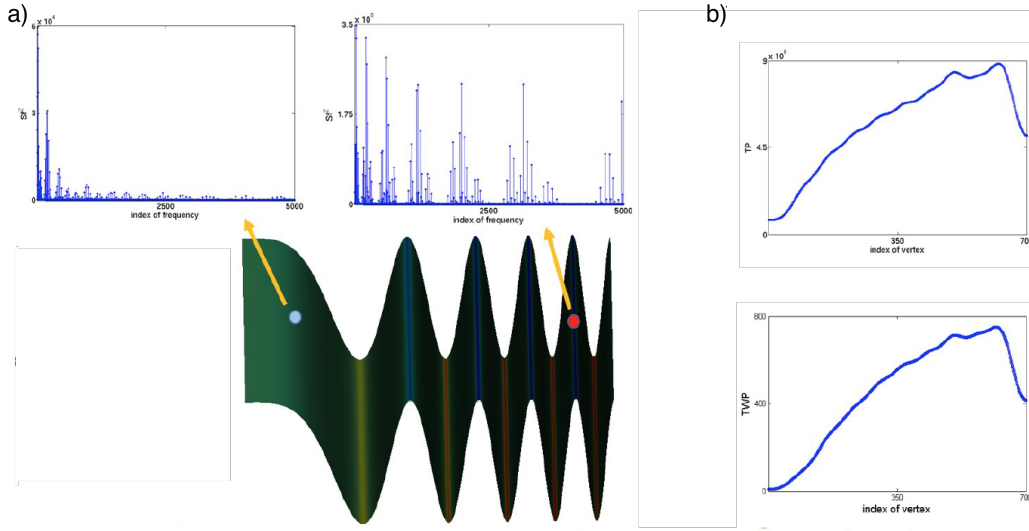


FIGURE B.3 – a) Rectangle ondulé où la courbure moyenne est analysée par la transformée de Fourier à fenêtre. On voit deux exemples de spectres locaux dans deux parties plutôt basse et haute fréquence. b) Indices TP et TWP qui caractérisent l'irrégularité locale de la courbure moyenne. Adapté de [Rabiei et al., 2015].

B.3 Clustering spectral

Comme précédemment mentionné, les fonctions propres ϕ_n apportent aussi une information quant à la surface $\mathcal{M}$ considérée. Lorsqu'on observe ces premières fonctions (basses fréquences) on peut être tenté d'y voir une information géométrique, en particulier pour ce qui touche à la forme du cerveau sur la figure B.4. Ainsi le premier mode propre - appelé aussi *vecteur de Fiedler* dans la communauté de théorie algébrique des graphes - semble décrire l'élongation de la forme. Dans l'annexe nous reviendrons sur le fait que les extrema globaux de ϕ_1 pourraient donner les points les plus distants de la forme. Mais de façon un peu duale, il est intéressant de remarquer que les lignes de niveaux de ce vecteur de Fiedler offrent par endroit un alignement assez bon avec certains plis comme le sillon central. Ce point est déjà présent en creux dans la littérature mais ne semble avoir été abordé que pour faire de la reconnaissance de sillons [Shi et al., 2009], ces auteurs préférant utiliser les fonctions propres de façon plus classique pour disposer d'un espace de représentation intrinsèque qui s'affranchit des questions de référentiel 3D, comme on s'en convainc rapidement sur la figure B.5.

Compte tenu de ces observations il peut alors sembler naturel d'utiliser l'in-

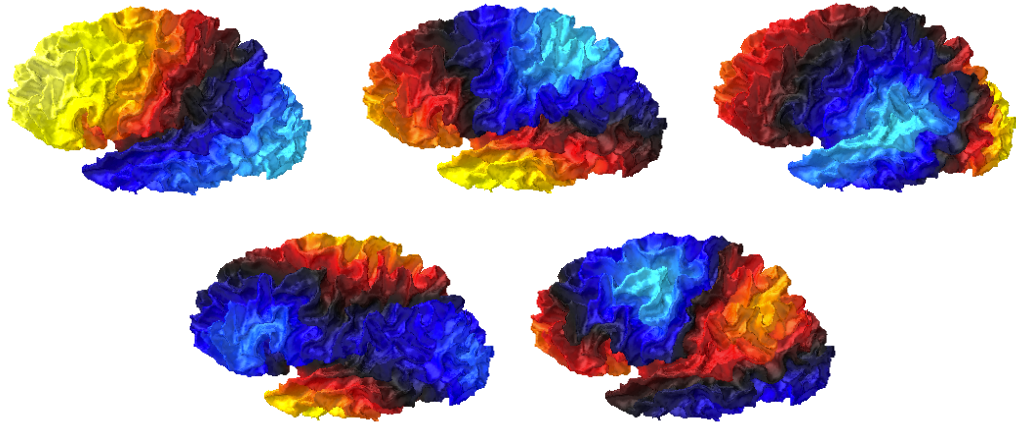


FIGURE B.4 – De gauche à droite, de haut en bas : Représentation des cinq premiers modes propres non triviaux ϕ_n ($n = 1..5$). La couleur code pour le signe, négatif en bleu clair et positif en jaune en passant par des valeurs proches de zéro en noir.

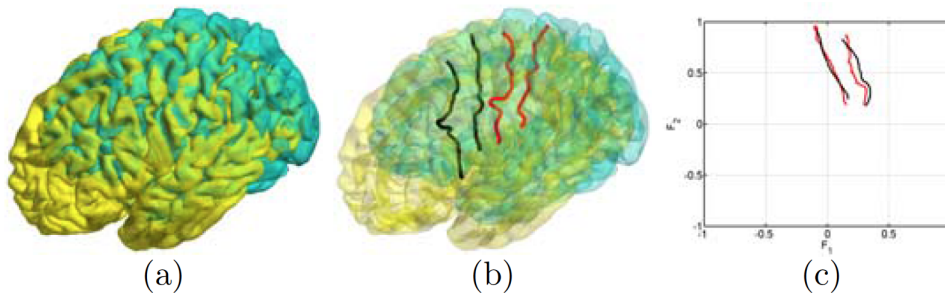


FIGURE B.5 – Figure adaptée de [Shi et al., 2009] : A gauche, deux surfaces corticales non alignées en 3D. Au milieu, les sillons centraux et post-centraux pour les deux sujets (chaque couleur correspond à un sujet). A droite : superposition des deux structures dans un sous-espace généré par deux fonctions propres de basse fréquence.

formation spatiale basse fréquence de ces premiers modes propres pour essayer de retrouver de façon systématique des structures ou délimitations caractéristiques, typiquement des lobes ou des sillons⁵.

B.3.1 Aspects techniques généraux

Les méthodes de *clustering spectral* offrent un bon cadre théorique et pratique pour mettre en oeuvre les idées précédentes. Cette approche a été introduite initialement dans le domaine de l'apprentissage automatique [Ng et al., 2002, Von Luxburg, 2007] avec rapidement des applications pour la segmentation de maillage [Liu and Zhang, 2004, Zhang and Liu, 2005]. Le principe général consiste à définir une similarité entre N données, par exemple, si celles-ci sont décrites par des vecteurs $y_i \in \mathbb{R}^d$, via la matrice $N \times N$:

$$(S_{i,j}) = \exp \left(- \|y_i - y_j\|^2 / (2\sigma^2) \right) \quad (\text{B.9})$$

Puis une matrice laplacienne est obtenue à partir de cette matrice qu'on peut voir aussi comme une matrice d'adjacence pondérée. Il existe un certain nombre de choix possibles, respectivement non normalisé, normalisé symétrique ou non :

$$L = D - S \quad L = Id - D^{-1/2} S D^{-1/2} \quad L = Id - D^{-1} S \quad (\text{B.10})$$

Ensuite une décomposition spectrale est réalisée sur la matrice L pour obtenir les K premiers vecteurs propres $V_i \in \mathbb{R}^N$ et valeurs propres $\lambda_i \in \mathbb{R}$ dont on peut montrer qu'elles vérifient la propriété $0 = \lambda_1 \leq \dots \leq \lambda_K$. Enfin un clustering peut être appliqué sur les N points $y_j \in \mathbb{R}^K$ obtenus à partir des vecteurs propres V_i selon le schéma suivant :

$$\left(\begin{array}{c|cc} | & \dots & | \\ V_1 & \dots & V_K \\ | & \dots & | \end{array} \right) = \left(\begin{array}{ccc} - & y_1 & - \\ \dots & \dots & \dots \\ - & y_N & - \end{array} \right) \quad (\text{B.11})$$

Le nombre de clusters est en général choisi égal à K .

5. La genèse de ce qui va suivre relève plus en réalité d'une découverte "par hasard" que d'un programme clairement suivi. L'idée même d'utiliser un clustering spectral n'a pas été prémédité. La démarche consistait plutôt à utiliser des méthodes de clustering pour identifier différentes vagues de plissement, motivation principale à l'origine de *Spangy*, l'outil d'analyse spectrale de la surface corticale [Germanaud et al., 2012]. On peut donc dire que le clustering spectral a été "redécouvert" sans le savoir !

On justifie le bon fonctionnement de l'algorithme dans les cas extrêmes (rarement satisfaits) où les K groupes recherchés sont totalement séparés. Dans ce genre de situations, le graphe pondéré induit par la matrice de similarité possède K composantes connexes et on peut montrer en conséquence que la valeur propre 0 est de multiplicité K . Une base du sous-espace propre est alors donné par les fonctions indicatrices des composantes connexes, pondérées éventuellement par la matrice $D^{-1/2}$ pour le laplacien normalisé symétrique. Ce résultat est encore vrai si on perturbe un peu la matrice laplacienne et si la première valeur propre non nulle de chaque sous-bloc est inférieure à 1. Il est possible de voir qu'un graphe présentant des goulots d'étranglements ("bottlenecks") va satisfaire ce genre d'hypothèse, ce qui est expliqué en détail dans [Ng et al., 2002].

L'application de cette approche à la forme du cerveau pose donc naturellement question dans la mesure où cette surface ne possède pas de composantes connexes distinctes ni même de goulots d'étranglements. Je reviendrai plus tard sur l'interprétation anatomique que l'on peut donc faire du clustering spectral, appliqué à la fois sur un ensemble de cerveaux adultes et sur une petite cohorte de cerveaux fœtaux à différents âges gestationnels C.2.3.

B.3.2 Segmentation conjointe de maillages

Initialement nous avons découvert par hasard sur une surface corticale que l'application d'un clustering spectral à 6 classes fournissait une segmentation du cortex en des régions qui pouvaient être apparentées aux lobes, frontal (divisé en deux), pariétal, temporal, occipital, ainsi qu'une grosse région recouvrant la face interne (voir les segmentations sur la figure B.6). La suite logique de cette constatation était donc :

- de quantifier la stabilité d'une telle segmentation à travers un ensemble de cerveaux adultes sains.
- de vérifier éventuellement qu'un nombre de classes égal à 6 dans le clustering spectral correspondait à une sorte d'optimum.
- d'envisager que cette segmentation puisse être déjà présente au cours de la morphogénèse précoce, en vertu de certaines hypothèses sur le plissement cortical [Foubet and Toro, 2015].

Le premier point a été initialement abordé dans [Lefevre et al., 2014] en collaboration avec Guillaume Auzias et David Germanaud. Le troisième a été discuté au travers de l'étude [Pepe et al., 2015] conduite par Antonietta Pepe sur des données d'imagerie fœtale. Je décris maintenant la démarche générale commune à ces deux études et en particulier le second point précédent, qui

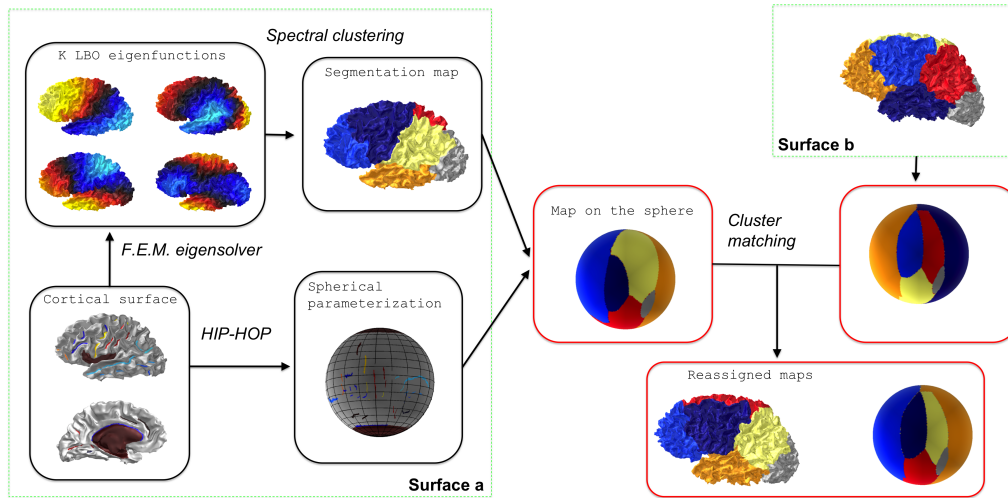


FIGURE B.6 – Les différentes étapes pour parvenir à une segmentation consistante de deux (et donc d’un ensemble) de surfaces (corticales) : clustering spectral, paramétrisation sphérique et appariement de clusters.

visée à objectiver une structure ”optimale”⁶ dans les données. Ces étapes sont aussi illustrées partiellement dans la figure B.6 pour les 3 premiers points :

1. **Clustering spectral individuel.** Cette étape est réalisée dans le même esprit que les méthodes classiques de clustering spectral à K classes. Une modification mineure est apportée en utilisant les K premières fonctions propres de l’opérateur de Laplace-Beltrami obtenues par la méthode des éléments finis, plutôt que des vecteurs propres d’une matrice laplacienne. Il pourrait être intéressant de voir le bénéfice (ou le coût) de notre approche.
2. **Paramétrisation sphérique.** Pour chaque surface individuelle la méthode de paramétrisation ”HIP-HOP” [Auzias et al., 2013] est ensuite appliquée. Pour résumer rapidement elle consiste à obtenir une transformation $\mathbf{m}$ d’une surface $\mathcal{S}$ vers la sphère $\mathbb{S}^2$. Cette transformation est recherchée la plus régulière possible au sens de la préservation des angles et de contraintes d’alignement de certains repères anatomiques (sillons corticaux) bien choisis sur des méridiens et parallèles de la sphère.
3. **Réordonnancement des labels individuels** de façon à obtenir

6. Avec tout ce qu’il peut y avoir de non absolu dans le choix des critères définissant l’optimalité.

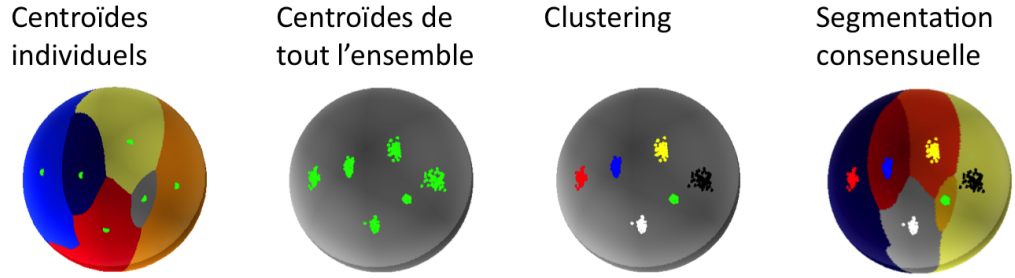


FIGURE B.7 – Les différentes étapes pour le réordonnancement des labels.

une correspondance optimale des différentes régions segmentées. Cette étape technique est une conséquence classique des méthodes de classification non supervisée où des labels de groupes sont attribués de façon non consistante d'un partitionnement à un autre. Deux stratégies différentes ont été utilisées mais toutes les deux utilisent la sphère comme repère commun pour réaliser une comparaison :

- Les segmentations définies sur les surfaces d'origine peuvent être transportée aisément sur la sphère. Pour des raisons d'efficacité on approxime le barycentre au sens de Fréchet de chaque région par un barycentre en 3D reprojeté ensuite sur la sphère. L'ensemble des barycentres pour tous les sujets est ensuite de nouveau partitionné en K classes. Cette approche est résumée sur la figure B.7. On peut la qualifier de simple mais aussi de simpliste dans la mesure où elle suppose une organisation idéale des centroïdes en K groupes bien distincts ce qui n'est plus vérifié en pratique quand K devient supérieur à 6. On risque alors au niveau individuel d'assigner le même label à deux régions différentes.
- Une stratégie plus intéressante consiste alors à appliquer l'algorithme de Munkres (ou algorithme hongrois) [Munkres, 1957]. Cette méthode permet de résoudre le problème d'affectation avec une complexité en $O(K^3)$. Si on part de deux segmentations f_1 et f_2 de la sphère, des fonctions de $\mathbb{S}^2$ dans $\{1, \dots, K\}$, on calcule K^2 couts entre une région de label i pour la première segmentation et une région j pour la seconde. On propose la mesure suivante :

$$Cout(i, j) = 1 - Dice(f_1^{-1}(i), f_2^{-1}(j))$$

où $Dice(A, B) = 2|A \cap B|/(|A| + |B|)$, A et B étant deux ensembles de cardinal $|A|$ et $|B|$ respectivement⁷. De façon plus explicite, ce

7. On peut aussi remplacer le cardinal de l'ensemble par une mesure d'aire.

cout sera nul si deux régions se superposent parfaitement et égal à 1 si elles n'ont aucune intersection. L'algorithme hongrois va donc trouver la permutation σ qui minimise la fonction

$$Dist(f_1, \sigma \cdot f_2) = \sum_{i=1}^K Cout(i, \sigma(i))$$

il va donc essayer de faire correspondre au mieux les deux segmentations. On considère alors une segmentation de référence prise arbitrairement et on va ensuite appliquer l'algorithme hongrois $K - 1$ fois sur les segmentations restantes.

4. **Evaluation de la reproductibilité.** Lorsque toutes les segmentations ont été correctement réordonnées, il est possible ensuite d'en extraire des informations de reproductibilité au niveau du groupe. Une idée naturelle est de mesurer la somme de tous les recouvrements entre 2 segmentations réordonnées, comme cela a été proposé dans [Pepe et al., 2015] :

$$D_r(K) = \sum_{i=1}^K \sum_{j=i+1}^K Dist(f_i, f_j)$$

De façon relativement voisine nous avons aussi proposé dans [Lefevre et al., 2014] une mesure d'erreur entre les centroïdes individuels et les centres de gravité des méta-clusters obtenus dans l'étape 3. Cette mesure s'interprète aisément sur la figure B.7 comme la dispersion des 6 groupes de points projetés sur la sphère.

5. **Concordance avec l'anatomie** En parallèle de la cohérence d'ensemble des segmentations, il est aussi légitime de se poser la question de leur cohérence individuelle avec des caractéristiques anatomiques pour chaque cerveau. Comme déjà mentionné, note niveau de description anatomo-fonctionnelle des surfaces corticales se situe à une échelle relativement grossière, celle des lobes. Pour autant il semble que ce soit un choix initial naturel et ce pour plusieurs raisons. Il s'agit d'une découpe du cortex qui a été proposé depuis Gratiolet en 1854 [Gratiolet, 1854], elle offre donc une bonne "robustesse" historique mais aussi conceptuelle puisque tous les raffinements ultérieurs basés sur l'organisation microscopique du cortex s'obtiennent à partir de la segmentation lobaire de base. Néanmoins persistent quand même quelques incertitudes sur la découpe fine de certaines frontières entre lobes. Autant le sillon central ou la fissure pariéto-occipitale (bien

nommée) sont des délimitations claires obtenues à l'échelle macroscopique par la géométrie, autant la délimitation entre lobe temporal et lobe occipital reste sujette à caution.

Toujours est il que nous avons proposé une approche générale pour quantifier l'erreur entre les frontières de régions et M lignes anatomiques (l_m) obtenues par une expertise. Elle peut s'exprimer de la façon suivante :

$$D_a(K) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{M} \frac{1}{Area(\mathcal{S}_i)} \sum_{m=1}^M Dist(l_m, f_{\mathcal{S}_i})^2 \quad (\text{B.12})$$

où on note une normalisation par l'aire des surfaces corticales $\mathcal{S}_i$ et où la distance entre une ligne anatomique l_m et une segmentation s'obtient par :

$$Dist(l_m, f_{\mathcal{S}_i}) = \frac{1}{\#l_m} \sum_{p \in l_m} d(p, \mathcal{B}_i) \quad (\text{B.13})$$

qui correspond à la moyenne des distances (euclidiennes) de chaque point p de la ligne l_m aux frontières $\mathcal{B}_i$ des segmentations. Cette mesure est relativement sous-optimale dans la mesure où elle a tendance à donner des distances faibles au fur et à mesure que le nombre de régions augmentent jusqu'à tendre théoriquement vers 0. Il conviendrait donc d'améliorer cette métrique en prenant en compte, par exemple, le nombre de régions impliquées dans le calcul de $Dist(l_m, f_{\mathcal{S}_i})$ ce qui amène possiblement des choix arbitraires ou du moins impliquant des paramètres supplémentaires⁸.

B.3.3 Premiers résultats

Nous pouvons tout d'abord illustrer l'évolution des métriques $D_a(K)$ et $D_r(K)$ en fonction de K . On peut isoler chacune des métriques mais aussi représenter conjointement les deux métriques comme sur la figure B.8. Le comportement des deux mesures est opposé en fonction de K ce qui donne lieu à une forme typique en L. La définition d'un optimum peut se révéler alors délicate voire arbitraire. Toutefois l'homogénéisation des formules en termes d'unités (par exemple avec

8. Il s'agit typiquement du genre de questions où on peut se demander si le jeu en vaut la chandelle. Il s'avère parfois que suivre une voix rigoureuse de façon intransigeante soit contre-productive ou du moins trop couteuse en énergie pour illustrer une idée scientifique générale.

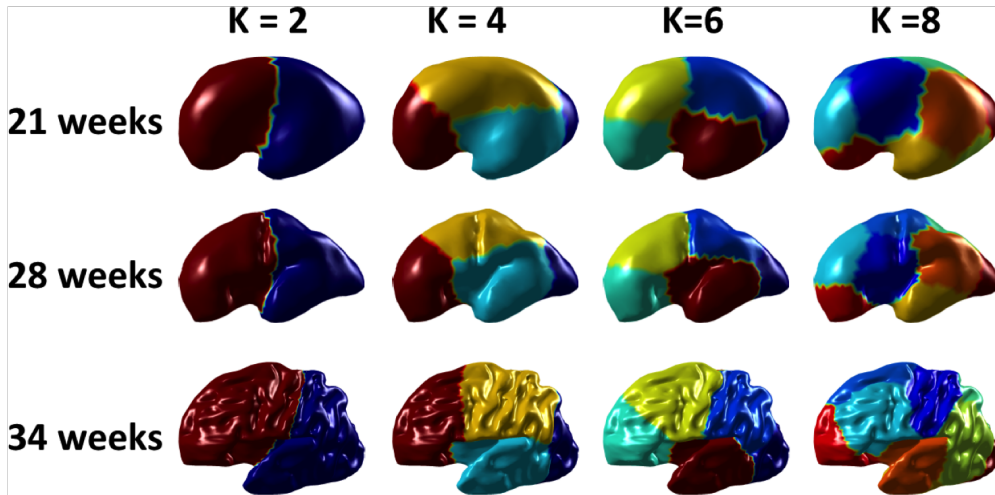
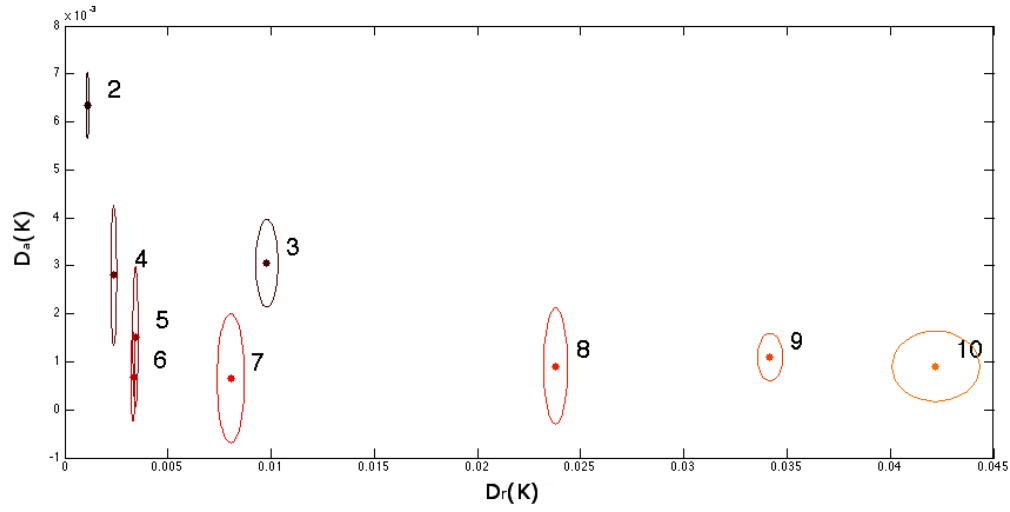


FIGURE B.8 – En haut, co-évolution des métriques $D_a(K)$ et $D_r(K)$ selon une forme qui s'apparente à une courbe en L . Les ellipsoïdes indiquent les écarts types des mesures au niveau individuel. $K = 6$ est le nombre optimal de clusters. Adapté de [Lefevre et al., 2014]. En bas, différentes segmentations sur différentes surfaces corticales avec des géométries plus ou moins complexes. Adapté de [Pepe et al., 2015].

la normalisation par l'aire des surfaces pour $D_a(K)$ permet d'objectiver le fait que $K = 6$ a un caractère optimal puisqu'il s'agit du point le plus proche de l'origine.

La figure B.8 illustre aussi plus visuellement la segmentation spectrale

sur trois surfaces corticales de fœtus [Pepe et al., 2015]. Cette visualisation montre bien aussi la reproductibilité des régions, en particulier pour la valeur de $K = 6$ et une dégradation ensuite avec $K = 8$. Pour le choix optimal $K = 6$ il est vraiment marquant de retrouver les grandes délimitations des lobes cérébraux. Dans C.2.3 nous reviendrons plus en détail sur l’implication neurobiologique de ces résultats qui restent ici purement géométriques. En particulier il n’est pas du tout évident a priori que des délimitations de régions par notre approche tombent au fond de certains plis, qui sont des caractéristiques plutôt haute fréquence.

B.4 Paramétrisation sphérique

Dans cette dernière section, je montre une utilisation connexe des fonctions propres ϕ_n pour définir une application ”naturelle” d’une surface de $\mathbb{R}^3$ à topologie sphérique vers la sphère unité. Le caractère ”naturel” provient du fait que seules les 3 premières fonctions propres non triviales de l’opérateur de Laplace-Beltrami sont utilisées, moyennant une hypothèse topologique sur leurs nombres de domaines nodaux, égaux à 2. On peut aussi conjecturer que l’application en question est un C^∞ difféomorphisme, c’est à dire une application indéfiniment dérivable, bijective et dont la bijection réciproque est indéfiniment dérivable. Ce travail a été réalisé avec Guillaume Auzias et présenté dans [Lefèvre and Auzias, 2015]. Il est intéressant de noter qu’une utilisation similaire des fonctions propres de basse fréquence a été proposé dans un contexte de recalage [Lombaert et al., 2011, Lombaert et al., 2014] et qu’une propriété de difféomorphisme a été suggérée dans [Lombaert et al., 2013] mais sans preuves.

Encore une fois, le point de départ de ce travail essentiellement théorique pour le moment résulte d’observations empiriques, comme sur la figure B.9.

On note donc qu’il y a deux domaines nodaux pour chacune des fonctions propres et ce fait est toujours vérifié sur les différentes bases d’anatomies corticales. Il y a une analogie visuelle claire avec les premières harmoniques sphériques exprimées en coordonnées sphériques $\cos \theta$, $\sin \theta \cos \varphi$ et $\sin \theta \sin \varphi$. Cette analogie suggère de définir alors les deux applications suivantes :

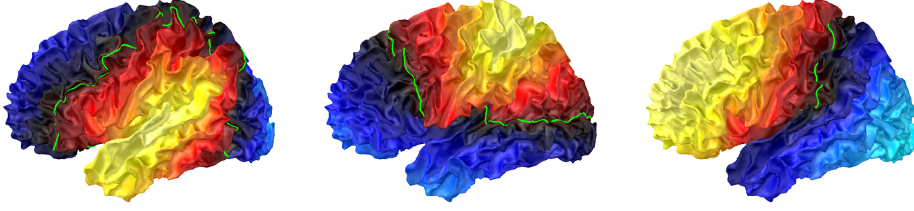


FIGURE B.9 – De gauche à droite : 3 premières fonctions propres non-triviales de l’opérateur de Laplace-Beltrami. La couleur encode le signe, négatif (en bleu), positif (en jaune) et valeurs proches de zéro en noir. Les lignes nodales sont représentées en vert.

$$\begin{array}{ccccc}
 \mathcal{M} & \longrightarrow & \mathbb{R}^3 & \longrightarrow & \mathbb{S}^2 \\
 p & \longmapsto & (\phi_1(p), \phi_2(p), \phi_3(p)) & \longmapsto & \frac{(\phi_1(p), \phi_2(p), \phi_3(p))}{\sqrt{\phi_1(p)^2 + \phi_2(p)^2 + \phi_3(p)^2}}
 \end{array} \quad (\text{B.14})$$

qui se visualisent bien sur la figure B.10.

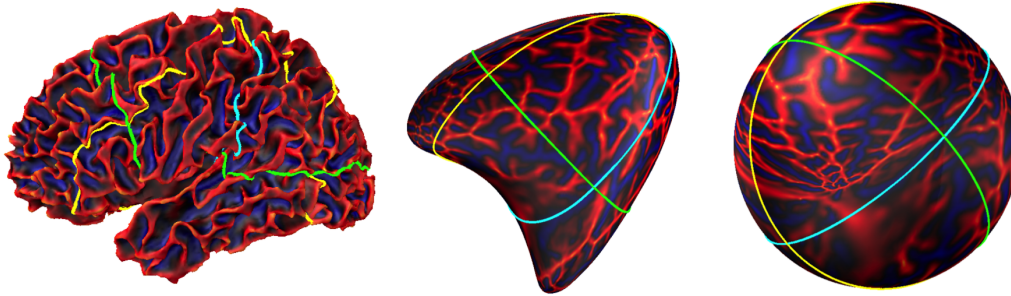


FIGURE B.10 – A gauche : Surface corticale représentée avec la courbure moyenne du bleu (valeurs négatives) au rouge (positives). Milieu et droite : Transformation intermédiaire et transformation finale sur la sphère. Les lignes nodales de la figure B.9 sont représentées avec différentes couleurs. L’orientation a été préservée pour voir au mieux la correspondance entre la surface d’origine et les surfaces transformées.

Dans l’article [Lefèvre and Auzias, 2015], nous suggérons donc une conjecture sur l’existence et la régularité de notre paramétrisation avec relativement peu de résultats mathématiques aboutis. En particulier, montrer que le dénominateur dans B.14 ne s’annule pas reste une question ouverte. Plus généralement il y a une difficulté à obtenir des résultats locaux, comme la non annulation conjointe des trois premières fonctions propres ou des formules

sur les dérivées, à partir de propriétés en général globales. Néanmoins, notre conjecture résonne avec d’autres travaux, parfois anciens comme ceux de [Bérard, 1984] ou aussi récents [Bates, 2014]. Dans le premier article, l’application que nous proposons peut être vue comme un cas particulier d’une application sur une variété riemannienne quelconque où un nombre plus grand N de fonctions propres est utilisé. Lorsque N est assez grand, l’application est un *plongement*⁹. Dans [Bates, 2014], pour des variétés vérifiant certaines conditions géométriques¹⁰ on peut trouver un entier universel N tel que $\phi_1, \dots, \phi_N$ suffisent à plonger n’importe quelle variété. Ces questions restent bien sur largement au delà de nos problématiques modestes de la dimension 3 mais notre contribution est de donner une condition d’ordre plutôt topologique, sur le nombre de domaines nodaux, pour réaliser un plongement d’une n -variété riemannienne à l’aide de ses $n + 1$ premières fonctions propres.

La condition sur les domaines nodaux s’interprète aussi comme le fait que la surface d’intérêt est ”proche” de la sphère ou ”relativement sphérique”. Les guillemets peuvent être enlevés si on se restreint à une famille de surfaces ellipsoïdales pour lesquelles il est possible de suivre l’évolution du nombre de domaines nodaux lorsque les deux paramètres de formes évoluent. La figure B.11 illustre ce point à l’aide de simulations numériques.

D’un point de vue très pratique, la méthode que nous proposons présente des vertus en ce qui concerne le temps de calcul. Sur des maillages de cerveaux de 100 à 200k noeuds, ce temps varie de 3 à 7 secondes ce qui permet un certain nombre d’applications pratiques :

- Initialisation rapide d’une paramétrisation sphérique pouvant être ensuite optimisée au sens de certaines contraintes, à la fois géométriques (préservation des aires, des angles) ou imposées par un modèle, comme dans la méthode HIP-HOP [Auzias et al., 2013].
- Utilisations massives, par exemple dans des contextes de simulations numériques [Lefevre et al., 2013].

En outre, cette approche permet de faire une mise en correspondance de formes corticales issues de simulations et de données réelles comme dans [Tallinen et al., 2016]. Cette mise en correspondance permet de se limiter à des descripteurs très basse fréquence sans faire d’hypothèses particulières sur l’appariement de certaines structures d’intérêt comme les sillons, qu’il serait encore plus difficile de nommer sur des simulations.

9. On parle d’un plongement lorsqu’on a une application différentiable d’une variété dans une autre, application qui est localement injective (différentielle injective) et qui admet une application réciproque sur son image.

10. A savoir la courbure de Ricci et le rayon d’injectivité bornés par en bas.

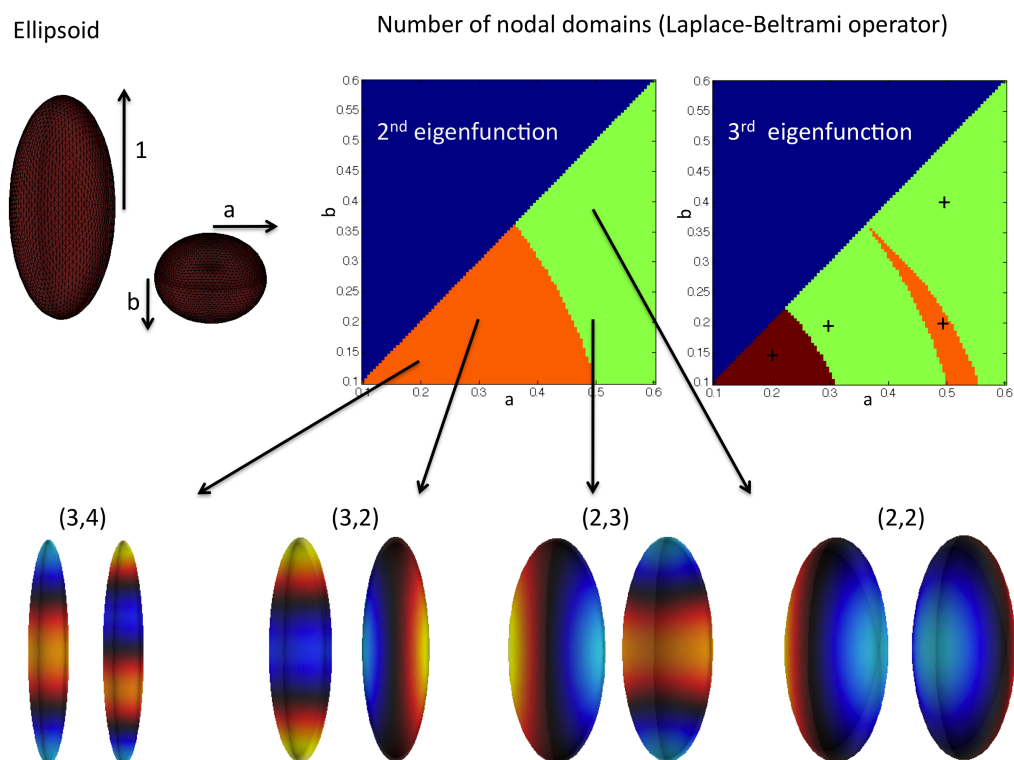


FIGURE B.11 – En haut à gauche : surface ellipsoïdale dont le demi grand axe vaut 1 et les deux autres demi-axes valent $0 \leq b \leq a$. En haut, milieu et droite : nombres de domaines nodaux pour la 2ème et la 3ème fonction propre. En bas : différentes configurations pour la 2ème et la 3ème fonction propre. Les couples d'entiers indiquent à chaque fois le nombre de domaines nodaux. La 1ère fonction propre décrit toujours l'élongation de l'ellipsoïde.

Contributions principales

- [Germanaud et al., 2012] Germanaud, D., Lefèvre, J., Toro, R., Fischer, C., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., and Mangin, J.-F. (2012). Larger is twistier : Spectral analysis of gyrification (spangy) applied to adult brain size polymorphism. *NeuroImage*, 63(3) :1257–1272.
- [Lefevre et al., 2014] Lefevre, J., Auzias, G., and Germanaud, D. (2014). Brain lobes revealed by spectral clustering. In *Pattern Recognition (ICPR), 2014 22nd International Conference on*, pages 562–567. IEEE.
- [Lefèvre and Auzias, 2015] Lefèvre, J. and Auzias, G. (2015). Spherical parameterization for genus zero surfaces using laplace-beltrami eigenfunctions. In *Geometric Science of Information*, pages 121–129. Springer.
- [Pepe et al., 2015] Pepe, A., Auzias, G., Guio, F. D., Rousseau, F., Germanaud, D., Mangin, J.-F., Girard, N., Coulon, O., and Lefevre, J. (2015). Spectral clustering based parcellation of FETAL brain MRI. In *12th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, ISBI 2015, Brooklyn, NY, USA, April 16-19, 2015*, pages 152–155.
- [Rabiei et al., 2015] Rabiei, H., Richard, F., Roth, M., Anton, J.-L., Coulon, O., and Lefèvre, J. (2015). The graph windowed fourier transform : a tool to quantify the gyrification of the cerebral cortex. In *Workshop on Spectral Analysis in Medical Imaging (SAMI)*.

Morphogénèse et variabilité cérébrale

Chapitre C

Morphogénèse sulcale : hypothèses et modèles

Parmi les formes naturelles, celle du cortex revêt un caractère spectaculaire. Qu'il s'agisse de l'image classique du cerveau humain, sculpture de circonvolutions détachée sur un fond uni, ou d'une dynamique évolutive représentée souvent comme une complexification du plissement à travers les espèces animales¹, le phénomène sous-jacent fascine et résiste encore à une compréhension claire et unifiée.

Dans ce chapitre, je présenterai tout d'abord un certain nombre d'hypothèses biologiques sur la morphogénèse corticale, accompagnées d'implémentations numériques, lorsqu'elles existent. Cette question très débattue est actuellement un carrefour de disciplines variées (neurobiologie, génétique, imagerie, mécanique, physique non linéaire, mathématiques appliquées...). Elle peut être abordée par un versant micro ou macroscopique pour ce qui est des échelles spatiales et aussi par des comparaisons inter-espèces au niveau de considérations évolutives.

Dans un second temps, j'expliquerai en quoi ce phénomène de plissement, au demeurant fascinant en lui-même, ne se limite pas à un épiphénomène ou un artefat du développement cérébral mais possède une signature spatiale et temporelle tout à fait utile dans un contexte clinique ou de recherche fondamentale en neuroimagerie. Le lien entre forme et fonction sera l'occasion de détailler les résultats de recherche récente sur la segmentation en lobes [Lefevre et al., 2014, Pepe et al., 2015].

Enfin, je présenterai quelques contributions personnelles sur la modélisation,

1. Voir par exemple les pages du Brain Museum.

issues des travaux [Lefèvre and Mangin, 2010, Lefevre et al., 2013, Tallinen et al., 2016].

C.1 Hypothèses biologiques

Aborder la question de l'origine du plissement cortical est une tâche ardue de par les nombreux angles d'approche disciplinaires. Si on cherche à s'orienter dans la littérature foisonnante, on peut se référer à un certain nombre d'articles de revue qui ont fleuri dans les cinq dernières années [Lui et al., 2011, Toro, 2012, Lewitus et al., 2013, Zilles et al., 2013, Bayly et al., 2014, Sun and Hevner, 2014, Budday et al., 2015, Striedter et al., 2015, Ronan and Fletcher, 2015, Foubet and Toro, 2015].

Je propose de discuter les origines du plissement cortical à l'aide d'une revue rapide des hypothèses sur la gyrification, tout d'abord à travers des données au niveau inter-espèces et donc dans une perspective évolutionniste, puis à l'aide de connaissances sur le processus de plissement au niveau ontogénique. Ces deux niveaux de description sont parfois abusivement mêlés lorsqu'on dit que "l'ontogénèse récapitule la phylogénèse"².

C.1.1 L'approche évolutionniste

Un point de départ est généralement de considérer que le cortex se plisse *dans le but*³ d'accroître sa surface au sein d'une boîte crânienne de capacité restreinte. Cette vision des choses s'entend de deux manières différentes :

- La première laisse à penser que les contraintes externes du crâne empêcheraient l'expansion tangentielle du cortex ce qui induirait des plis par un phénomène mécanique. Une telle vision a été proposée très tôt, notamment dans [Le Gros Clark, 1945]. J'y reviendrai ensuite lorsqu'il s'agira de parler des mécanismes à l'origine du plissement.
- La seconde peut se comprendre d'un point de vue évolutionniste et mérite qu'on s'y attarde un peu. Cette vision est rappelée par exemple dans [Lui et al., 2011, Zilles et al., 2013, Sun and Hevner, 2014].

2. La théorie de la récapitulation de Ernst Haeckel (1834-1919) n'a plus vraiment de fondement en tant que loi universelle puisque de nombreuses espèces ont un développement qui s'achève de façon précoce par rapport à leurs ancêtres.

3. On rencontre cette tournure assez fréquemment lors de discussions informelles.

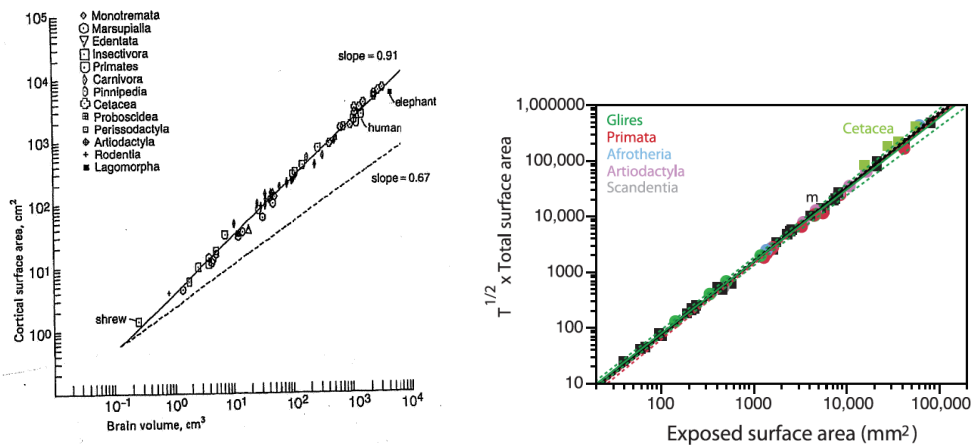


FIGURE C.1 – A gauche, figure extraite de [Prothero and Sundsten, 1984] montrant la relation entre surface corticale et volume du cerveau à travers un certain nombre d'espèces de mammifères. A droite, figure extraite de [Mota and Herculano-Houzel, 2015] montrant l'évolution de la surface corticale multipliée par la racine de l'épaisseur en fonction de la surface exposée (enveloppe convexe) avec une loi de puissance d'exposant 1.33 et $r^2 = 0.996$. Il est remarquable de voir l'accord de la relation pour les espèces lissencéphales et gyrencéphales.

Au niveau macroscopique on peut citer le travail comparatif de [Prothero and Sundsten, 1984] où les auteurs ont montré des relations importantes entre des mesures globales de la gyration et le volume cérébral à travers différentes espèces de mammifères. Ces relations appartiennent à la grande famille des *allométries* de taille où on cherche à modéliser la variabilité d'un paramètre, par exemple de forme, en fonction de la variance de taille. Prothero et Sundsten trouvent ainsi une loi de puissance de la surface corticale totale en fonction du volume, avec un exposant 0.91 supérieur à $2/3$, la valeur théorique si tous les cerveaux de mammifères se déduisaient les uns des autres par homothétie (voir figure C.1 gauche). Dit autrement, les mammifères de plus gros cerveaux sont les plus plissés. En comparaison, l'épaisseur corticale est peu dépendante du volume avec un exposant de 0.08. Une causalité semble donc s'imposer entre la taille du cerveau et le degré de gyrification.

On note toutefois quelques exceptions notables qui mettent à mal ce schéma général : les lamentins sont lissencéphales, en dépit d'un gros cerveau et ont une épaisseur corticale importante ; au contraire les cétacés ont une épaisseur plutôt faible avec un gros cerveau. L'approche très récente de

[Mota and Herculano-Houzel, 2015] parvient à réconcilier surface corticale, taille du cerveau (via la surface externe) et épaisseur corticale et à expliquer plus de 99% de la variance au travers d'un grand nombre d'espèces de mammifères (voir figure C.1 droite). Une telle étude propose en outre un mécanisme simple et universel⁴ basé sur des principes physiques. Ces comparaisons inter-espèces sont bien sûr intéressantes car elles peuvent mettre en lumière des lois d'allométrie remarquables mais elles ne s'appliquent qu'à des données adultes et ne traduisent pas des relations qui seraient valables pendant tout le développement cérébral [Striedter and Srinivasan, 2015].

De même il est intéressant de constater que les allométries de taille se rencontrent aussi au niveau de chaque espèce, par exemple chez l'homme [Toro et al., 2008], mais avec des comportements différents. Comme rappelé dans [Zilles et al., 2013], la variabilité de taille chez le chien semble beaucoup plus importante que celle de gyration. De telles différences se retrouvent aussi dans l'héritabilité de la taille ou du plissement entre des espèces comme l'homme ou le babouin.

A une échelle microscopique il existe aussi des études inter-espèces qui renseignent sur le comportement de différents types de cellules qui interviennent dans le développement, par exemple des progéniteurs neuronaux situés dans la zone sous-ventriculaire dans [Kelava et al., 2012]. Dans cette étude ou dans [Lewitus et al., 2014] l'existence d'un ancêtre commun gyrifié à tous les mammifères est proposé ce qui suggère des mécanismes spécifiques, au cours de l'évolution, pour parvenir à un cerveau lissencéphale [Kelava et al., 2013].

C.1.2 Les différents mécanismes possibles

Sans revenir à un historique de la compréhension de la morphogénèse sulcale, au niveau ontogénique, on peut néanmoins regrouper les différentes hypothèses et modèles selon quelques grandes familles d'explication, en suivant par exemple le schéma proposé dans [Striedter et al., 2015] (voir figure C.2).

Contraintes externes Comme déjà mentionné, il a été proposé dans [Le Gros Clark, 1945] que le plissement du cerveau résulte de résistances exercées par la boîte crânienne. Cette hypothèse a été infirmée dans [Barron, 1950] à l'aide d'une chirurgie réalisée sur des cerveaux de mou-

4. Le modèle de la boule de papier froissée.

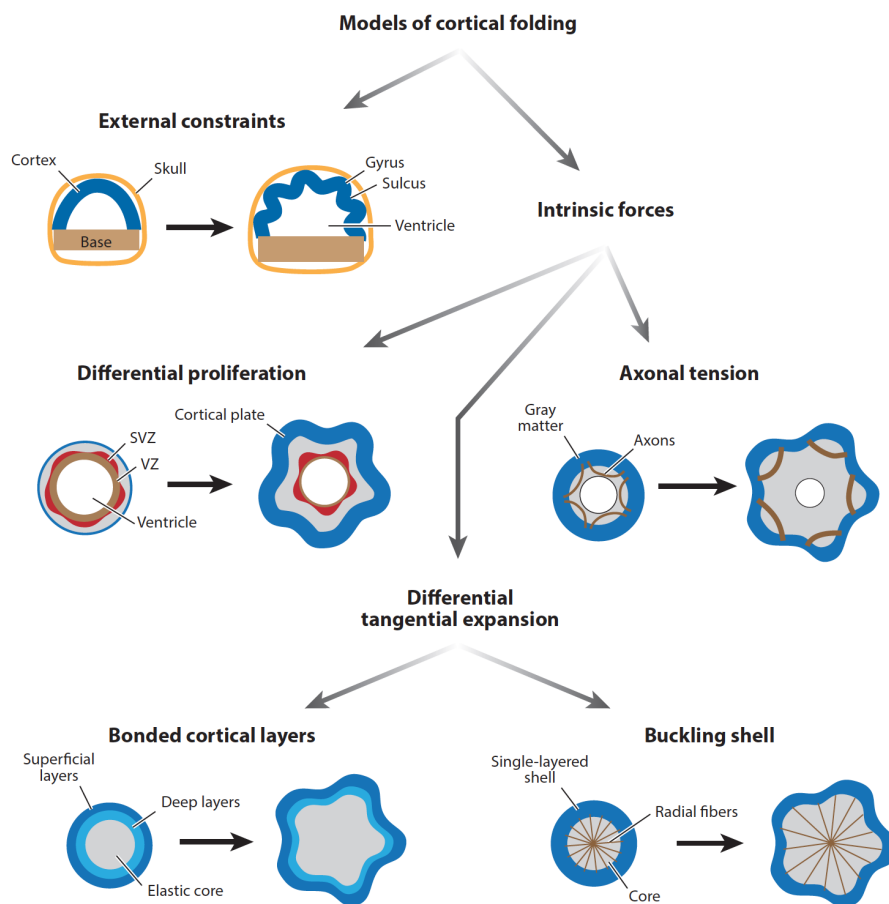


FIGURE C.2 – Différents modèles de l'émergence de la gyrification. Extrait de [Striedter et al., 2015].

tons au niveau de la fissure de Sylvius⁵; à ces endroits la boîte crânienne n'offrait plus de résistance et pourtant des plis se sont développés. Pour nuancer quelque peu ces résultats, on peut mentionner un modèle computationnel récent [Nie et al., 2010] où les auteurs montrent que des contraintes mécaniques liées au crâne modulent légèrement le plissement cortical, sans pour autant être un déterminant majeur.

Tension axonale En 1997, David Van Essen propose l'hypothèse que le plissement est la conséquence de tensions exercées par les fibres de matière blanche reliant deux parois de gyrus connectées [Van Essen, 1997]. Cette hypothèse a été souvent citée dans la littérature, exerçant probablement une certaine fascination de par l'impression d'harmonie qui se dégage du mécanisme proposé : les axones permettraient de maintenir la cohésion d'ensemble du cerveau à l'encontre de la pression intra-ventriculaire et offriraient aussi une organisation compacte des connexions entre aires cérébrales, suggérant une sorte d'optimisation au cours du développement individuel et de l'évolution [Cherniak, 1994, Chen et al., 2006].

L'article d'origine de Van Essen restait assez fortement spéculatif. Malgré quelques travaux testant directement l'hypothèse (notamment [Hilgetag and Barbas, 2006]), la théorie a subi récemment des attaques frontales [Xu et al., 2010]⁶ à l'aide d'approches biomécaniques sur le cerveau de furet, qui a la particularité de se plisser *ex utero*. Même si des tensions fortes sont mesurées radialement ou tangentiellement, elles n'existent pas au sein de gyri en développement.

D'un point de vue numérique l'hypothèse a été implémentée dans [Geng et al., 2009] et testée sur des IRM de cerveaux de moutons.

Prolifération différentielle Il existe une vision plus "locale" de l'origine du plissement qui consiste à voir dans les gyri des régions où une prolifération plus grande de cellules se produit. Cette idée qui remonte à Gretzius à la fin du XIXème siècle [Striedter et al., 2015] a été remise en avant dans [Kriegstein et al., 2006] où la présence des gyri serait liée à un épaississement de la zone sous-ventriculaire sous-jacente. Des études plus récentes [Reillo et al., 2011, de Juan Romero et al., 2015] ont précisé le fait

5. De telles expériences ne pourraient plus avoir lieu aujourd'hui ce qui pose éventuellement la question de leur validité dans la mesure où elles ne sont plus reproductibles !

6. On ne peut pas faire plus explicite que le titre "Axons pull on the brain, but tension does not drive cortical folding"

qu'il existerait une véritable carte d'expression de gènes dans la zone germinative à l'endroit des futurs gyri. Cette carte serait quasiment homogène chez les espèces lissencéphales comme la souris [de Juan Romero et al., 2015].

Cette hypothèse est aussi discutée dans la mesure où, prise à la lettre, elle supposerait un simple épaississement du futur cortex au niveau du gyrus ce qui ne correspond pas aux observations [Striedter et al., 2015]. En revanche elle serait un peu plus compatible avec l'idée d'une expansion tangentielle du cortex à l'aide de processus que nous verrons juste ensuite.

L'hypothèse de prolifération différentielle a donné lieu à des modèles mathématiques pour rendre compte d'une expression génétique non uniforme et donc de gyri associés, par exemple avec des systèmes de réaction-diffusion [Striegel and Hurdal, 2009]. Avec Jean-François Mangin nous avons utilisé aussi cette approche couplée à une déformation géométrique du domaine d'expression des morphogènes [Lefèvre and Mangin, 2010]. Nous reviendrons plus loin sur l'intérêt et les limites de cette approche en termes biologiques (voir aussi la partie A.3 pour les aspects théoriques).

Expansion tangentielle (différentielle) A l'heure actuelle, le plissement résultant d'une expansion tangentielle du cortex est le point de vue qui semble le plus porteur car embrassant les études inter-espèces, les découvertes les plus récentes de la neurobiologie cellulaire et des modèles computationnels réalistes. Dans la revue [Ronan and Fletcher, 2015] cette hypothèse d'une expansion tangentielle du cortex est résumée ainsi : 1) la croissance tangentielle due aux multiplications cellulaires est compensée par le plissement (de type *buckling*), 2) la reproductibilité des principaux plissements est la conséquence de dynamiques différentes, reflétées au niveau de l'hétérogénéité dans la cytoarchitecture. Cette hétérogénéité serait donc à mettre en relation avec des cartes d'expression génétique précédemment mentionnées [de Juan Romero et al., 2015]. Il n'est pas encore clair toutefois de trouver une causalité entre cytoarchitecture et plissement, des mécanismes de rétroaction pouvant aussi induire des croissances différentielles à partir de forces. La revue [Foubet and Toro, 2015] met ainsi très bien en lumière le double rôle des forces exercées sur des cellules à la fois en termes de prolifération/apoptose mais aussi de différenciations lorsqu'il s'agit de cellules souches.

Avec certaines différences dans des hypothèses secondaires, cette vision a donné lieu à un bon nombre de modèles mathématiques et computationnels [Richman et al., 1975, Toro and Burnod, 2005, Nie et al., 2010, Tallinen et al., 2014]. Nous reviendrons en particulier sur le modèle

mécanique de Tallinen et Mahadevan dans la section C.3 pour voir comment il peut être testé et ce qu’il peut apporter à la compréhension de l’anatomie cérébrale.

C.2 Intérêts fondamentaux et appliqués

C.2.1 Variabilité normale et pathologique

Allométries et hétérochronies Comme nous l’avons vu précédemment, le plissement cortical est une réalité au niveau de l’espèce humaine mais aussi à travers la classe des mammifères. Le point de vue évolutif fait prendre conscience d’un premier niveau d’organisation du plissement, notamment dans les relations d’allométries de taille. De façon un peu schématique on peut donc dire que plus un cerveau est gros et plus il est plissé, loi biologique qui se vérifie bien au niveau d’espèces particulière (comme l’Homme) mais aussi à travers différentes espèces. Reformulé encore autrement, il y a donc une part de la variabilité du plissement cortical qui est bien expliqué par la variabilité de taille. Il y a donc un intérêt certain à s’intéresser au déterminant de taille du cerveau, à la fois dans une perspective de variance normale mais aussi pathologique. Sur ce versant, il y a un intérêt de plus en plus grand porté sur des déterminants génétiques, comme le gène *ASPM* (*Abnormal Spindle-Like Microcephaly*) dont des mutations engendrent une microcéphalie⁷ (voir figure C.3) et qui interviendrait aussi dans la divergence de taille cérébrale des primates [Götz and Huttner, 2005].

Dans le cadre de la thèse de David Germanaud, je me suis intéressé aux allométries de taille de certains paramètres dérivés de l’analyse spectrale (voir chapitre D.1), dans les contextes de la variabilité normale chez l’adulte [Germanaud et al., 2012] et de microcéphalies de différentes origines [Germanaud et al., 2014]. L’approche allométrique offre une vision certes ”continue” de la variabilité de paramètres de formes en fonction de la taille mais peut être envisagée à différentes échelles, pas seulement globale mais aussi dans des régions spécifiques, comme sur des parcelles de cortex (voir Figure C.4) ou même localement (voir B.2).

L’obtention de la variabilité régionale avec la taille pose aussi la question du lien avec le développement. Par exemple il est communément admis que

7. Définie cliniquement comme une réduction de la taille du périmètre cranien en dessous de trois écarts types par rapport à la population de référence. Ce diagnostic est aussi complété par l’observation fine du cerveau [Tarrant et al., 2009].

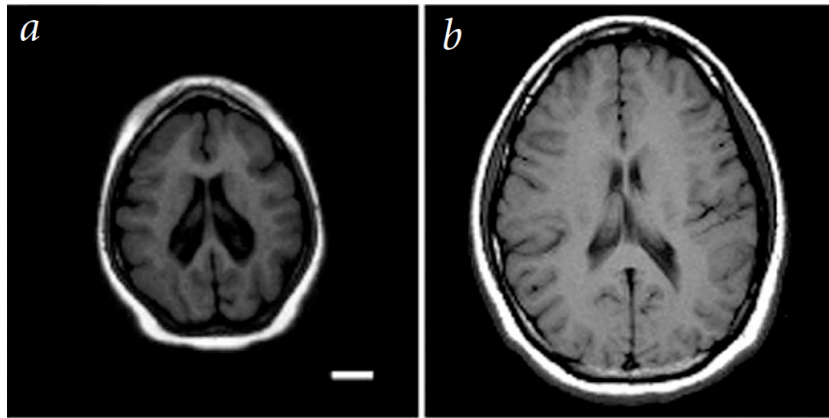


FIGURE C.3 – A gauche, cerveau de microcéphale. A droite cerveau normal. La barre blanche représente 2cm. Extrait de [Sun and Hevner, 2014].

le plissement du cerveau se produit selon plusieurs vagues décalées dans le temps, les plissements *primaires*, *secondaires* et *tertiaires* [Chi et al., 1977]. La réalité de cette distinction n'a jamais été réellement quantifiée ou testée et une certaine confusion existe entre un ordonnancement chronologique et un ordre qui résulterait de la reproductibilité inter-individuelle. Toute la démarche générale de l'analyse spectrale du plissement cortical vise donc à mieux caractériser ces notions d'hétérochronies du plissements et à mieux faire le lien entre variabilité et développement [Dubois et al., 2016].

Variabilité structurelle A côté de cette variabilité dans la *complexité*, induite en partie par la taille du cerveau, il est une variabilité dans les motifs même de la gyration corticale, dans leur *conformation*. Parmi les études sur la question on peut citer deux types de résultats portant sur :

- Un paramètre quantitatif d'une structure d'intérêt.
Il s'agit par exemple de la profondeur d'un pli de l'aire de Broca qui discrimine entre des individus autistes et témoins [Brun et al., 2015]. On peut aussi mentionner la position d'une sous-région incurvée du sillon central, appelée *hand knob*, qui varie entre des populations de gaucher ou droitier [Coulon et al., 2015] (voir aussi l'annexe). Dans ce genre de cas il est difficile de parler de complexité augmentée ou réduite basée sur un seul critère quantitatif.
- La structure globale de la variabilité d'un objet.
La structure de variabilité peut aussi être apprise de façon globale sur un ensemble de formes et peut être représentée à l'aide de méthodes

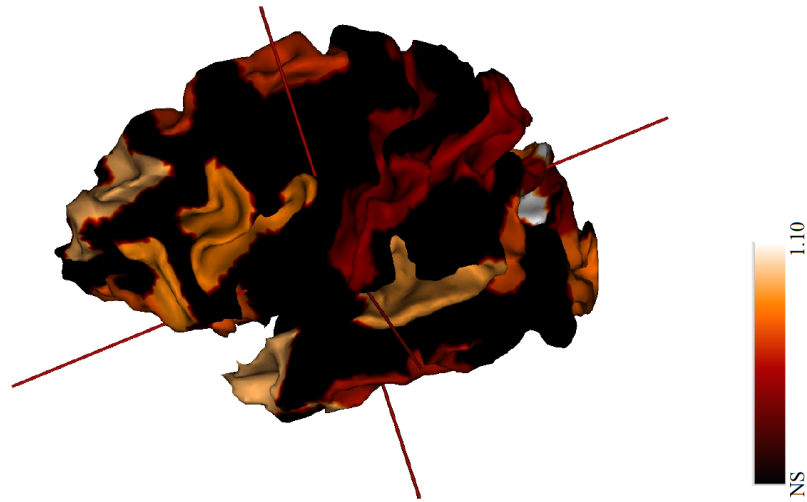


FIGURE C.4 – Allométries de taille pour la largeur d’une cinquantaine de parcelles définies à l’aide de Brainvisa et de mesures obtenues par l’approche proposée dans [Lefèvre et al., 2012]. La couleur encode l’exposant dans un modèle où la largeur varie en fonction du volume cérébral comme une loi de puissance. Les calculs statistiques ont été réalisés sur 151 hémisphères gauches de la base ICBM. En noir les régions pour lesquelles la régression n’est pas significative. *Résultats non publiés.*

de réduction de dimension, en particulier non linéaire. A ce stade il est intéressant de constater que la variabilité peut présenter un aspect très continu, comme pour le sillon central [Sun et al., 2012] comprenant éventuellement des structures environnantes [Sun et al., 2015]. Mais en général, la littérature véhicule souvent l’image d’archétypes bien distincts décrivant la variabilité d’un pli donné. Ces archétypes sont souvent le fait d’interruptions présentes dans un sillon, celui-ci présentant donc des topologies différentes selon les individus [Ono et al., 1990]. Un exemple fameux se situe au niveau du sillon temporal supérieur qui peut présenter de un à quatre segments disjoints [Ochiai et al., 2004] (voir figure C.5). Des études plus récentes ont aussi cherché à caractériser les différentes archétypes, avec une méthodologie générale [Sun et al., 2009b] et une application au sillon frontal inférieur [Coulon et al., 2012]. Des études déjà assez anciennes ont aussi quantifié la variabilité de certains sillons et suggéré un encodage génétique de leur forme [Lohmann et al., 1999, Le Goualher et al., 2000].

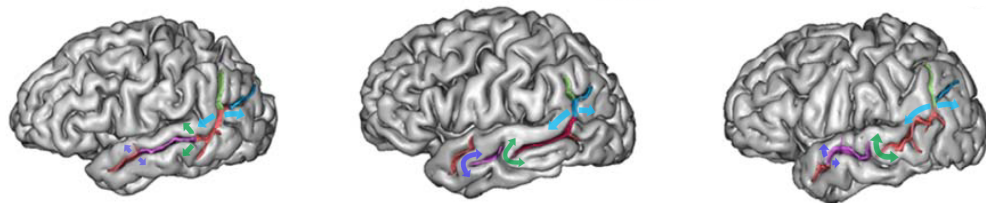


FIGURE C.5 – Variabilité du sillon temporal supérieur. Les flèches marquent l'emplacement de plis de passage, plus ou moins marqués, et conduisant parfois à des interruptions topologiques. Adapté de [Ochiai et al., 2004].

La notion d'archétypes de plis renvoie plus généralement au modèle descriptif des racines sulcales, proposé par Jean Régis dans [Régis et al., 2005], mis en oeuvre numériquement et testé dans [Cachia et al., 2003]. Ce modèle a été prolongé un certain nombre de fois dans la littérature, en particulier avec le concept de *puits sulcal* ("sulcal pit") [Im et al., 2009, Auzias et al., 2015a]. Ce concept de racines postule l'existence d'entités universelles dans tous les cerveaux préalables à la gyrification. La variabilité du plissement peut alors être décrite comme l'explosion combinatoire des différents arrangements de racines pour former les futurs sillons. Cette vision a le mérite de proposer un cadre de travail qui peut, dans une certaine mesure, rester compatible avec différents modèles de plissement vus précédemment. Néanmoins le caractère tangible des racines sulcales questionne sur le mécanisme à l'origine de leur existence et leur place dans la chaîne causale. Sont elles des artefacts d'un phénomène mécanique, comme celui résultant de la croissance du cortex ou la trace directe de déterminants génétiques ?

Dans les anomalies du développement cérébral on rencontre des conformations de plis tout à fait atypiques dans les agénésies du corps calleux⁸ par exemple. Le sillon cingulaire qui se trouve sur la face interne, au niveau du corps calleux précisément, est en général absent mais des plis apparaissent dans une position orthogonale [Barkovich and Norman, 1988]. On peut se rendre compte plus facilement de cette configuration sur des surfaces 3D (voir figure C.6).

8. Ces malformations correspondent à une absence totale ou partielle du corps calleux qui est un faisceau d'axones joignant les deux hémisphères du cerveau.

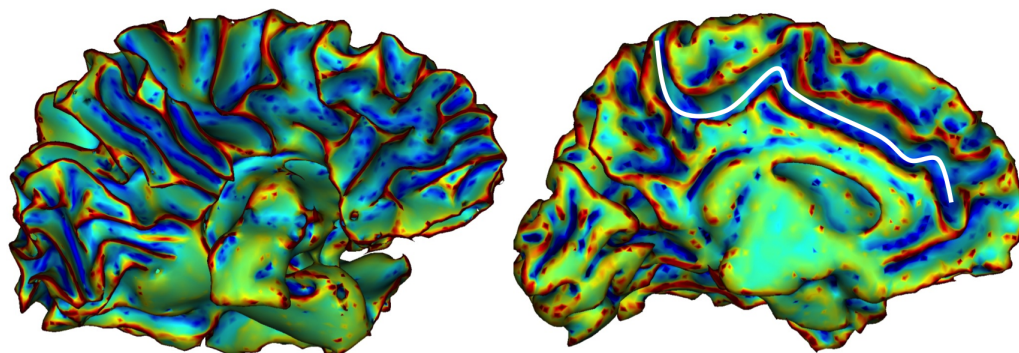


FIGURE C.6 – A gauche face interne d'un cerveau d'enfant présentant une agénésie du corps calleux. A droite la même vue pour un enfant sain avec la fissure calloso-marginale représentée clairement en blanc. On ne retrouve pas cette structure évidente à gauche. Courtoisie de Jessica Dubois et François Leroy.

C.2.2 Organisation anatomo-fonctionnelle

Plis et fonctions Comme déjà évoqué, le plissement cortical présente un certain niveau d'organisation qui laisse à penser qu'il est au mieux déterminé ou programmé de façon directe ou qu'il reflète indirectement, au pire, la trace d'un autre processus mais aux caractéristiques néanmoins reproductibles. S'il ne s'agissait que d'un mécanisme aléatoire on s'attendrait sans doute à observer beaucoup moins de régularité dans les motifs de plissement. Au delà de ces considérations un peu générales, les neuro-anatomistes ont mis en évidence depuis le XIXème siècle des corrélats parfois sensibles entre l'anatomie visible des sillons et des aspects plus microscopiques ou "fonctionnels". Citons les deux exemples les plus marquants avec les délimitations en aires cytoarchitectoniques dues à Brodmann au début du XXème siècle et la mise en évidence d'homoncules par le neurochirurgien Penfield vers le milieu de ce même siècle. Dans le premier cas, l'analyse histologique de la composition du cortex en neurones révèle une mosaïque de régions, dont certaines frontières coïncident parfois bien avec les fonds de sillons. Dans le second cas, il est tout à fait remarquable de constater que le sillon central délimite aussi deux gyri très allongés sur lesquels il est possible de localiser, de façon symétrique, des activités motrices et sensorielles, correspondant à des parties du corps distribuées de façon homologue sur le cerveau.

Ces résultats classiques font en général partie du paradigme localisationniste des neurosciences même si on peut noter, sur les deux derniers exemples, que

les études initiales ont été réalisées sur des anatomies uniques et que c’est encore le cas dans l’initiative récente du ”Big Brain” [Amunts et al., 2013] où des milliers de coupes d’un seul cerveau ont été scannées. Les résultats précédents sont donc parfois remis en cause à travers d’autres études conduisant à des régionalisation différente du cerveau (voir la figure 2 dans [Zilles and Amunts, 2010] illustrant la variété de parcellisations corticales). Ainsi les études cherchant à corréliser anatomie et architecture/fonction à travers un groupe de sujets ne sont pas légions. Dans [Fischl et al., 2007] la cytoarchitecture est comparée à l’anatomie sur 10 sujet. Les auteurs ont avancé que les plis primaires marqueraient une meilleure délimitation des aires de Brodmann correspondantes. A contrario, une aire comme celle de Broca serait plus variable au regard des plis environnants. Au niveau des activations IRMf on peut citer aussi deux récentes études mettant en évidence le lien intime existant entre la forme du sillon central et le cortex moteur dans les régions de la main [Pizzagalli et al., 2013, Sun et al., 2015].

Le modèle HIP-HOP Dans A.5.3, nous avons vu le versant numérique de la méthode de paramétrisation HIP-HOP qui consiste à chercher une transformation régulière et préservant au mieux les angles de la surface corticale vers un rectangle (ou une sphère par recollement des bords et ajout de deux calottes polaires). Cette transformation n’est pas obtenue au hasard mais s’appuie sur un modèle descriptif de l’organisation des plis les plus stables du cortex cérébral, dérivé de celui des racines sulcales [Régis et al., 2005]. Le modèle HIP-HOP s’appuie sur un certain nombre d’observations, retranscrites en contraintes géométriques :

- Les principaux plis sont organisées selon deux axes, rostro-caudal et dorso-ventral, et utilisés comme des amers pour contraindre deux champs de coordonnées assimilables à des méridiens et parallèles.
- Deux pôles, de nature différente de celle du cortex en terme de micro-architecture, peuvent être définis, au niveau de l’insula sur la face externe et du corps calleux (pôle cingulaire).

Le traitement des deux pôles et du cortex est récapitulé sur la figure C.7 gauche et l’organisation spécifique des plis selon deux axes orthogonaux est schématisé sur la figure C.7 droite.

L’utilité d’un tel modèle se rencontre par exemple à travers des études fonctionnelles de groupe en montrant un meilleur pouvoir de détection qu’avec des approches classiques de normalisation spatiale. Cela a été ainsi observé avec une tâche fonctionnelle en MEG [Auzias et al., 2016].

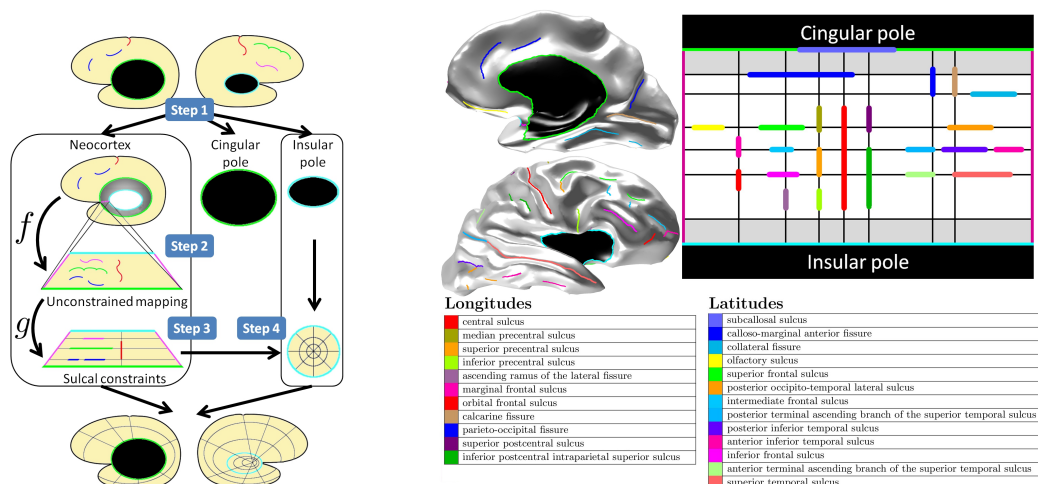


FIGURE C.7 – A gauche : récapitulatif de l’approche HIP-HOP. A droite : représentation du schéma d’organisation des principaux plis selon deux axes orthogonaux. Extrait de [Auzias et al., 2013].

C.2.3 L’exemple des lobes

A une échelle plus globale encore, la délimitation du cerveau en lobes fait aussi intervenir des plis, avec le sillon central qui délimite le lobe frontal et le lobe pariétal et avec la fissure pariéto-occipitale, pour la jonction entre le lobe pariétal et le lobe occipital. Le concept de lobe est en fait un peu plus vague que celui de régions cytoarchitectoniques ou fonctionnelles même s’il reste populaire pour la description du cortex à une échelle grossière, probablement de par une existence ancienne [Gratiolet, 1854].

Dans la littérature, les méthodes pour définir des lobes sur des IRM ou des reconstructions surfaciques se font généralement à l’aide d’atlas et de méthodes de recalage pour transporter une information connue de l’atlas vers la cible. Dans le volume, ce genre d’approches est par exemple mise en oeuvre dans [Toro et al., 2009]. Au niveau des surfaces corticales, le problème se ramène plus généralement à celui de la parcellisation en régions et cela est souvent réalisé à l’aide d’atlas [Desikan et al., 2006, Destrieux et al., 2010]. Définir des lobes revient alors à fusionner des sous-parcelles entre elles selon un schéma standard. Que ce soit en 3D ou sur la surface, il convient d’insister que les méthodes s’appuient sur une information préalablement existante, établie par un expert ou une connaissance préalable. A travers l’approche de clustering spectral présenté dans B.3, nous proposons au contraire une segmentation en régions basée sur une méthode *non-supervisée*.

Reproductibilité chez l’adulte Les premiers résultats de cette approche ont été présentés dans [Lefevre et al., 2014] sur une base de 62 cerveaux adultes. Un certain nombre de constats peuvent être faits lorsqu’on considère le résultat du clustering spectral avec un nombre de classes égal à 6 :

- Le sillon central et la fissure pariéto-occipitale se trouvent très proches de certaines frontières obtenues par clustering spectral. On peut s’en rendre compte sur des situations extrêmes comme sur la figure C.8.
- A une échelle globale, les régions obtenues se superposent bien avec les véritables lobes. Il est possible d’obtenir une délimitation supervisée de ceux-ci à l’aide par exemple de la parcellisation utilisée dans le logiciel Freesurfer [Desikan et al., 2006]. On peut alors évaluer le degré de recouvrement de chaque région à l’aide par exemple de l’indice de Dice ou de Jaccard. Formellement il convient, si on considère un lobe A segmenté avec l’approche spectrale (A^{spec}) ou Freesurfer (A^{FS}), de s’intéresser à toutes les intersections de la forme $A^{spec} \cap B^{FS}$. Les résultats sont montrés dans le tableau C.2.3⁹. On peut en complément avoir une visualisation des segmentations consensus obtenues par notre approche et par celle de Freesurfer sur la figure C.9.

Spectral \ F.S.	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital
Frontal	0.89 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0	0
Parietal	0.01 ± 0.01	0.77 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.00 ± 0.00
Temporal	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.82 ± 0.02	0.00 ± 0.00
Occipital	0	0.14 ± 0.03	0.11 ± 0.02	0.82 ± 0.03

TABLE C.1 – Recouvrements moyens par lobes entre notre approche par clustering spectral et la méthode supervisée du logiciel Freesurfer. La valeur sur une ligne i et une colonne j représente le coefficient de Dice moyen entre le lobe i obtenu par notre approche et le lobe j obtenu par Freesurfer (d’où l’absence de symétrie).

Résultats chez le fœtus Au chapitre B.3, nous avons vus quelques segmentations obtenues chez le cerveau en développement (voir figure B.8 ou C.10) et il est assez remarquable de constater 1) que ces régions sont consistantes entre les âges développementaux, 2) que ces régions sont aussi consistantes avec les délimitations chez l’adulte¹⁰. De plus il est assez remarquable

9. L’absence de symétrie dans la table ne doit pas donc surprendre puisqu’il est clair que pour deux lobes différents $A^{spec} \cap B^{FS} \neq A^{FS} \cap B^{spec}$ en général.

10. Une étude quantitative portant sur la variabilité adulte et la variabilité développementale des segmentations lobaires est actuellement en cours au travers d’un

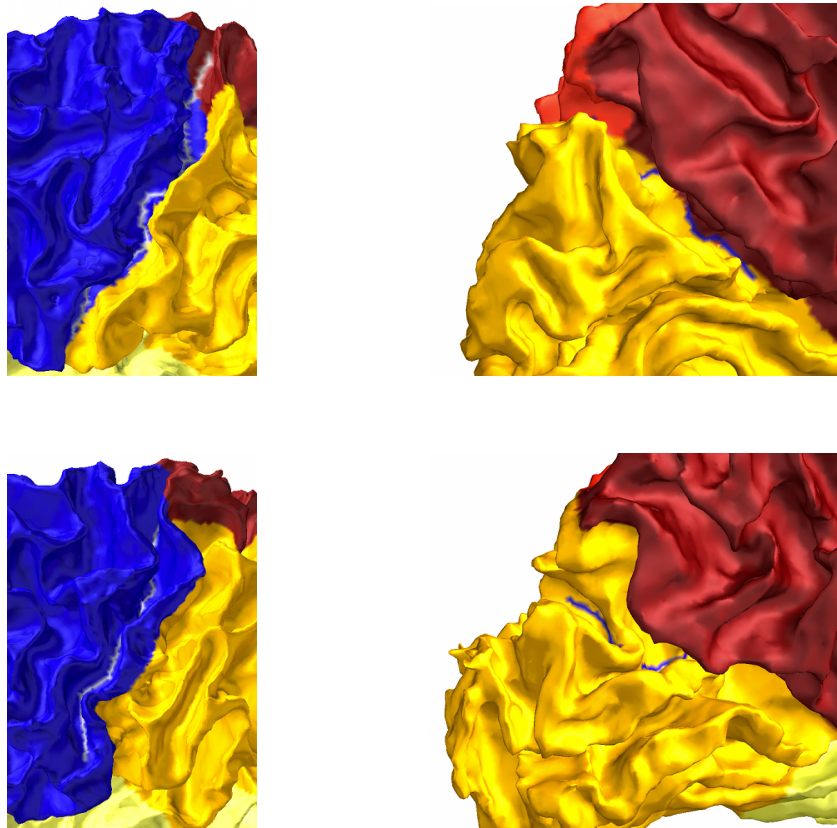


FIGURE C.8 – Configurations extrêmes pour la position du sillon central (gauche, en blanc) et de la fissure pariéto-occipitale (droite, en bleu) par rapport aux frontières de régions obtenues par clustering spectral. Sur la ligne du haut on a les erreurs minimales (2.2 et 1.3 mm respectivement) et sur la ligne du bas les erreurs maximales (12.9 et 13.4 mm). Dans les deux cas les erreurs moyennes sont de 9.2 ± 2.5 mm et 5.4 ± 2.6 mm. Extrait de [Lefevre et al., 2014].

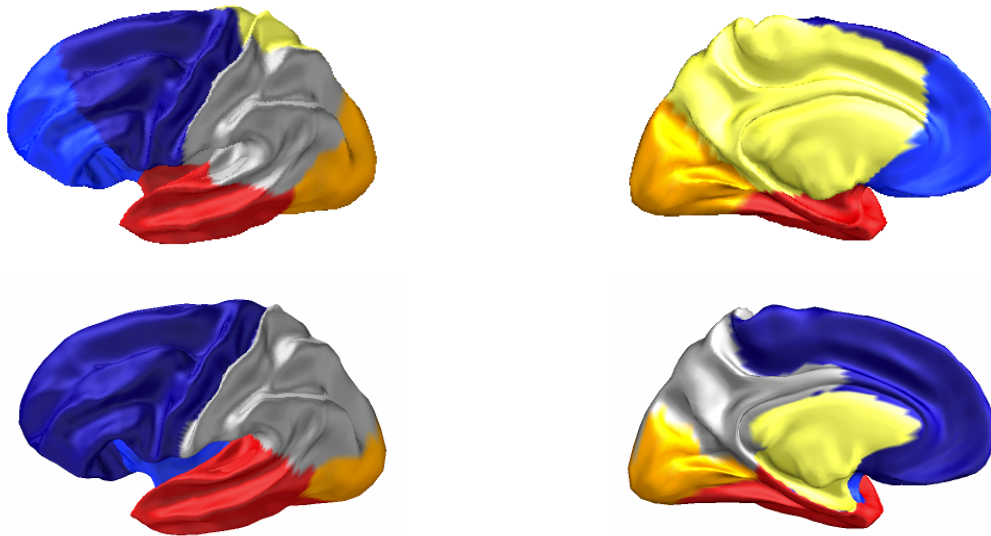


FIGURE C.9 – En haut, segmentation consensus pour l’approche par clustering spectral sur 62 cerveau adultes, représentée sur une anatomie moyenne obtenue par la méthode HIP-HOP. En bas, segmentation consensus par l’approche supervisée de Freesurfer. Extrait de [Lefevre et al., 2014].

de constater que la segmentation obtenue à 21 semaines de développement, sur un cortex totalement lisse fournit une délimitation qu’on aimerait déjà qualifier de lobaire même s’il manque le sillon central, par exemple, pour étayer notre propos.

Devant la possible critique qu’il est impossible ou pour le moins très difficile de valider nos résultats sur des cerveaux de fœtus, on peut renverser le point de vue en disant que si on peut montrer que notre segmentation fait du sens chez l’adulte et qu’elle est consistante entre les âges, alors elle pourrait se poser en une définition totalement nouvelle et automatique des lobes à un stade très précoce.

Quel lien entre forme et fonction ? Les constats précédents amènent un certain nombre de conclusions provisoires. En premier lieu, les régions obtenues par segmentation spectrale, donc de façon non supervisée, présentent une correspondance intéressante avec les lobes obtenus de manière supervisée. L’alignement des frontières avec la réalité anatomique n’est certes pas parfaitement exact mais la proximité spatiale est suffisamment faible pour

travail commun avec Antonietta Pepe, David Germanaud et Guillaume Auzias.

qu'on puisse trouver cette concordance marquante. Si on oublie temporairement les possibles applications de notre approche pour réaliser par exemple des études morphométriques à une échelle lobaire, les résultats du clustering spectral suggèrent une relation marquante entre la forme globale du cerveau et les entités anatomo-fonctionnelles que sont les lobes. Le premier point important est de rappeler que les descripteurs utilisés dans la méthode sont des vecteurs propres de basse fréquence, donc décrivant la forme globale du cerveau. Ces fonctions sont en fait assez peu sensibles à la position et l'orientation des plis, structures beaucoup plus haute fréquence par nature. Ce point est étayé par le fait qu'en simulant un processus de développement à rebours via une équation de lissage les positions des lobes ne changent que peu (voir figure C.10).

De par les précédents arguments on est en droit d'avancer que la délimitation en lobes préexisterait dans la forme globale du cerveau. Bien sur il s'agit d'une hypothèse qui au delà d'un énoncé quelque peu platonicien mérite quelques clarifications. Il serait ainsi osé d'aller jusqu'à dire que la fonction est déterminée par la forme pour la raison majeure qu'un lobe est une entité au statut flou, tout autant déterminée par une vision anatomique que par une sorte d'intégration de concepts éventuellement associés à des sous-régions la constituant. Autant le lobe occipital regroupe assez clairement des parties du cerveau dévolues à la vision, autant les autres lobes sont associés à des fonctionnalités plus variées, plus abstraites et donc au final plus floues si on essaie de les résumer par un seul mot. Néanmoins, si on se restreint aux aires motrices et sensorielles jouxtant de part en part le sillon central, les résultats obtenus par le clustering spectral posent encore une fois la question de l'interaction entre forme et fonction. Je reviendrai sur ce point dans les perspectives de recherche.

C.3 Quelques modèles et leur validation

Après avoir rapidement passé en revue l'état des connaissances sur le processus de gyrification et les différents modèles existants, on peut se focaliser plus avant sur trois types d'approches. Pour les deux premières, il s'agit de travaux que j'ai menés, avec Jean-François Mangin durant mon post-doctorat [Lefèvre and Mangin, 2010] puis en collaboration avec des participants du projet ANR "MoDeGy" [Lefevre et al., 2013]. La dernière approche porte sur un modèle proposé par des physiciens de la matière molle et testé sur des données réelles, obtenues par l'intermédiaire de Nadine Girard, François Rousseau et moi-même.

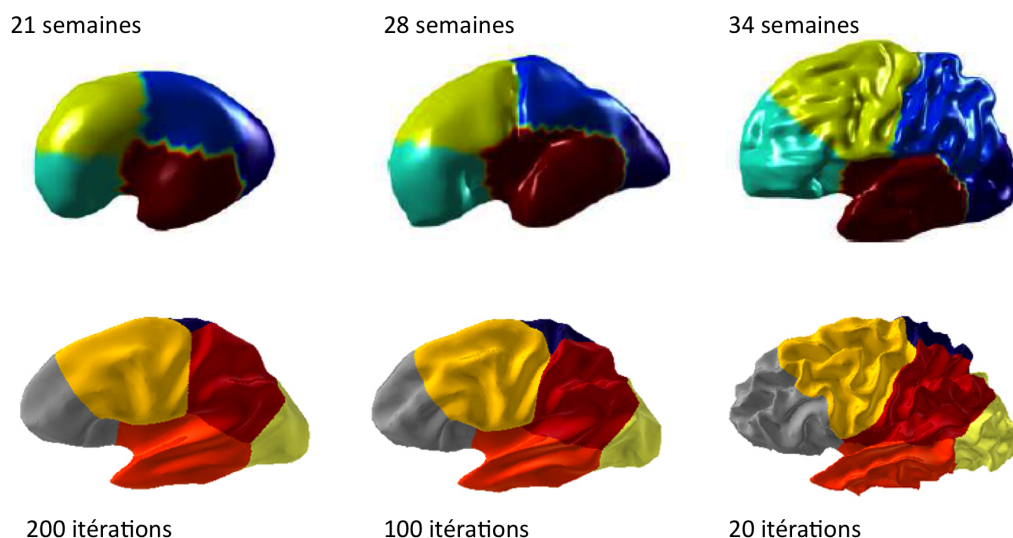


FIGURE C.10 – En haut, segmentation obtenue sur 3 cerveaux de fœtus à différents âges. En bas, segmentation obtenue sur un cerveau lissé à 3 degrés différents (extrait de [Pepe et al., 2015]). Les résultats préliminaires du bas ont été obtenus dans le cadre du stage de master 1 de Jennifer Muscato.

Cette section est l’occasion de tester certains modèles basés sur des équations aux dérivées partielles que nous avons vus au chapitre A. Il s’agit aussi d’une réflexion plus générale sur ce qu’on peut attendre des modèles de morphogénèse du cerveau : quelles sont les réussites, les limites actuelles et les nouveaux défis futurs.

C.3.1 La morphogénèse à la Turing

Avec le modèle de système d’équations de réaction-diffusion couplé à une déformation de la géométrie, nous avons vu qu’il était possible de faire apparaître des plis sur une surface initialement lisse. Il est intéressant ensuite de ”faire parler” les paramètres du modèle et de voir quels sont les prédictions possibles. Dans le même esprit que sur la figure A.1 on peut observer différents comportements de la sphère initiale en fonctions des deux paramètres F et k . Par exemple sur la figure C.11 à droite, on voit deux configurations différentes avec des plis marqués et des plis plus ponctuels. Cette dernière configuration évoque des malformations comme la polymicrogyrie. A contrario pour d’autres valeurs de F et k , la sphère reste lisse et en prolongeant l’analogie, on serait alors plutôt en face d’une lis-

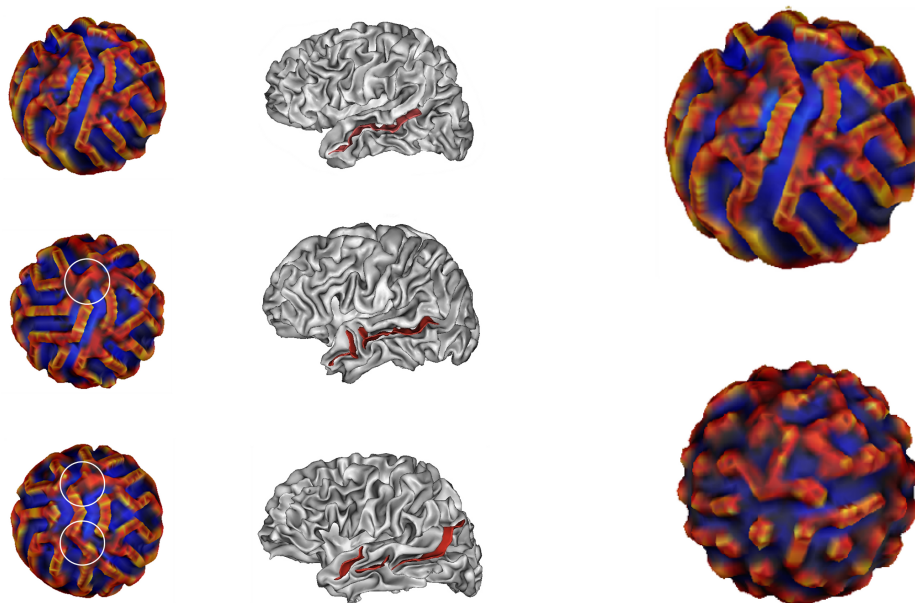


FIGURE C.11 – A gauche, variabilité du pli principal obtenu par le modèle. Sa topologie est variable et on retrouve le même phénomène que sur certains sillons primaires comme le sillon temporal supérieur (au milieu). A droite, deux surfaces produites par le modèle avec les paramètres $(F, k) = (0.04, 0.06)$ et $(F, k) = (0.03, 0.06)$. Extrait de [Lefèvre and Mangin, 2010].

sencéphalie. De tels comportements sont régulièrement soulignés dans la littérature [Cartwright, 2002, Toole and Hurdal, 2012].

Les paramètres de diffusion des morphogènes (ceux intervenant devant l'opérateur laplacien) ont eux un rôle dans la sélection de la taille caractéristiques des motifs périodiques. Par exemple si le rapport de diffusivité n'est plus 2 mais une valeur supérieure, on peut observer des plis plus fins.

Une autre prédiction du modèle a pu être faite concernant un pli reproductible qui apparaissait systématiquement à partir de conditions initiales (bruitées) localisées toujours au même endroit. La figure C.11 gauche révèle que ce pli en question peut offrir différentes topologies, à l'instar de certains sillons primaires comme le sillon temporal supérieur (voir aussi figure C.5). A travers 50 simulations du modèle nous avons pu déterminer la proportion des interruptions du pli, en un segment dans 6% des cas, deux segments dans 30%, trois dans 58% et 6% pour quatre segments ou plus. Ces proportions diffèrent dans les vrais cerveaux puisque le STS présente plus souvent

la configuration ininterrompue (un tiers des cas) mais il est intéressant de voir que le modèle offre un savant dosage entre reproductibilité et variabilité topologique, les caractéristiques au coeur des motifs sulcaux.

Il convient toutefois de terminer sur une note critique compte tenu des débats qui ont agité la biologie du développement et qui sont bien relatés dans [Roth, 2011]. Les prédictions du modèle sont certes intéressantes mais attendues pour ce qui concerne l’existence de motifs périodiques ou la robustesse au bruit. L’aspect universel des équations de réaction-diffusion se révèle aussi une limite lorsqu’il s’agit d’interpréter biologiquement les paramètres. Il n’est ainsi pas aisé de relier ces paramètres ou même plus simplement les deux morphogènes à des entités biologiques participant au développement. Plus encore, et c’est un point rappelé dans [Roth, 2011] au sujet du modèle initial de Turing, la régulation de la taille d’un organe ou organisme n’est pas explicable par les seuls morphogènes. Dans notre approche nous avons certes pu créer des plis mais la variation de volume de l’organe demeure modeste. Ainsi de par son caractère fortement analogique un modèle de réaction-diffusion n’est probablement pas le mécanisme simple qui expliquerait à lui seul l’émergence de la gyration. Néanmoins les modèles de réaction-diffusion ont toujours un intérêt pour la modélisation du pelage d’animaux, et à une échelle plus superficielle, il n’est donc pas forcément étonnant de retrouver ces modèles pour illustrer des phénomènes d’organisation régulière de cellules dans des couches corticales [Bauer et al., 2014]. Il serait alors envisageable d’imaginer des couplages entre modèles de Turing et modèles mécaniques pour rendre compte des possibles interactions entre l’architecture au niveau cellulaire et la forme à une échelle plus macroscopique (voir aussi dans les perspectives).

C.3.2 La morphogénèse à rebours

Comme déjà évoqué dans A.4, nous proposons ici un modèle très simple qui mime le plissement cortical mais à rebours par rapport à son déroulement naturel. Ce modèle repose sur l’observation que le flot par courbure moyenne est capable empiriquement de lisser une surface corticale sans créer de singularités, comme s’il s’agissait d’un film du développement cérébral passé à l’envers. Il est important de noter que cette analogie entre lissage et morphogénèse fut aussi à l’origine de la première méthode de détermination des racines sulcales dans [Cachia et al., 2003]. Dans la section A.4 notre modèle de lissage vu comme une morphogénèse en sens inverse dépend d’un seul paramètre a capable d’ajuster la relation entre surface et volume du cerveau au plus proche de ce qu’on peut observer sur un groupe de cerveaux. Par-

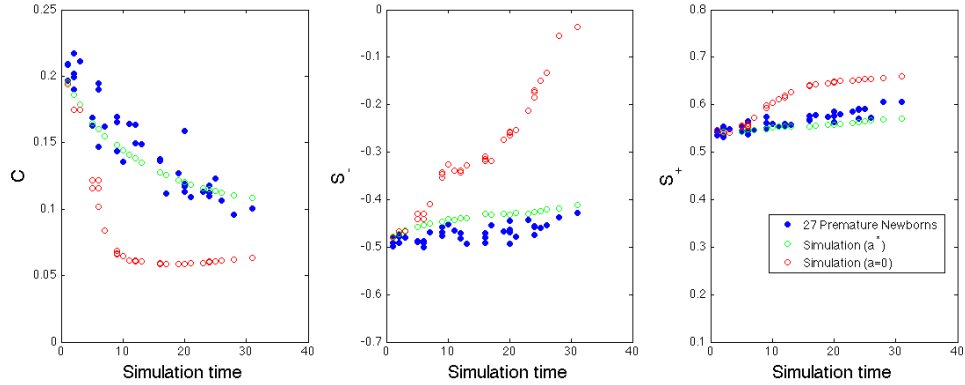


FIGURE C.12 – Evolution de trois paramètres globaux calculés à partir de la géométrie des données et des surfaces simulées (curvitude puis les deux indices de forme). A chaque fois on montre ces quantités sur les données (bleu), sur un lissage non optimisé ($a = 0$ en rouge) et sur le lissage optimisé (en vert). Une correspondance est établie entre les temps de simulation et l'âge développemental, sur la base de la formule A.18.

tant d'un cerveau à un certain âge développemental, nous avons déjà vu des méthodes pour estimer le paramètre optimal et pour obtenir un intervalle de confiance associé par une technique de "bootstrap".

Dans [Lefevre et al., 2013] nous avons appliqué notre modèle à un groupe de 40 cerveaux de nouveau nés prématurés dont l'âge se répartissait entre 26 et 36 semaines. Sur la figure A.6 l'évolution du paramètre avec l'âge développemental a révélé approximativement trois paliers et une sorte de discontinuité autour de 30-31 semaines de développement. L'interprétation de cette évolution n'est pas évidente actuellement car il peut s'agir d'un artefact lié au modèle lui-même ou peut-être aussi d'un véritable phénomène biologique sous-jacent. La difficulté réside donc dans l'interprétabilité de ce paramètre, dont on a dit qu'il jouait le rôle d'une force qui résistait à l'écrasement de la forme au cours du lissage. Pour aller un peu plus loin, il serait donc intéressant de rendre plus réaliste le modèle en utilisant une vraie force normale sous la forme $a\mathbf{N}_t$.

Par ailleurs, le modèle a pu fournir des prédictions inattendues relativement à des caractéristiques géométriques qui n'étaient pas injectées dans les contraintes. La figure A.4 révèle ainsi que le cerveau produit par le modèle optimisé (4) est qualitativement plus proche du cerveau cible (2) que le cerveau obtenu par un lissage non optimisé (3) : dans le dernier cas, on est en présence d'une surface lisse alors qu'on note l'existence de plis dans les

deux autres cas. Cette impression visuelle a été traduite de façon quantitative en utilisant des descripteurs globaux de la géométrie s'appuyant sur les indices de forme de Koenderink (voir l'Annexe). $\bar{C}$ ("curvitude" ou *curvedness* moyenne) indique l'amplitude globale du plissement tandis que $\bar{SI}^-$ et $\bar{SI}^+$ sont des indices de forme (*shape index*) décrivant la géométrie locale de la surface, dans les parties concaves et convexes, indépendamment de l'échelle. Sur la figure C.12 on peut ainsi voir que pour ces trois quantités, les prédictions du modèle passent près des valeurs pour les vraies données et que le modèle non contraint (avec $a = 0$) s'écarte fortement de la trajectoire réelle. Il serait intéressant de voir si ces prédictions sont proches des valeurs optimales que l'on pourrait obtenir si on estime le paramètre non pas à partir de contraintes de surface et de volume mais avec celles liées aux indices géométriques. On pourrait essayer aussi de raffiner les prédictions en considérant non plus des indices globaux mais des comparaisons plus locales ou régionales. En effet dans la figure A.4 on remarque certes des ressemblances qualitatives dans le plissement du modèle (4) et de la donnée cible (2) mais on note aussi que certaines structures comme le sillon temporal supérieur persistent après lissage alors qu'elles ne sont pas présentes dans le cerveau (2). Cela traduit probablement les limites de notre modèle à un paramètre qui n'est pas capable d'accomoder des différences régionales de croissance et de plissement et plaide donc pour l'introduction de paramètres supplémentaires.

Une seconde prédiction du modèle a pu être observée sur certaines structures du cerveau et en particulier le sillon central. Cette structure a été délimitée de façon semi-automatique à l'aide de la boîte à outil *Surfpaint* du logiciel BrainVisa [Le Troter et al., 2011]. Avec la paramétrisation sphérique B.4 il a été donc possible de remettre toutes ces lignes sulcales sur un domaine commun pour observer son évolution au cours du développement. Sur la figure C.13 on peut voir un gradient de déplacement, du pôle nord (régions frontales) au pôle sud (régions occipitales) au cours du développement. La direction de ce gradient est assez bien retrouvée lorsqu'on simule le développement à rebours.

En l'état actuel, le modèle que nous avons proposé est intéressant à deux titres. D'abord il est possible d'estimer un paramètre qui rend le lissage compatible avec les surfaces et volumes de cerveaux de nouveaux-nés prématurés. Ensuite, il fournit des prédictions nouvelles d'ordre géométrique. Néanmoins, comme pour le modèle de réaction-diffusion il est assez difficile de donner un sens biologique à notre approche, non seulement parce qu'il s'agit d'une modélisation à rebours mais aussi parce que le paramètre d'intérêt échappe à une interprétation évidente. Ce constat ne doit pas forcément décourager.

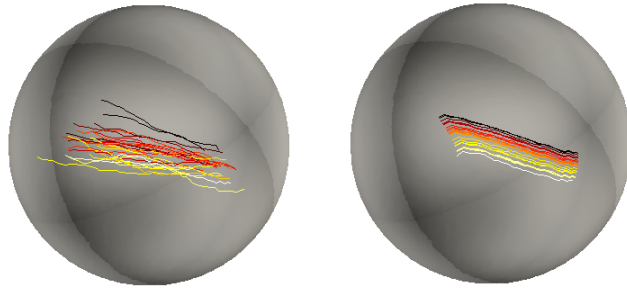


FIGURE C.13 – A gauche, évolution du sillon central à travers le temps, sur une surface de référence sphérique. A droite, évolution du même sillon sur une réalisation du modèle. La couleur encode le temps, de l'âge le plus précoce (noir) au plus avancé (jaune) ou similairement depuis la condition initiale du lissage (jaune) jusqu'à un nombre nécessaire d'itérations (noir).

L'application du modèle sur d'autres données, typiquement avec un groupe sain et pathologique, permettrait peut-être d'obtenir des différences sur le paramètre et à le relier à l'origine de la pathologie. Par ailleurs l'utilisation du modèle sur des données longitudinales avec au moins deux instants temporels pourrait permettre aussi de faciliter un recalage temporel entre plusieurs surfaces avec des géométries très différentes dans une perspective un peu différente des populaires approches difféomorphiques [Durrleman et al., 2013].

C.3.3 La morphogénèse réaliste ?

Récemment, il a été proposé un modèle de plissement cortical basé sur une instabilité mécanique qui se produit lorsque deux matériaux croissent l'un sur l'autre avec des vitesses différentes [Tallinen et al., 2014]. L'approche rappelle celle proposée 40 ans plus tôt dans [Richman et al., 1975]. Une différence importante provient de l'hypothèse faite sur la nature des tissus. Chez [Richman et al., 1975] la matière grise est supposée rigide sur un la matière blanche molle, alors que cette distinction n'existe plus dans [Tallinen et al., 2014] et où, de plus, les matériaux sont supposés *hyper-élastiques*. Cette distinction conduit à la prédiction théorique de plis présentant une forme caractéristique très différente des sinusoides de [Richman et al., 1975] et surtout plus réalistes au regard d'IRM foetales C.14.

Une collaboration a été engagée entre les physiciens Tuomas Tallinen, Jun-

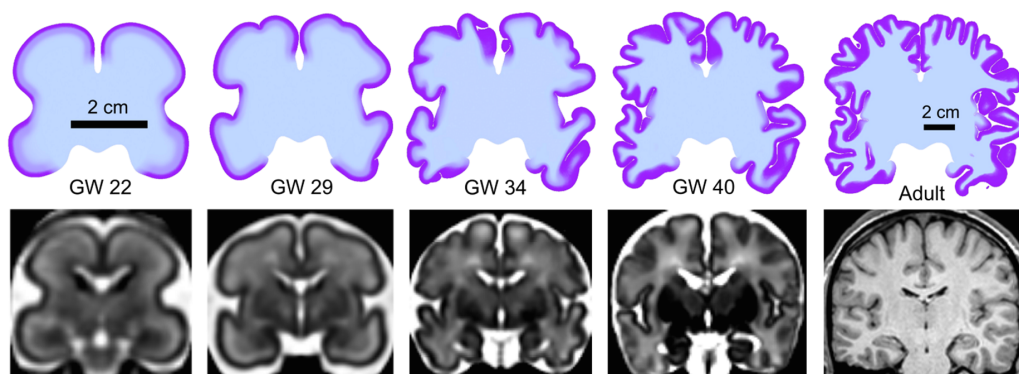


FIGURE C.14 – En haut différentes coupes du modèle numérique. En bas IRM foetales. Extrait de [Tallinen et al., 2016].

Young Chung, L. Mahadevan d'un côté et Nadine Girard, François Rousseau et moi-même de l'autre pour tester le modèle sur des vraies données issues d'IRM foetales [Tallinen et al., 2016]. Cette étude a eu un impact médiatique spectaculaire de par une implémentation numérique et surtout une incarnation réelle et réaliste à l'aide de gels élastomères¹¹.

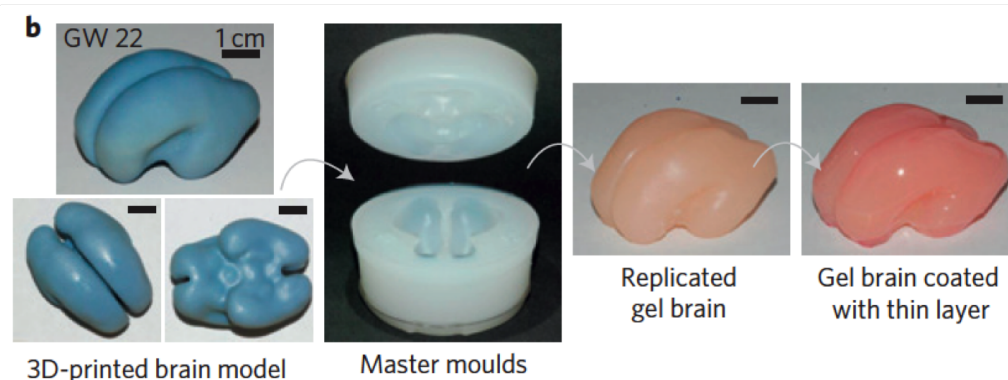


FIGURE C.15 – Procédé de fabrication du "cerveau" en élastomère. Extrait de [Tallinen et al., 2016].

La figure C.15 illustre le procédé de fabrication du "cerveau en gel". A partir d'une IRM foetale, un modèle numérique 3D de l'interface entre futures matière grise et matière blanche est obtenu en suivant les étapes décrites au chapitre suivant D.2.1. Ce modèle numérique aboutit ensuite à l'impression

11. On pourra au choix s'amuser ou déplorer que la presse ait comme souvent amplifié les résultats en parlant par exemple d'"un premier cerveau fabriqué en labo" (Le quotidien du médecin).

3D d'une forme de cerveau foetal à taille réelle qui permet de créer un moule en négatif. Dans ce moule va enfin être façonné le simulacre de cerveau, avec un coeur central en elastomère et une fine couche extérieure d'épaisseur contrôlée, figurant la matière grise. Plongé dans un solvant pendant 20 à 30 minutes, le modèle physique gonfle par sa couche supérieure et voit se former des plis à sa surface C.16. Cette simulation réelle est bien sur très spectaculaire et peut expliquer à elle seule le mini "buzz" qui s'est produit lors de la sortie de l'article. Elle correspond à une démarche habituelle dans la communauté de la physique de la matière molle mais on peut questionner malgré tout son pouvoir prédictif. A ce titre l'existence d'un modèle numérique se révèle probablement plus intéressant pour ce qui est de réaliser des mesures quantitatives.

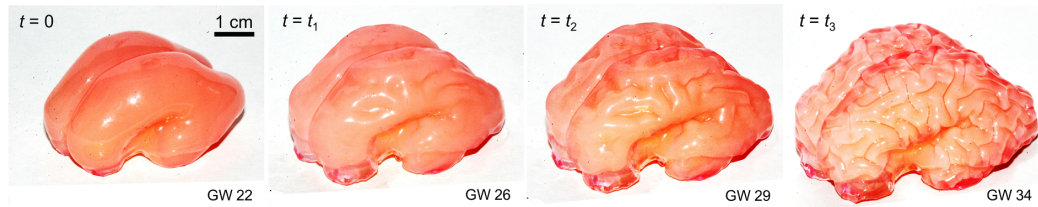


FIGURE C.16 – Plissement du modèle physique à 4, 9 et 16 minutes à partir de l'instant initial. Extrait de [Tallinen et al., 2016].

L'article propose deux types de validation :

- La première est classique et se base sur la comparaison d'indices globaux comme l'*indice de gyration* [Zilles et al., 2013].

En particulier la variation de cet indice avec le volume cérébral est un moyen commode qui permet de s'affranchir du temps, puisqu'il est clair que la dynamique du plissement dans le modèle physique (et bien sur numérique) est très différente de celle du plissement cérébral réel. Cette variation révèle plusieurs choses comme on peut le voir sur la figure C.17 gauche.

Tout d'abord, le modèle physique peine à reproduire une augmentation de volume réaliste du cerveau même s'il montre des plissements clairs qui augmente sa surface. Ce fait est assez compréhensible si on se souvient que la croissance du gel ne se fait qu'au niveau de la couche supérieure.

Le modèle numérique suit très bien les points réels sur une période qui va de 22 à 34 semaines de développement.

Ensuite on peut observer un décrochage entre le modèle et les vraies données au niveau de 40 semaines. La simulation n'est pas capable

de reproduire le plateau de l'indice de gyration et sa légère diminution vers le stade adulte. Ce fait ne doit pas nous surprendre car les phénomènes biologiques qui se produisent après la naissance sont de nature différente de la croissance foetale. Les phénomènes de multiplication cellulaire et migration neuronale sont remplacés par la myélinisation et le "pruning" synaptique [Giedd and Rapoport, 2010].

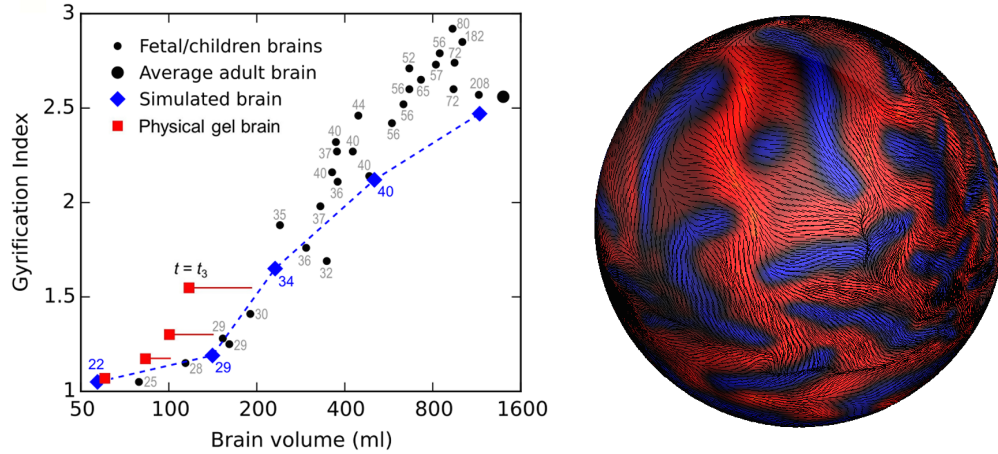


FIGURE C.17 – A gauche, Indice de gyration pour le modèle physique, le modèle numérique et les données réelles. Extrait de [Tallinen et al., 2016]. A droite, directions de courbures minimales reprojétées sur la sphère.

- La seconde validation porte sur l'*organisation générale du plissement*, qui rappelons le, ne se distribue pas de façon purement aléatoire [Auzias et al., 2013].

J'ai ainsi pu apporter une contribution importante à ce stade en proposant de comparer quantitativement les directions locales de courbure entre le modèle numérique et les données réelles. La difficulté de cette comparaison provient de la mise en correspondance entre une surface simulée et une surface réelle. Pour éviter le plus possible d'utiliser des hypothèses a priori, nous avons utilisé la paramétrisation sphérique décrite dans B.4 qui aligne la forme globale des surfaces sur la base de leurs 3 premiers modes propres. Ainsi on dispose d'une transformation (difféomorphisme) de chaque surface vers la sphère et il est alors possible de transporter de façon canonique tout champ de vecteur par l'application "push-forward"¹². La figure C.17 droite montre ainsi les directions de courbure minimale sur une surface simulée, transportée

12. Formellement si on dispose de $m : \mathcal{M} \rightarrow S^2$ difféomorphisme et de $\mathbf{V}$ un champ de

sur la sphère.

Enfin on peut procéder à une comparaison entre les champs de courbure en calculant un angle moyen sur la sphère ou de façon alternative une corrélation entre toutes les coordonnées des champs. Pour une comparaison à 29 semaines de développement sur les hémisphères gauche et droit, on trouve respectivement 23 et 26 degrés (0.84 et 0.81 pour la corrélation). Puis à 34 semaines, 32 et 30 degrés (0.62 et 0.65). Les deux métriques pour l'évaluation sont cohérentes d'un hémisphère à l'autre avec des valeurs satisfaisantes (<45 degré qui serait la valeur due au hasard) compte tenu du fait que la mise en correspondance se fait à une échelle très globale. L'évolution des métriques indique une dégradation du pouvoir prédictif du modèle au fur et à mesure de la simulation, ce qui est attendu.

vecteur sur $\mathcal{M}$ alors on récupère naturellement un champ de vecteur sur S^2 via

$$(m^*\mathbf{V})(p) = (Dm)_{m^{-1}(p)}\mathbf{V}[m^{-1}(p)]. \quad (\text{C.1})$$

où Dm est la différentielle de m .

Contributions principales

- [Germanaud et al., 2012] Germanaud, D., Lefèvre, J., Toro, R., Fischer, C., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., and Mangin, J.-F. (2012). Larger is twistier : Spectral analysis of gyrification (spangy) applied to adult brain size polymorphism. *NeuroImage*, 63(3) :1257–1272.
- [Germanaud et al., 2014] Germanaud, D., Lefèvre, J., Fischer, C., Bintner, M., Curie, A., des Portes, V., Eliez, S., Elmaleh-Bergès, M., Lamblin, D., Passemard, S., et al. (2014). Simplified gyral pattern in severe developmental microcephalies ? new insights from allometric modeling for spatial and spectral analysis of gyrification. *NeuroImage*, 102 :317–331.
- [Lefèvre and Mangin, 2010] Lefèvre, J. and Mangin, J. (2010). A reaction-diffusion model of human brain development. *PLoS computational biology*, 6(4) :e1000749.
- [Lefevre et al., 2013] Lefevre, J., Intwali, V., Hertz-Pannier, L., Hüppi, P. S., Mangin, J.-F., Dubois, J., and Germanaud, D. (2013). Surface smoothing : a way back in early brain morphogenesis. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2013*, pages 590–597. Springer.
- [Lefevre et al., 2014] Lefevre, J., Auzias, G., and Germanaud, D. (2014). Brain lobes revealed by spectral clustering. In *Pattern Recognition (ICPR), 2014 22nd International Conference on*, pages 562–567. IEEE.
- [Pepe et al., 2015] Pepe, A., Auzias, G., Guio, F. D., Rousseau, F., Germanaud, D., Mangin, J.-F., Girard, N., Coulon, O., and Lefevre, J. (2015). Spectral clustering based parcellation of FETAL brain MRI. In *12th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, ISBI 2015, Brooklyn, NY, USA, April 16-19, 2015*, pages 152–155.
- [Tallinen et al., 2016] Tallinen, T., Chung, J. Y., Rousseau, F., Girard, N., Lefèvre, J., and Mahadevan, L. (2016). On the growth and form of cortical convolutions. *Nature Physics*.

Chapitre D

Applications

Dans ce chapitre je mentionnerai des études réalisées sur le plissement cortical [Lefèvre et al., 2009, Germanaud et al., 2012, Germanaud et al., 2014, Auzias et al., 2015b, Lefèvre et al., 2015, Dubois et al., 2016] où j’ai pu contribuer de diverses manières mais avec le soucis récurrent d’appliquer des approches méthodologiques innovantes comme celles décrites dans la première partie de ce mémoire. Ces études s’inscrivent pour la plupart dans le cadre du projet de recherche *MoDeGy*. Elles concernent la variabilité du plissement sur des groupes homogènes d’individus, sains ou non et la variabilité du plissement au cours du temps, c’est à dire la morphogénèse corticale. De façon schématique, les méthodes utilisées sont soit globales, soit locales soit fréquentielles.

L’objectif général est de fournir des descriptions quantitatives aussi précises et interprétables que possible du plissement cortical. L’intérêt est double puisque de telles mesures peuvent 1) servir à valider des modèles numériques, comme ceux vus précédemment ; 2) fournir des marqueurs d’anomalies cérébrales, avec une perspective à long terme de diagnostic médical.

D.1 Analyse Spectrale de la Gyration Corticale (SPANGY)

Je présente ici une approche méthodologique et appliquée qui correspond à une collaboration étroite avec David Germanaud, durant sa thèse de sciences (2009-2013). Il s’agit d’une utilisation de l’analyse spectrale au sens mathématique vu dans le chapitre B.1 pour réaliser une analyse de Fourier du

motif de plissement d’une surface corticale. Ce travail a donné lieu à un article princeps [Germanaud et al., 2012] (dont nous partageons la paternité) et à un article d’application sur la microcéphalie [Germanaud et al., 2014]. Outre des développements connexes, par exemple sur l’analyse en lobes vu dans le chapitre précédent, ce travail a été appliqué très récemment dans le cadre du développement cérébral de nouveaux-nés prématurés [Dubois et al., 2016].

D.1.1 Approche générale

Si on se souvient de la figure B.1 qui montrait la courbure moyenne d’une surface corticale représentée à plat sur un modèle rectangulaire du cortex, on pouvait noter que les motifs de plissement avaient l’apparence d’une texture composée d’oscillations assez marquées. Une même constatation est possible en voyant directement en 3D les circonvolutions corticales. Il est assez légitime de vouloir appliquer à l’objet cerveau le genre d’analyse classiquement employée dans le traitement du signal ou de l’image, à savoir une analyse de Fourier. L’intérêt biologique d’une telle approche n’est pas forcément évident de prime abord sauf si le clinicien/biologiste lui-même voit dans une telle décomposition atomiste du plissement un moyen de récupérer les composantes du plissement primaire, secondaire et tertiaire, souvent décrit dans la littérature mais plus rarement défini avec précision.

La difficulté suivante consiste à choisir un objet à analyser, c’est à dire à décomposer sur une base de fonctions jouant le rôle des fonctions sinus et cosinus dans l’analyse de Fourier classique. Si les candidats naturels pour être ces fonctions analysantes sont les fonctions propres de l’opérateur de Laplace-Beltrami, notées ϕ_i , la fonction f en entrée est moins canonique. Une étude plus ancienne avait suggéré de décomposer directement les coordonnées 3D de la surface [Hübsch and Tittgemeyer, 2008] pour obtenir un spectre, qui permettait ensuite de grouper différentes anatomies selon leur degré de proximité dans l’espace transformé. Comme les coordonnées 3D ne sont pas invariantes par rotation, il nous a semblé plus judicieux de considérer en entrée une unique fonction (et non 3) décrivant le plissement et nous nous sommes donc tournés vers la courbure moyenne. Un avantage sur la courbure gaussienne est qu’elle n’est pas purement intrinsèque¹ et dépend de la façon dont la surface est plongée dans $\mathbb{R}^3$.

1. Ainsi on peut distinguer un morceau de toile ondulée de son analogue aplati et par analogie un cerveau avec des plis profonds d’un cerveau avec des plis moins prononcés. Notons que souvent le caractère intrinsèque d’un opérateur ou d’un tenseur est une propriété recherchée, mais nous y faisons donc exception ici.

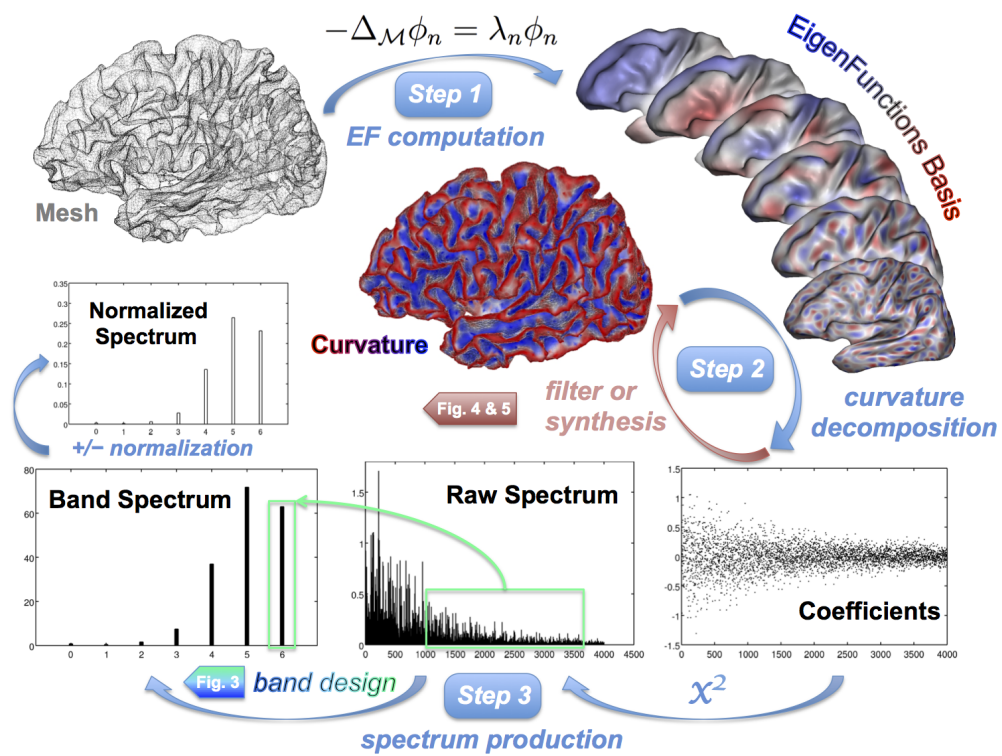


FIGURE D.1 — Résumé de la méthode *SpAnGy*. Extrait de [Germanaud et al., 2012].

Ensuite on se retrouve avec une grande quantité de descripteurs spectraux f_i obtenus en intégrant le produit $f\phi_i$ sur la surface corticale. Pour une surface corticale de plus de 20000 noeuds on est amené à considérer quelques milliers de coefficients pour parvenir à une reconstruction visuellement acceptable de la courbure. Cela reste un nombre considérable et nous avons cherché à définir un nombre réduit de bandes de fréquences spatiales où nous pouvions sommer les contributions f_i^2 . Nous avons commencé par des essais infructueux basés sur l'analogie avec les harmoniques sphériques où il était légitime de sommer les spectres lorsque les indices i varient sur des intervalles de la forme $[l^2, (l+1)^2]$. Mais cette analogie n'a de sens que parce que l intervient dans le fait que $-l(l+1)$ est valeur propre de multiplicité $2l+1$ du laplacien. Dans le cas d'une surface quelconque, les valeurs propres et donc les fréquences spatiales n'ont plus aucune raison de présenter des multiplicités et il faut utiliser une autre stratégie. En partant de l'hypothèse que le plissement cortical peut être décrit comme un processus de doublement de fréquence spatiale (comme dans certains modèles physiques) nous avons proposé une heuristique simple, basée sur les valeurs propres λ_i pour, partant de la fréquence fondamentale $\lambda_1 > 0$, multiplier par deux successivement la fréquence précédente et définir ainsi des intervalles de fréquence. La démarche est résumée sur la figure D.2. A la fin on se retrouve avec seulement 7 descripteurs du plissement correspondant aux 7 bandes fréquentielles précédemment définies. Ces descripteurs peuvent être normalisés ou non par la taille du cerveau et indiquent la contribution de chaque bande de fréquence dans la courbure moyenne de la surface considérée. Toute l'approche *SpAnGy* est résumée sur la figure D.1.

La méthode *Spangy* est aussi capable de revenir dans l'espace image pour montrer à quoi correspondent les différentes bandes fréquentielles et ce à l'aide de deux démarches :

- La première consiste à définir des *cartes de dominance*. C'est une façon relativement intuitive pour attribuer à chaque point du cortex un label correspondant à la bande de fréquence spatiale qui correspond le plus à la courbure (voir figure D.3). On observe que la surface du cortex est alors segmentée en différentes régions non connexes avec notamment la 4ème bande de fréquence qui délimite assez clairement ce que les neurologues appellent le plissement primaire. Les régions des 5ème et 6ème bandes sont en comparaison beaucoup moins étendues spatialement.
- La seconde construit des *cartes de déterminance*. Partant de la bande de fréquence la plus élevée on donne un label à chaque point de la surface qui voit le signe de la courbure changer. Cette construction permet de déterminer la bande de fréquence qui va stabiliser locale-

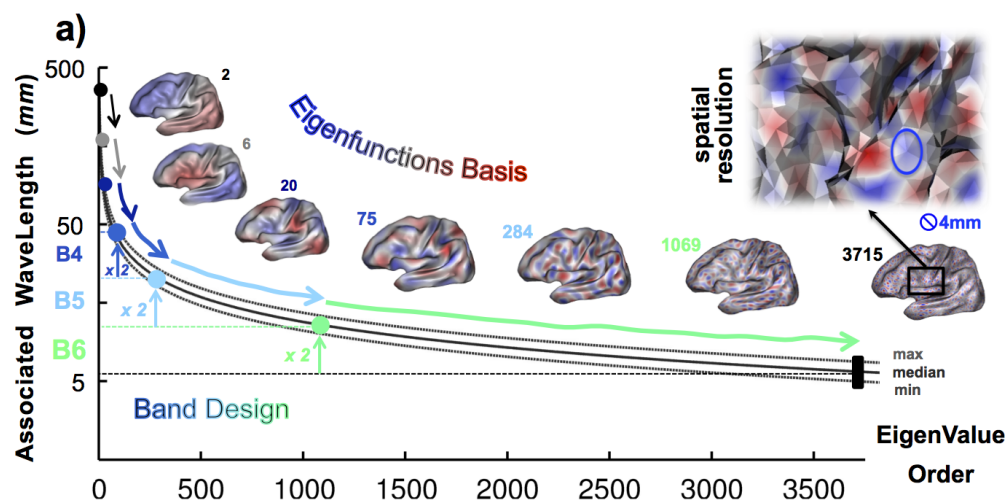


FIGURE D.2 – Définition de bandes spectrales. Extrait de [Germanaud et al., 2012].

ment la forme de la géométrie dans sa configuration définitive au cours du processus de synthèse.

Qualitativement les deux segmentations sont assez consistantes comme on le voit sur la figure D.4, avec des différences plus marquées sur les 5ème et 6ème bandes.

D.1.2 Variabilité normale chez l'adulte

SpAnGy se révèle un outil précieux pour quantifier la variabilité du plissement du à la taille, dans une population d'adulte sain. L'observation globale que les cerveaux les plus gros sont les plus plissés [Toro et al., 2008] peut se voir ici analyser à différentes échelles spatiales ou dit autrement, on cherche à quantifier la variabilité des plissements primaires, secondaires et tertiaires à l'aide de descripteurs obtenus sur les bandes de fréquences spatiales définies avec notre approche.

Une première observation visuelle peut être faite au travers de la figure D.4. En se restreignant sur une région comme celle du sillon central on perçoit une relative invariance du plissement primaire (bleu) avec la taille mais c'est beaucoup moins le cas pour les autres formes de plissement qui montrent une complexification avec la taille globale. Ces observations peuvent ensuite être quantifiées en introduisant différentes quantités d'intérêt, 1) la puissance spectrale par bande (somme des contributions f_i^2), 2) la surface des

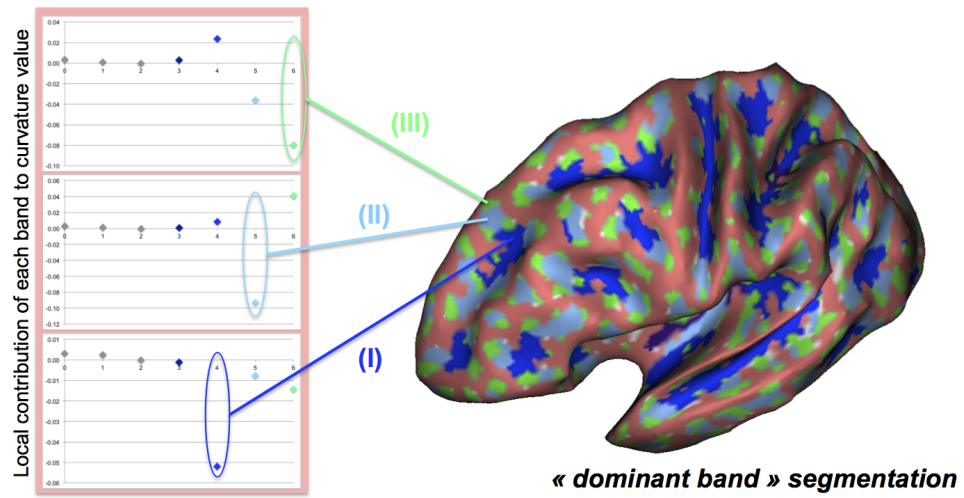


FIGURE D.3 – Définition des cartes de dominance. Pour trois points différents on montre à gauche la contribution de chaque bande de fréquence à la courbure. Ici les bandes 4,5 et 6 sont les plus impliquées. Extrait de [Germanaud et al., 2012].

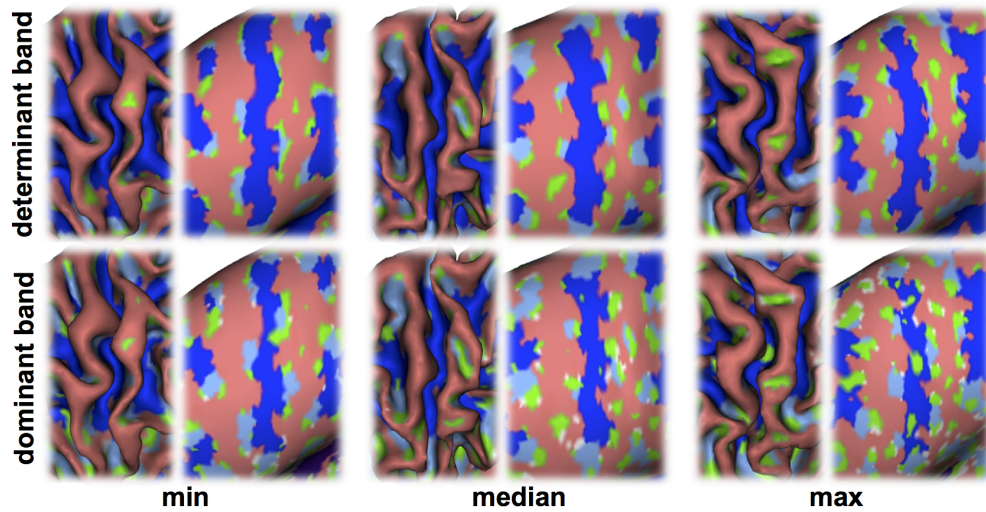


FIGURE D.4 – Comparaison des cartes de dominance et de déterminance sur la région du sillon central au travers de trois cerveaux de taille croissante. En bleu foncé le plissement primaire, en cyan le secondaire, en vert le tertiaire. Extrait de [Germanaud et al., 2012].

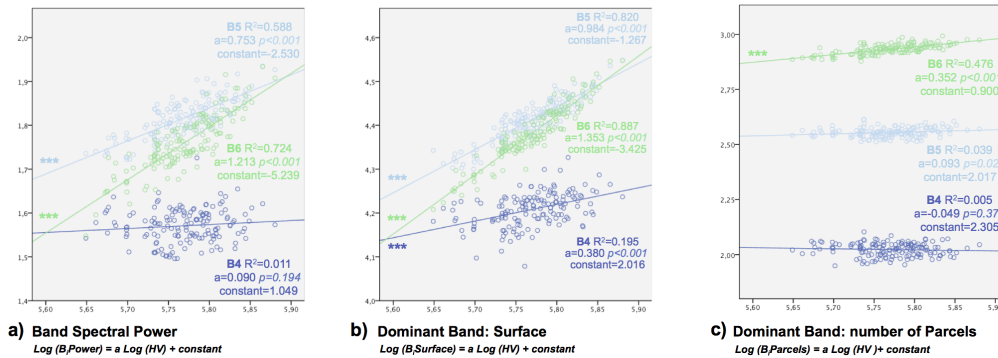


FIGURE D.5 – Régressions linéaires par bande en fonction du volume cérébrale pour la puissance spectrale, la surface des bandes dominantes et le nombre de parcelles. Adapté de [Germanaud et al., 2012].

bandes spectrales (pour les cartes de dominance ou de déterminance), 3) le nombre de parcelles connexes par bande (pour les deux cartes également). On peut chercher ensuite à corrélérer ces différentes mesures avec la taille au travers d'une loi de puissance comme c'est souvent le cas dans l'étude des allométries de taille. Ici, de par une analyse dimensionnelle, on s'attend à ce que l'exposant de la loi de puissance soit nulle pour les mesures 1) et 3) et de $2/3$ pour la mesure 2). La figure D.5 illustre les résultats obtenus. Un constat général se dégage avec le fait que le plissement primaire reste invariant aux changements de taille (en termes de puissance et de nombre de parcelles). Le plissement secondaire voit sa puissance et sa surface augmenter avec la taille plus que ce qui est attendu par une homothétie. Enfin le plissement tertiaire voit une complexification pour les trois mesures.

En conclusion la variabilité du plissement avec la taille ne se fait pas de façon homogène mais suit un gradient de complexification selon les fréquences spatiales croissantes. Cette complexification se fait par une augmentation de surface pour le plissement secondaire puis également par une augmentation du nombre de régions.

D.1.3 Variabilité dans la microcéphalie

Nous avons vu au chapitre C que la microcéphalie était une anomalie du développement qui engendrait une croissance limitée de la taille du cerveau avec pour conséquences visibles un périmètre crânien réduit par rapport à une population de référence et de fréquentes perturbations cognitives. Par définition même de cette anomalie, la taille du cerveau est un marqueur

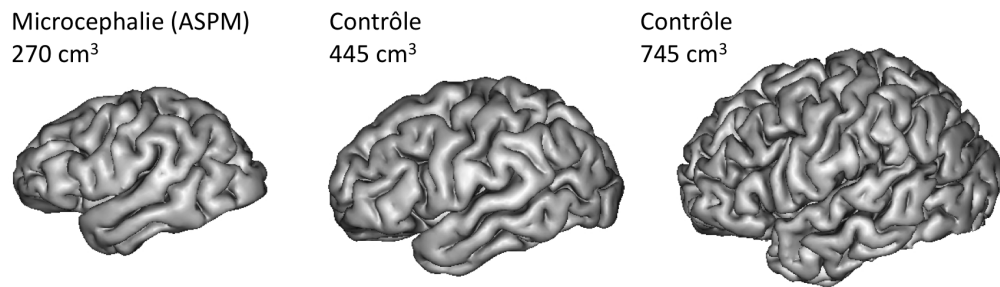


FIGURE D.6 – Illustration de la simplification gyrale dans une microcéphalie de type ASPM par rapport à des sujets contrôles de tailles extrêmes sur le groupe de référence.

suffisant pour suspecter une anomalie sous-jacente dont l'origine peut être précisée par l'observation de l'échographie ou de l'IRM [Tarrant et al., 2009]. Une question naturelle est de savoir si le plissement cortical peut être un bon marqueur pour catégoriser différentes étiologies de la microcéphalie. En effet, si on suit la logique des relations d'allométrie entre la taille du cerveau et le motif de gyration, on pourrait s'attendre à une simplification du plissement. En pratique, les études sont parfois contradictoires, la simplification étant observée ou non [Barkovich et al., 2012, Germanaud et al., 2014] (voir un exemple très marquant sur la figure D.6).

Nous avons donc cherché à voir si on constatait une simplification gyrale avec la méthode *SpAnGy* pour différentes origines de la microcéphalie. Le choix s'est porté sur trois groupes :

- Les microcéphalies autosomales récessives dues à des mutations dans le gène ASPM dont nous avons vu précédemment qu'il intervenait dans la prolifération cellulaire.
- Les microcéphalies du syndrome de Renpenning associé à des mutations du gène PQBP1. Contrairement aux précédentes ces microcéphalies sont associées à de nombreuses malformations corporelles congénitales.
- Les microcéphalies consécutives à une exposition prénatale à l'alcool (syndrome d'alcoolisation foetale).

Pour chacun de ces groupes le nombre de sujets est faible par rapport aux standards de la neuroimagerie, dans la mesure où ces microcéphalies sont rares et qu'il existe peu d'IRM de patients. On compte donc 5, 8 et 6 patients pour les groupes précédents, lesquels sont comparés à 35, 39 et 30 sujets contrôles appariés en âge.

L'article [Germanaud et al., 2014] étudie systématiquement, pour chaque groupe, 1) la relation allométrique entre caractéristiques du plissement et taille en termes de loi de puissance, 2) le positionnement des patients par rapport à la loi dérivée de la population contrôle. Cette dernière étape se fait à l'aide d'un algorithme dit de *shuffle-and-split*, inspiré par Bertrand Thirion, pour tenir compte de la faiblesse du nombre de sujets dans les groupes patients. Cette méthode est voisine des tests de permutation et permet d'obtenir des statistiques empiriques sur la différence de caractéristiques entre les deux groupes. La figure D.7 illustre des résultats pour l'aire des surfaces corticales, les 3 puissances spectrales dans chaque bande. Il ressort plusieurs éléments généraux :

- a) l'aire corticale est réduite pour les trois groupes mais en suivant la loi établie sur le groupe contrôle,
- b) les mesures spectrales dans la bande 4 (dite du plissement primaire) ne sont pas discriminantes,
- c) les mesures spectrales des bandes 5 et 6 permettent de distinguer les 3 groupes de microcéphalies puisque 1) le groupe lié à l'alcoolisation foetale voit une *simplification gyrale attendue* par rapport aux témoins, 2) le groupe ASPM voit une *simplification accentuée*, au regard de la puissance dans la 6ème bande et aussi du nombre de parcelles dans les bandes 5 et 6, 3) le groupe PQBP1 voit une *simplification réduite* pour tous les indices sauf le nombre de parcelles dans la bande 5.

A chaque fois, les tests statistiques pertinents concernent non pas les valeurs brutes chez les patients mais les résidus obtenus avec les valeurs attendues par la relation allométrique.

Ces résultats suggèrent donc que la simplification gyrale dans les microcéphalies pourrait être de différente nature selon les origines considérées et comme le souligne David Germanaud dans [Germanaud et al., 2014] être d'un intérêt pour le diagnostic clinique ou pour la recherche sur le développement.

D.2 Le développement cérébral précoce

Dans cette section je m'intéresserai à des études quantitatives du processus de plissement au cours du développement précoce. L'objectif général est d'obtenir des valeurs de référence qui nous informe de l'évolution normale à mettre en regard de trajectoires éventuellement anormale chez certains cerveaux. Il y a un intérêt clinique évident pour obtenir des diagnostics précoces de malformation grave du système nerveux central, permettant de meilleures

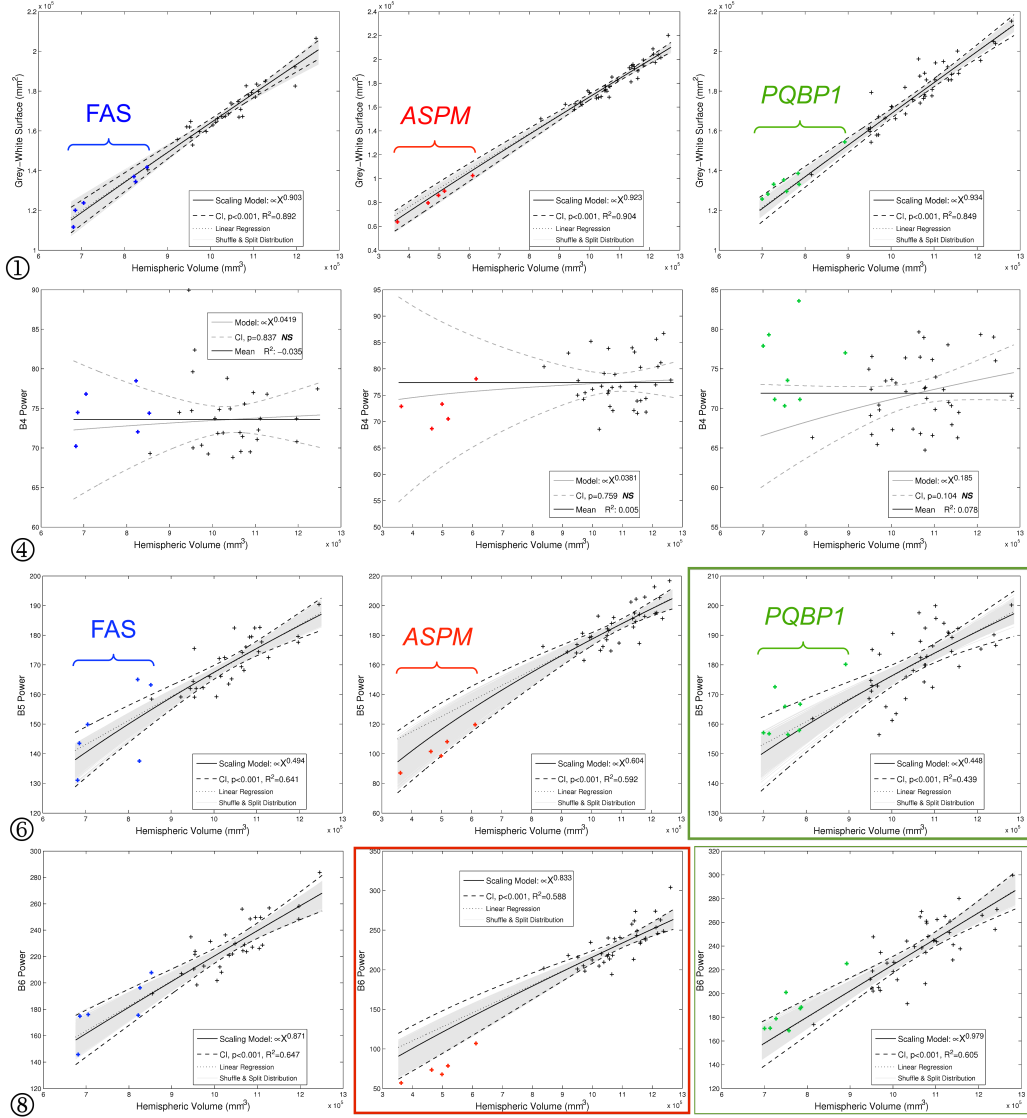


FIGURE D.7 – Analyse *SpAnGy* appliquée aux trois groupes de microcéphalies (Alcoolisation foetale, mutations ASPM et PQBP1). De la première à la dernière ligne on représente l'évolution de l'aire du cortex, de la puissance dans les bandes spectrales 4, 5 et 6 en fonction du volume cérébral. En noir on a les valeurs du groupe contrôle avec la relation d'allométrie et son intervalle de confiance en grisé. En couleur, les valeurs pour les patients des trois groupes. Les trois figures encadrées illustrent la déviation significative du groupe patient par rapport à la loi d'allométrie attendu chez les contrôles. Adapté de [Germanaud et al., 2014].

prises en charge. Un enjeu sociétal souvent mentionné concerne le dépistage précoce de l'autisme, à l'aide de biomarqueurs issus de la morphologie corticale [Brun et al., 2015].

Les résultats présentés ici concernent des mesures globales sur le développement comparé de cerveaux de fœtus et de nouveaux nés prématurés [Lefèvre et al., 2015]. Nous montrons aussi des approches plus locales avec un travail ancien que j'ai initié durant mon post-doctorat [Lefèvre et al., 2009] et un travail préliminaire proposé par Guillaume Auzias utilisant la méthode HIP-HOP [Auzias et al., 2015b]. Enfin je parlerai de l'utilisation de la méthode *SpAnGy* dans ce contexte de développement cérébral [Dubois et al., 2016].

D.2.1 Effet de la prématurité sur le plissement

Dans [Lefèvre et al., 2015] nous avons mené une étude sur des caractéristiques globales de cerveaux de fœtus et de nouveaux nés prématurés d'âges comparables. L'objectif de cette étude était double. Tout d'abord nous voulions répondre à une question rarement posée dans la littérature (à l'exception de [Clouchoux et al., 2012]) dont les implications sont importantes lorsqu'on étudie le développement par l'angle de l'IRM structurelle : Peut-on envisager le développement normal à travers un groupe de sujets prématurés ? Techniquement il est en effet plus facile (bien que non évident) d'acquérir des IRM de prématurés que de fœtus. Pour ces derniers on rencontre de grandes difficultés d'acquisition de par la présence du fœtus dans le ventre de la mère et des artefacts de mouvements. Les spécialistes de l'IRM foetale ne sont ainsi pas légion et les techniques de reconstruction d'images et de segmentation sont confrontées en aval à des défis considérables [Rousseau et al., 2006, Habas et al., 2010, Serag et al., 2012].

Dans notre étude nous avons comparé un groupe de 14 fœtus d'âge gestationnel compris entre 21 et 34 semaines avec un groupe de 27 prématurés d'âge équivalent dans l'intervalle de 26 à 36 semaines. Les fœtus ont été imagés dans le service du professeur Nadine Girard à l'Hôpital de la Timone et les prématurés à l'Hôpital Universitaire de Genève dans le service du Professeur Petra S. Hüppi. Les conditions d'acquisition étaient donc différentes, en termes de machine IRM et en termes de séquences d'acquisition. Il s'agit bien sûr d'un élément de discussion qui s'intègre dans un courant général actuel d'études multi-centres (voir par exemple [Auzias et al., 2015c] pour un impact potentiel sur des applications à la pathologie). Cela dit, nous avons ensuite cherché à utiliser une méthodologie qui soit la plus simi-

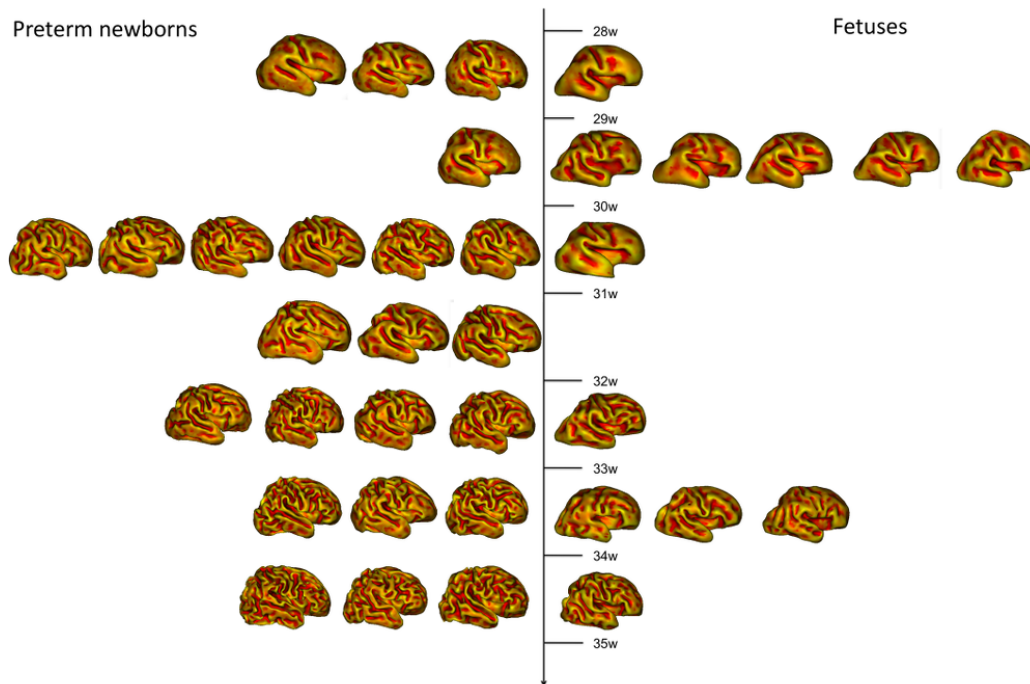


FIGURE D.8 – Comparaison visuelle des surfaces de cerveaux de fœtus et de nouveaux-nés prématurés sur un intervalle commun de 28-34 semaines.

laire possible entre les deux groupes, point qui était critiquable dans l'article [Clouchoux et al., 2012].

Le pipeline de traitement comprends les différentes parties suivantes :

- Pour chaque fœtus il existe au moins 3 acquisitions IRM T2 en coupes épaisses $0.7 \times 0.7 \times 3 \text{ mm}^3$ orthogonales qui peuvent être recombinaées pour former un volume 3D isotrope à l'aide de la méthode de reconstruction [Rousseau et al., 2006].
- Pour les deux groupes, les outils de traitements de BrainVisa ont été utilisés et des corrections manuelles ont été apportées de la même façon que dans [Dubois et al., 2008]. In fine, l'interface entre future matière blanche et plaque corticale a été obtenue pour chaque hémisphère.
- Les analyses morphométriques ont ensuite porté sur la surface précédemment reconstruites. Dans un premier temps nous avons extrait le volume interne à la surface, l'aire de la surface et un indice de gyrification moyen obtenu grâce à l'indice de Toro [Toro et al., 2008]. Pour compléter ces mesures, nous avons aussi utilisé les indices de forme et la curviture. Nous avons proposé de modéliser leur distribu-

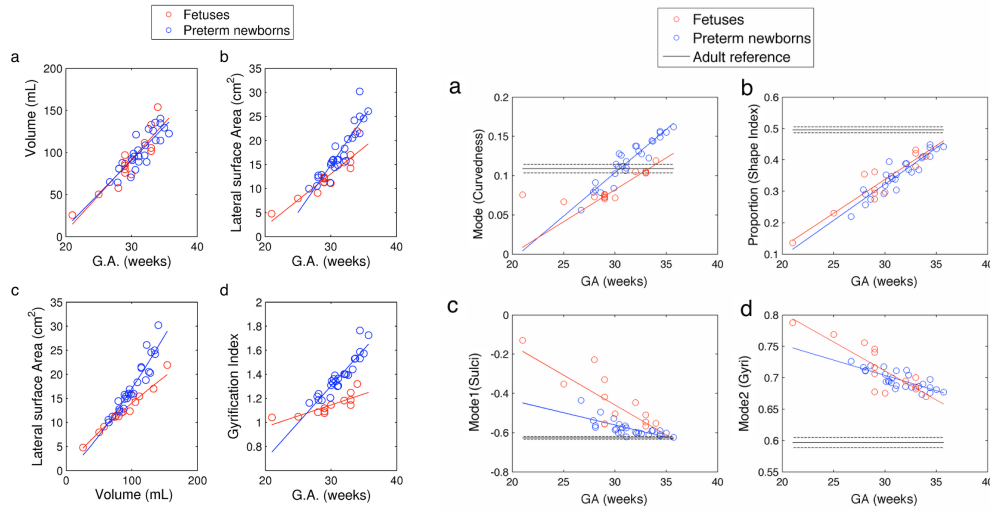


FIGURE D.9 – Comparaison des différentes mesures entre les deux groupes.

tion par un mélange de deux lois bétas et une loi gamma, respectivement. Les paramètres de ces lois ont permis de définir quatre autres indices : deux modes associés à la forme prépondérante dans les sillons et les gyri, la proportion de sillons et de gyri et enfin le mode de la curvitude.

- Nous avons enfin comparé les différentes mesures entre les deux groupes en utilisant des ANCOVA pour tester l'effet d'interaction de la variable de groupe sur une variable indépendante comme l'âge.

L'analyse visuelle de la figure D.8 révèle des différences déjà marquantes quant à la forme du plissement, qui semble plus prononcé chez les prématurés. Ces observations sont confortées par les analyses des mesures morphométriques (figure D.9). La surface corticale, l'indice de gyration et la curvitude augmentent plus vite chez les prématurés. Les modes de forme ont eu une évolution différente mais semblent converger vers une valeur commune. Seuls le volume global et la proportion de sillons montrent une évolution similaire entre les deux groupes.

Ces résultats indiquent donc que le plissement chez les prématurés serait plus complexe que chez les fœtus du même âge. La tentation serait grande de dire que les prématurés se développent plus rapidement et c'est involontairement ce que peut laisser sous-entendre notre présentation des résultats².

2. C'est l'interprétation que des relecteurs ont trouvé initialement ou qui a été avancé dans l'article de vulgarisation <http://rue89.nouvelobs.com/2015/08/05/decouverte-cerveau-prematures-260596>.

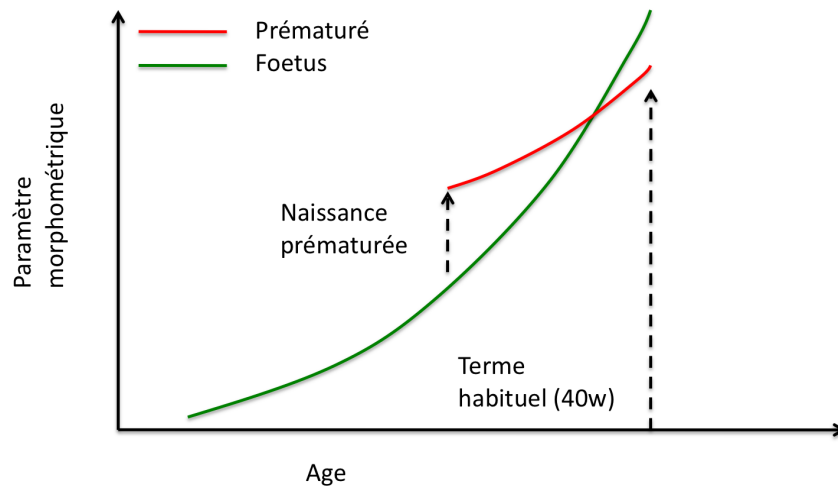


FIGURE D.10 – Hypothèse d’un effet discontinu du à la seule naissance sur des paramètres morphométriques du cortex.

Mais ce n’est pas ce que traduisent les résultats puisque les prématurés sont imagés environ une semaine après la naissance. La ”trajectoire” des prématurés ne correspond donc pas à une véritable évolution temporelle après leur naissance. Ainsi, nos résultats ne sont pas incompatibles avec d’autres études indiquant qu’à l’âge du terme (40 semaines) les prématurés ont un développement retardé [Ajayi-Obe et al., 2000].

On peut alors se demander si les différences observées ne sont pas dues à un seul effet de discontinuité à la naissance. Cette hypothèse est résumée par le schéma D.10 et fait partie d’un projet de recherche futur avec le professeur Nadine Girard. Il convient notamment de savoir si la prématurité est un facteur spécifique aux observations que nous avons faites ou s’il s’agit d’un phénomène plus général à la naissance.

D.2.2 Descripteurs spatiaux

La morphométrie surfacique avec HIP-HOP Dans [Auzias et al., 2015b], nous avons cherché à quantifier localement les changements morphologiques corticaux qui s’opèrent sur le groupe de foetus précédent. L’étude reste encore préliminaire de par le nombre relativement limité de sujets (14) et l’absence de suivi longitudinal strict mais elle montre l’intérêt d’utiliser le modèle HIP-HOP dans un contexte développemental.

Une difficulté méthodologique dans le contexte de la morphométrie foetale

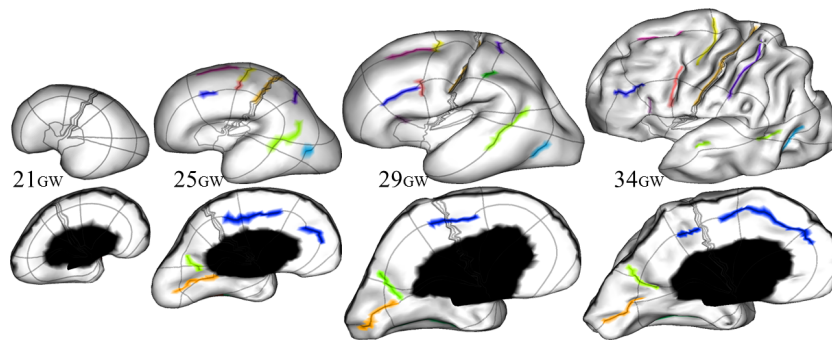


FIGURE D.11 – Approche Hip-Hop appliquée au développement cérébral précoce et illustrée ici avec 4 foetus. Les lignes de couleur correspondent à l’information supervisée et les lignes grises au système de coordonnées sphériques commun à tous les cerveaux.

réside dans les changements de forme importants. Les approches traditionnelles de recalage de surface, comme celles du logiciel FreeSurfer, peuvent souffrir d’un manque d’information iconique. L’approche Hip-Hop ne fait pas forcément exception mais propose de lever certaines ambiguïtés grâce à une information supervisée et parcimonieuse contenue dans certaines lignes sulcales communes aux foetus à partir d’un certain âge gestationnel (par exemple le sillon central ou le sillon temporal supérieur). De plus, pour certains cerveaux très jeunes, présentant peu voire aucun amers anatomogéométrique caractéristique, une information robuste sur la forme globale a pu être obtenue en utilisant les extrema du vecteur de Fiedler (voir Annexe). La figure D.11 illustre ces différents points.

Dans une seconde étape, il est possible de réaliser une analyse de groupe relativement aux modifications locales de la géométrie. On peut par exemple regarder localement l’évolution de la courbure moyenne en fonction de l’âge à l’aide de régression linéaires. En prenant en compte le problème des comparaisons multiples (via le logiciel Surfstat), on peut typiquement mettre en évidence des régions qui répondent significativement à l’âge, comme indiqué sur la figure D.12.

Comme déjà mentionné, la quantité de données est ici cruciale pour inférer des trajectoires développementales qui font du sens, ce qui implique aussi d’utiliser d’autres types de lois d’évolution qu’une relation affine à l’âge (par exemple sigmoïde ou Gompertz). Le point délicat consiste aussi à pouvoir valider les résultats obtenus, par exemple en appliquant ce genre d’outil sur des groupes pathologiques ou en comparant à travers différentes modalités d’imagerie (IRM de diffusion par exemple).

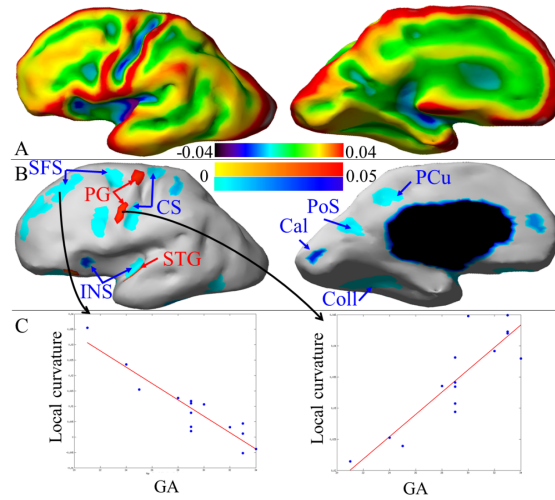


FIGURE D.12 – Analyse morphométrique de groupe réalisée avec l’approche Hip-Hop. En haut moyenne de la courbure moyenne, au milieu régions où la courbure évolue significativement par rapport à l’âge, soit en diminuant soit en augmentant.

Caractérisation topologique de champs de déformation Dans la section A.5.2, nous avons proposé une démarche assez nouvelle à l’époque pour caractériser localement la topologie d’un champ de déformation à l’aide de la décomposition de Helmholtz d’un champ de vecteur. Influencé consciemment par [Grenander et al., 2007] sur le plan méthodologique et par [Régis et al., 2005] au niveau de la théorie des racines sulcales, notre étude cherchait en définitive à mettre en évidence des ”graines de croissance” dans un cerveau en développement.

L’étude [Lefèvre et al., 2009] était très préliminaire en ce qu’elle n’a été appliquée qu’à quatre sujets. Pour chacun, on disposait d’une acquisition IRM à la naissance puis d’une autre 4 semaines plus tard. Après une étape de recalage 3D [Cachier et al., 2003] des deux IRM, les deux surface corticales étaient mises en correspondance puis un calcul de flot optique sur la profondeur sulcale permettait de révéler une évolution du motif de plissement au cours du temps. C’est sur ce champ de vecteur surfacique que la décomposition de Helmholtz était appliquée révélant tout d’abord que pour les 4 sujets la composante divergentielle était plus élevée en norme que la composante rotationnelle. De plus, en identifiant les minima locaux du potentiel de divergence, nous avons pu observer une reproductibilité encourageante au travers de notre petit groupe (voir figure D.13). La superposition de ces centres de croissance avec les points les plus profonds des sillons irait donc

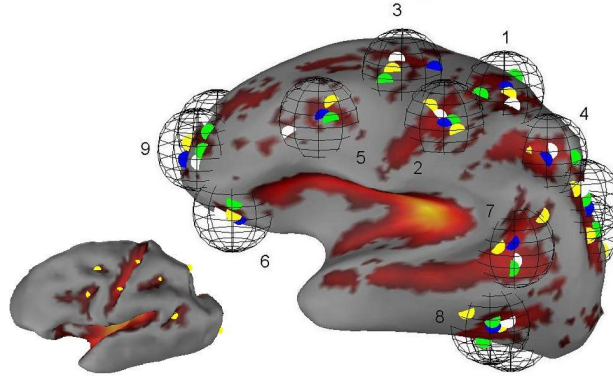


FIGURE D.13 – Reproductibilité des centres de croissance au travers des 4 sujets (une couleur par sujet). On identifie un certain nombre de régions qui peuvent être reliées aux points les plus profonds sur un cerveau à 30 semaines de développement (à gauche).

dans le sens de la théorie des racines sulcales, racines qui structureraient le processus de plissement.

D.2.3 Descripteurs fréquentiels

Dans [Dubois et al., 2016] nous nous sommes intéressés à l'évolution de la morphométrie corticale sur un groupe de nouveaux nés prématurés et de nourrissons à travers les approches spectrales de la méthode *SpAnGy*. Rappelons que l'idée sous-jacente est de donner un sens plus quantitatif au découpage du plissement en vagues primaires, secondaires et tertiaires. La démarche que nous avons adopté pour les adultes est ici reprise sans aucune adaptation particulière pour des cerveaux en cours de développement.

Tout d'abord on peut visuellement observer le résultat des segmentations spectrales en 3 bandes spectrales sur la figure D.14. On voit assez nettement que le phénomène de complexification géométrique s'accompagne d'une émergence des bandes de plissement secondaires et tertiaires. On note aussi que la bande de plissement primaire est consistante entre les âges. Au stade précoce de 27 semaines, des petites taches dans le frontal et le pariétal pourraient être vues comme des *racines sulcales* évoquées dans C.2.1.

D'un point de vue quantitatif on cherche à décrire l'évolution des différentes mesures associées à chaque bande de fréquence. Pour cela nous avons utilisé un *modèle de Gompertz* qui rend compte d'une évolution en fonction du

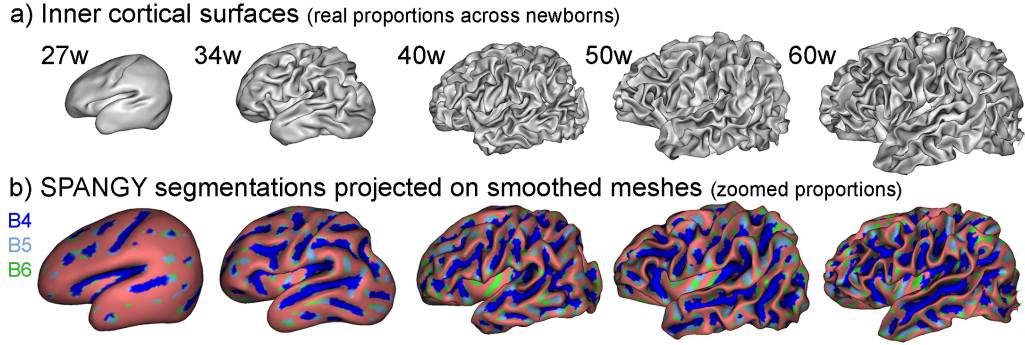


FIGURE D.14 – a) Surfaces corticales de 2 prématurés, un nouveau né à terme et 2 nourissons. b) Segmentations en 3 bandes obtenues par *SpAnGy* et représentées sur des surfaces corticales.

temps t via la fonction :

$$K \exp(-b \exp(-at))$$

dépendant de 3 paramètres. La fonction part de la valeur 0 puis augmente pour atteindre un plateau à la valeur K . On trouve un point d'inflexion égal à $\log(b)/a$. Ce modèle permet en général une meilleure description des phénomènes de croissance que la fonction sigmoïde, de par un comportement non symétrique autour du point d'inflexion notamment. La figure D.15 révèle a) l'évolution du nombre de parcelles et b) de la puissance spectrale avec l'âge, ainsi que les courbes modèles pour les 3 bandes de plissement. Il est ensuite possible d'obtenir directement les modèles pour les puissances relatives c) à partir des modèles pour les puissances non normalisées. Cette dernière courbe montre une dynamique intéressante avec une décroissance de la bande primaire, et une stabilisation successive pour les bandes secondaires et tertiaires. Dans le cas de la puissance relative ou absolue, on note bien une dynamique asynchrone qui suggère bien de parler de vagues successives du plissement.

De façon peut-être discutable sur des données a priori continues, il est possible aussi d'appliquer un algorithme de K-means pour délimiter différents intervalles caractéristiques où le plissement aurait un comportement typique. Ainsi sur la D.15 d) on note que l'intervalle d'âge peut être coupé en trois endroits 31, 36 et 47 semaines. Cette approche a le mérite de proposer une vision duale à celle d'une découpe spatiale en bandes primaires, secondaires et tertiaires. C'est aussi, peut-être, une façon de résoudre la confusion sur ces notions dont la définition anatomique mélangeait probablement des aspects spatiaux et temporels.

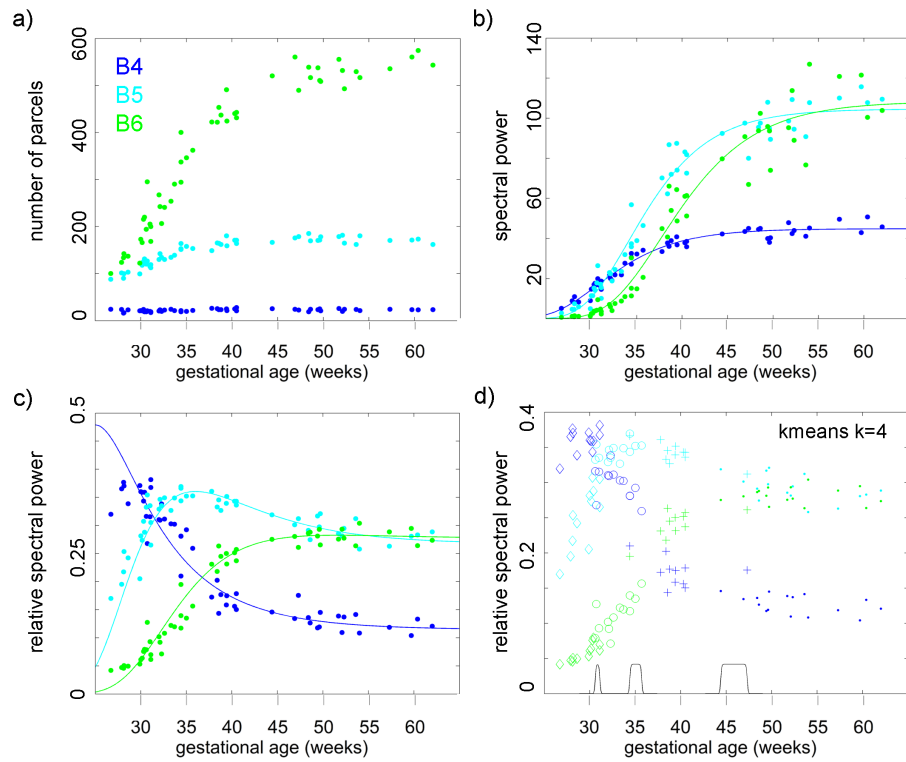


FIGURE D.15 – Evolution de différentes mesures avec l'âge pour les 3 bandes de fréquence : a) Nombre de parcelles. b) Puissance spectrale. c) Puissance spectrale relative. d) K means à 4 classes appliqué sur les puissances spectrales relatives.

Contributions principales

- [Auzias et al., 2015b] Auzias, G., De Guio, F., Pepe, A., Rousseau, F., Mangin, J.-F., Girard, N., Lefevre, J., and Coulon, O. (2015b). Model-driven parameterization of fetal cortical surfaces. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on*, pages 1260–1263.
- [Dubois et al., 2016] Dubois, J., Germanaud, D., Angleys, H., Leroy, F., Fischer, C., Lebenberg, J., Lazeyras, F., Dehaene-lambertz, G., Hertz-Pannier, L., Mangin, J.-F., Hüppi, P. S., and Lefèvre, J. (2016). Exploring the successive waves of cortical folding in the developing brain using mri and spectral analysis of gyrification. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, IEEE*, page in press.
- [Germanaud et al., 2012] Germanaud, D., Lefèvre, J., Toro, R., Fischer, C., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., and Mangin, J.-F. (2012). Larger is twistier : Spectral analysis of gyrification (spangy) applied to adult brain size polymorphism. *NeuroImage*, 63(3) :1257–1272.
- [Germanaud et al., 2014] Germanaud, D., Lefèvre, J., Fischer, C., Bintner, M., Curie, A., des Portes, V., Eliez, S., Elmaleh-Bergès, M., Lamblin, D., Passemard, S., et al. (2014). Simplified gyral pattern in severe developmental microcephalies ? new insights from allometric modeling for spatial and spectral analysis of gyrification. *NeuroImage*, 102 :317–331.
- [Lefèvre et al., 2009] Lefèvre, J., Leroy, F., Khan, S., Dubois, J., Hüppi, P. S., Baillet, S., and Mangin, J.-F. (2009). Identification of growth seeds in the neonate brain through surfacic helmholtz decomposition. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 252–263. Springer.
- [Lefèvre et al., 2015] Lefèvre, J., Germanaud, D., Dubois, J., Rousseau, F., de Macedo Santos, I., Angleys, H., Mangin, J.-F., Hüppi, P. S., Girard, N., and De Guio, F. (2015). Are developmental trajectories of cortical folding comparable between cross-sectional datasets of fetuses and preterm newborns ? *Cerebral Cortex*, page bhv123.

Annexes

Chapitre E

Annexes

E.1 Propriétés du vecteur de Fiedler

Le premier mode propre du laplacien de graphe puis par extension de l'opérateur de Laplace-Beltrami est aussi appelé *vecteur de Fiedler*. Il a été introduit par Miroslav Fiedler dans un article fondateur de la théorie algébrique des graphes [Fiedler, 1975]. En considérant la matrice d'adjacence A d'un graphe et D la matrice diagonale formée à l'aide des degrés de chaque noeud, le laplacien de graphe s'écrit comme $L = D - A$ et on peut caractériser un¹ vecteur de Fiedler comme un vecteur propre de norme 1 du laplacien associé à la plus petite valeur propre non nulle ou avec le quotient de Rayleigh² :

$$\phi = \arg \min_{\|v\|_2=1} v^t L v = \arg \min_{\|v\|_2=1} \sum_{i \sim j} (v_i - v_j)^2 \quad (\text{E.2})$$

La valeur du minimum est appelée *connectivité algébrique* puisqu'elle donne une caractérisation globale sur la connectivité du graphe. Si celui-ci est déconnecté elle vaut 0 et, pour un graphe donné à n sommets, elle varie entre $2(1 - \cos \pi/n)$ pour le graphe ligne et n pour le graphe complet.

1. Ce vecteur n'est pas unique puisque si on en obtient un, son opposé est encore un vecteur de Fiedler. De plus, cela dépend aussi de la multiplicité de la valeur propre associée.

2. Une formulation équivalente existe pour une variété riemannienne. Le signe $-$ provient d'une définition différente pour le laplacien dans le cas des variétés :

$$\phi = \arg \min_{\|f\|_2=1} \int_{\mathcal{M}} -f \Delta_{\mathcal{M}} f = \arg \min_{\|f\|_2=1} \int_{\mathcal{M}} \nabla_{\mathcal{M}} f \cdot \nabla_{\mathcal{M}} f \quad (\text{E.1})$$

où $\cdot$ correspond à la métrique de la variété.

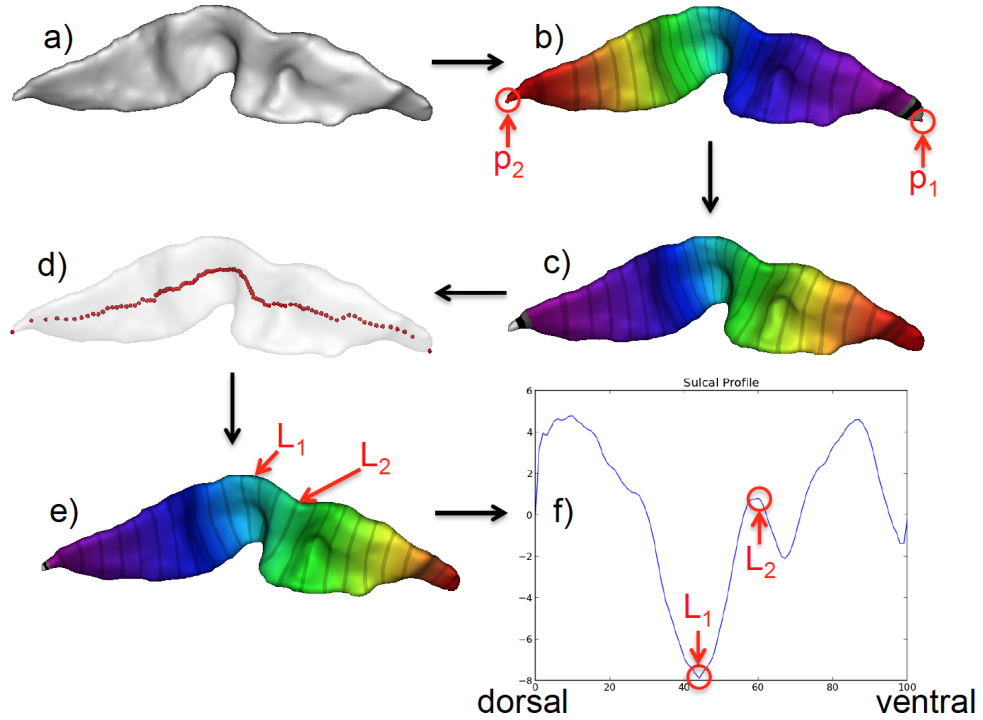


FIGURE E.1 – Paramétrisation du sillon central visualisé en a). Le vecteur de Fiedler est calculé en b), éventuellement réorienté en c), puis les centres des isolignes sont extraits afin d’obtenir une reparamétrisation isométrique e) qui sera utilisée pour détecter les deux amers L_1 et L_2 du *hand-knob*.

Par le théorème de Courant (dans le cas continu ou discret), le nombre de domaines nodaux du vecteur de Fiedler est exactement 2. Cette propriété a donc souvent été exploitée dans des contextes de partitionnement d’un graphe en deux régions [Shi and Malik, 2000]. De façon un peu duale, le vecteur de Fiedler a aussi été utilisé pour résoudre le problème de sériation [Atkins et al., 1998] c’est à dire trouver une permutation d’un ensemble de points dont on connaît des distances mutuelles, de façon à préserver au mieux un certain ordonnancement.

A partir d’un certain nombre d’observations empiriques réalisées sur des cerveaux ou des sillons il a aussi été suggéré récemment que les extrema globaux du vecteur de Fiedler pourraient correspondre aux points les plus éloignés sur une surface au sens de la distance géodésique [Chung et al., 2011, Lefèvre et al., 2012]. Cette observation a donné lieu à des utilisations pratiques dans [Auzias et al., 2015a] et surtout [Coulon et al., 2015]. Dans cette

dernière étude à laquelle j'ai contribué, le vecteur de Fiedler permet de décrire l'allongement du sillon central et d'obtenir une paramétrisation quasi-isométrique de la longueur du sillon. Cette paramétrisation sert ensuite à détecter deux amers caractéristiques de ce sillon qui délimitent le *hand-knob* E.1.

Dans [Chung et al., 2011], cette propriété empirique des extrema du vecteur de Fiedler a été mise en relation avec la conjecture hot-spots, un problème ouvert d'analyse harmonique qui affirme que le vecteur de Fiedler d'un domaine à bord admet ses extrema sur le bord [Banuelos and Burdzy, 1999]³. Dans le cas des graphes, un contre-exemple a été proposé dans [Evans, 2011]. J'ai ensuite étudié une famille générale de graphes obtenues à partir du contre-exemple précédent et obtenu des résultats théoriques sur la vérification ou non de la propriété [Lefevre, 2013].

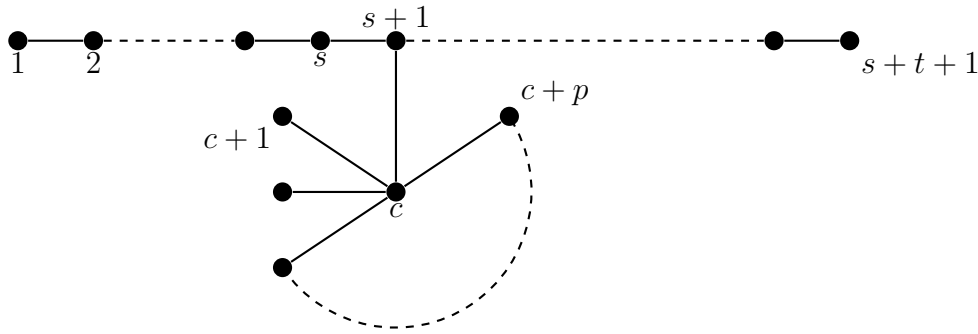


FIGURE E.2 – Exemple de graphe de la famille $\mathcal{R}(s, t, p)$.

La famille de graphe dépend de trois paramètres et est noté $\mathcal{R}(s, t, p)$ (voir la figure E.2). On peut le décrire simplement en disant qu'il s'agit d'un chemin de longueur $s + t + 1$ auquel on accole un graphe étoile de taille $p + 1$ en joignant le centre au sommet numéro $s + 1$ du chemin. On définit aussi la propriété $\mathcal{P}$: *un vecteur de Fiedler admet deux extrema dont la distance correspond au diamètre du graphe*.

On peut alors mettre en évidence un phénomène de seuil reliant le nombre de branches p de l'étoile aux valeurs s et t du chemin : lorsque le nombre p n'est pas trop grand, la propriété $\mathcal{P}$ est vérifiée. Le graphe est alors plus

3. Ce problème partiellement résolu pour certains domaines très particuliers ou présentant des symétries résiste encore pour un domaine aussi général qu'un triangle quelconque, ce qui a donné lieu à un travail collaboratif de grande ampleur mais hélas infructueux, avec notamment la participation du médaillé Fields Terence Tao <http://polymathprojects.org/category/hot-spots/>.

allongée que connecté au niveau du centre de l'étoile. Si ce nombre dépasse un certain seuil, la propriété devient fausse. On peut aussi caractériser ce seuil en fonction de s et t . Ce phénomène se formalise par le théorème suivant :

Théorème 1. *Le graphe $\mathcal{R}(s, t, p)$ a un unique vecteur de Fiedler (à constante multiplicative près). Il existe deux fonctions $f_m, f_M : (\mathbb{N} \setminus \{0, 1, 2\})^2 \rightarrow \mathbb{R}$ telles que pour le graphe $\mathcal{R}(s, t, p)$:*

Si $p \leq f_m(s, t)$, $\mathcal{P}$ est vraie.

Si $p > f_M(s, t)$, $\mathcal{P}$ est fausse.

De plus :

$$f_m(s, s) = f_M(s, s) \sim_{+\infty} \frac{4}{\pi^2} s^2 \quad (\text{E.3})$$

$$\sup_t f_M(s, t) < +\infty \quad (\text{E.4})$$

Il peut sembler paradoxal que le seuil tende vers l'infini quand $s = t$ devient très grand alors que ce seuil est fini lorsque seulement t devient très grand. On peut reformuler ce résultat en disant que plus le chemin (symétrique) est long, plus il faut de branches sur l'étoile. Mais à s fixé, et p assez grand fixé, on aura beau ajouter autant de sommets qu'on veut sur l'autre branche du chemin, la propriété $\mathcal{P}$ ne sera jamais vérifiée.

Une question ouverte reste à savoir si, en général, les graphes vérifient la propriété $\mathcal{P}$ ou non. Peut on ainsi définir la proportion du nombre de graphes de taille n vérifiant $\mathcal{P}$ quand n tend vers l'infini [Lefevre, 2013] ?

E.2 Indices de Koenderink

La *curvitude* ("curvedness") et l'*indice de forme* ("shape index") ont été introduits dans [Koenderink and van Doorn, 1992] pour avoir une description alternative de la géométrie locale d'une surface de $\mathbb{R}^3$. Classiquement on peut décrire cette géométrie à partir des deux courbures principales $\kappa_1 \geq \kappa_2$ mais il est commode de les réexprimer avec les deux mesures suivantes :

$$C = \sqrt{\kappa_1^2 + \kappa_2^2} \quad SI = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2} \right)$$

Une telle réécriture permet en effet d'obtenir une mesure positive qui indique le degré de courbure (la curvitude) et une mesure comprise entre -1 et 1 (l'indice de forme) qui décrit la forme de la géométrie, indépendamment de l'échelle considérée. La figure E.3 résume bien les différentes configurations.

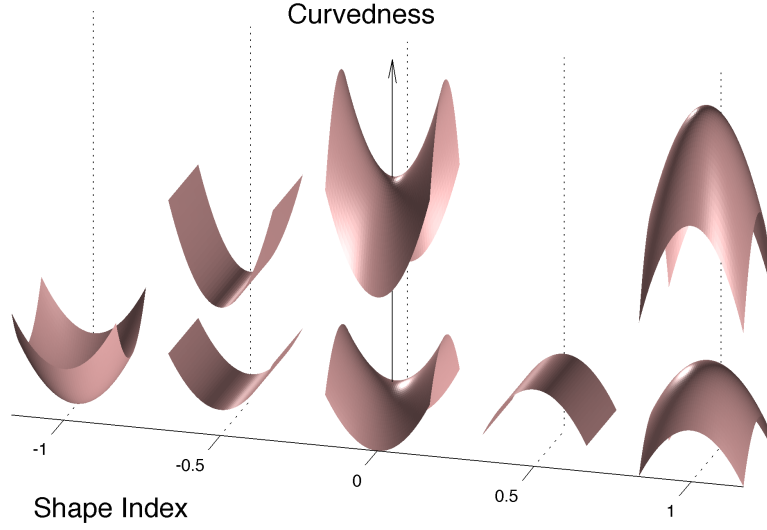


FIGURE E.3 – Curvitude et indice de forme pour différents types de surface.

Des travaux plus récents ont utilisé ces mesures et leurs moyennes pour obtenir des différences entre groupes dans un contexte de neuroimagerie [Awate et al., 2008]. D'un point de vue statistique, l'approche reposait sur des tests de permutation. Après avoir repris ces mesures dans un contexte purement descriptif [Lefevre et al., 2013], nous avons proposé un modèle statistique des distributions de curvitude et d'indice de forme qui a pu être appliqué avec succès dans [Lefèvre et al., 2015]. A partir d'observations empiriques, nous avons vu qu'une loi gamma pouvait approcher la distribution de la curvitude :

$$x \rightarrow \frac{1}{\Gamma(a)b^a} x^{a-1} \exp(-x/b)$$

et que l'indice de forme pouvait être représenté comme un mélange de deux lois betas dont la forme générale sur $[0, 1]$ ⁴ est

$$x \rightarrow \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha) + \Gamma(\beta)} x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1}$$

A partir de ces deux modélisations, nous avons extrait 4 paramètres d'intérêt :

- Le mode de la loi gamma, donné par $(a-1)b$.
- La proportion du mélange des deux lois betas
- Les modes de chaque loi beta dont l'expression analytique sur $[0, 1]$ est donné par $(\alpha-1)/(\alpha+\beta-1)$.

4. Dans la modélisation on s'est donc ramené à l'intervalle $[-1, 1]$ par une translation et un facteur d'échelle.

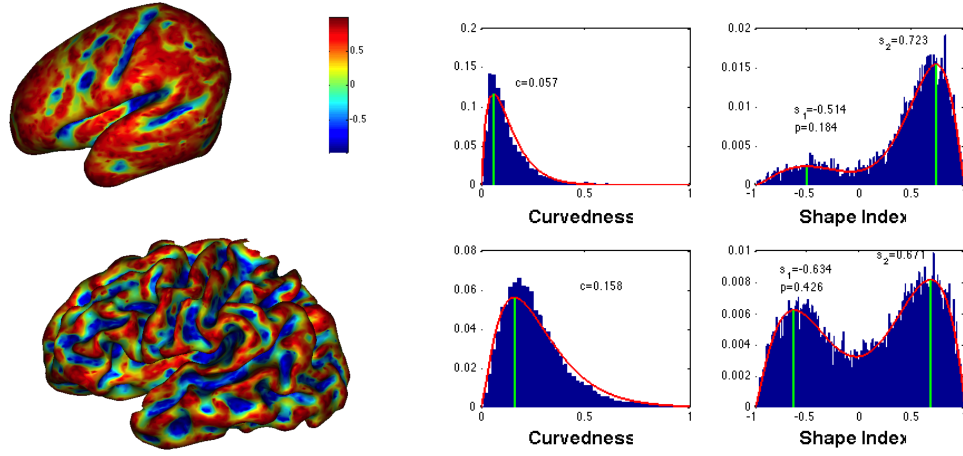


FIGURE E.4 – A gauche, deux cerveaux à deux stades de développement. A droite, histogrammes de la curviture et de l'indice de forme avec les modèles correspondants et paramètres associés.

Deux exemples de modélisation sont montrées sur la figure E.4.

E.3 Une contribution en photogrammétrie

Lors de la formation d'une image sur un appareil photo, on se trouve en général confronté à des distorsions qui peuvent dans une certaine mesure être modélisées, en séparant une contribution radiale et tangentielle :

$$\begin{aligned}
 x' &= x + \bar{x}(k_1 r^2 + k_2 r^4 + k_3 r^6 + \dots) + \underbrace{\left[p_1(r^2 + 2\bar{x}^2) + 2p_2\bar{x}\bar{y} \right]}_{\text{Distorsion radiale}} (1 + p_3 r^2 + \dots) \\
 y' &= y + \underbrace{\bar{y}(k_1 r^2 + k_2 r^4 + k_3 r^6 + \dots)}_{\text{Distorsion radiale}} + \underbrace{\left[p_2(r^2 + 2\bar{y}^2) + 2p_1\bar{x}\bar{y} \right]}_{\text{Distorsion tangentielle}} (1 + p_3 r^2 + \dots)
 \end{aligned}$$

où $\bar{x} = x - x_0$, $\bar{y} = y - y_0$, $r = \sqrt{\bar{x}^2 + \bar{y}^2}$.

Avec Pierre Drap nous nous sommes intéressés uniquement au cas d'une distorsion radiale non nulle, la distorsion tangentielle étant en général plus faible voire négligeable. La Figure E.5 illustre deux types de distorsions classiques, dites en barillet ($k_1 > 0$) et en coussin ($k_1 < 0$). La question initiale était de savoir s'il était possible de trouver une expression analytique de la distorsion

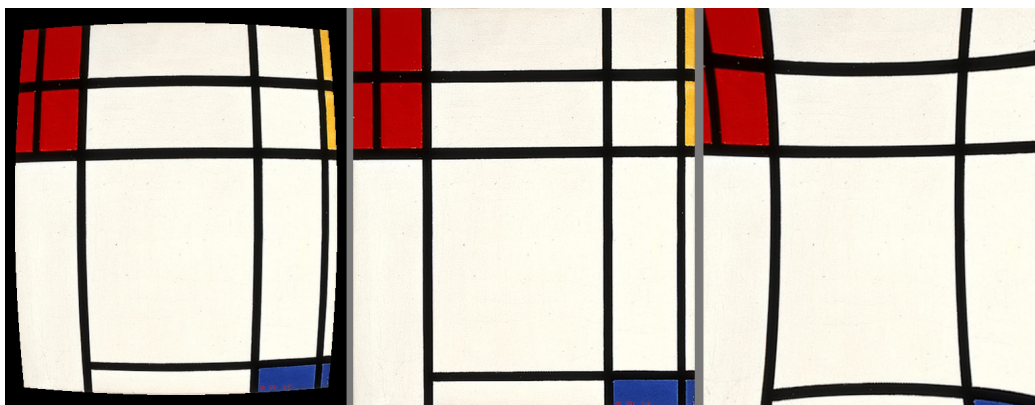


FIGURE E.5 – Illustration de deux types de distorsion en barillet (à gauche) et en coussin (à droite) sur une peinture de Mondrian, disponible dans le domaine public depuis Janvier 2016.

inverse avec des coefficients qui seraient fonction des coefficients $k_1, k_2, k_3, \dots$ de la distorsion initiale.

Formellement on a la distorsion radiale et la distorsion inverse :

$$T_1 : \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \longrightarrow \begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = P(r) \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \qquad T_2 : \begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} \longrightarrow \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = Q(r') \begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix}$$

où $r = \sqrt{x^2 + y^2}$, $r' = \sqrt{x'^2 + y'^2}$, et P et Q sont des séries :

$$P(r) := \sum_{n=0}^{+\infty} a_n r^{2n} \qquad Q(r') := \sum_{n=0}^{+\infty} b_n r'^{2n}$$

Un calcul donne alors le résultat important dans le cas où le modèle de distorsion ne comporte que 4 coefficients a_1, a_2, a_3, a_4 (ce qui est le maximum en pratique dans les logiciels de photogrammétrie actuels).

Proposition 1. *Etant donné $a_1, \dots, a_4$ on peut obtenir les relations de récurrence :*

$$b_0 = 1 \text{ and for } n \geq 0 \quad b_n = - \sum_{k=1}^4 a_k q(n-k) - \sum_{\substack{j+k=n \\ 0 \leq k \\ 1 \leq j \leq 8k}} b_k p(j, 2k)$$

avec les coefficients intermédiaires :

$$p(j, k) := \sum_{\substack{n_1 + \dots + n_k = j \\ 0 \leq n_i \leq 4}} a_{n_1} \dots a_{n_k}$$

$$q(k) := - \sum_{j=1}^4 a_j q(k-j)$$

Ainsi on peut obtenir des formules pour les 4 premiers coefficients

$$\begin{aligned} b_1 &= -a_1 \\ b_2 &= 3a_1^2 - a_2 \\ b_3 &= 8a_1a_2 - 12a_1^3 - a_3 \\ b_4 &= 55a_1^4 + 10a_1a_3 - 55a_1^2a_2 + 5a_2^2 - a_4 \end{aligned}$$

Pour obtenir une expression générale il est possible de passer par un calcul formel.

L'évaluation de la méthode est proposée dans l'article accepté récemment *An exact formula for inverse radial lens distortions.*, [Drap and Lefèvre, 2016]. La Figure E.6 illustre la précision de la formule de distorsion inverse. Celle ci reste inférieure à 4 pixels en utilisant 4 coefficients dans le polynome utilisé pour calculer la distorsion inverse. Cette erreur reste faible avec de petites distorsions résiduelles au bord de l'image. L'avantage de notre approche est de proposer une formule valable en tout point de l'image là où des méthodes plus performantes nécessitent un algorithme itératif en chaque pixel⁵.

En utilisant 9 coefficients on peut faire descendre l'erreur sous le dixième de pixel. Il n'est pas garanti que l'on puisse continuer indéfiniment car il faudrait pour cela s'assurer que les coefficients du polynome de distorsion inverse correspondent aux termes d'une série entière de rayon de convergence > 0 , ce qui n'est probablement pas le cas au regard de la croissance rapide empirique des coefficients k_n . Néanmoins le cadre des développements asymptotiques Gevrey pourrait fournir un cadre théorique intéressant et permettre d'en savoir plus sur l'ordre d'approximation possible de la distorsion inverse⁶.

5. Voir par exemple cette méthode très simple présenté sur le blog de Peter Abeles.

6. Voir cette introduction "grand public" par Jean-Pierre Ramis.

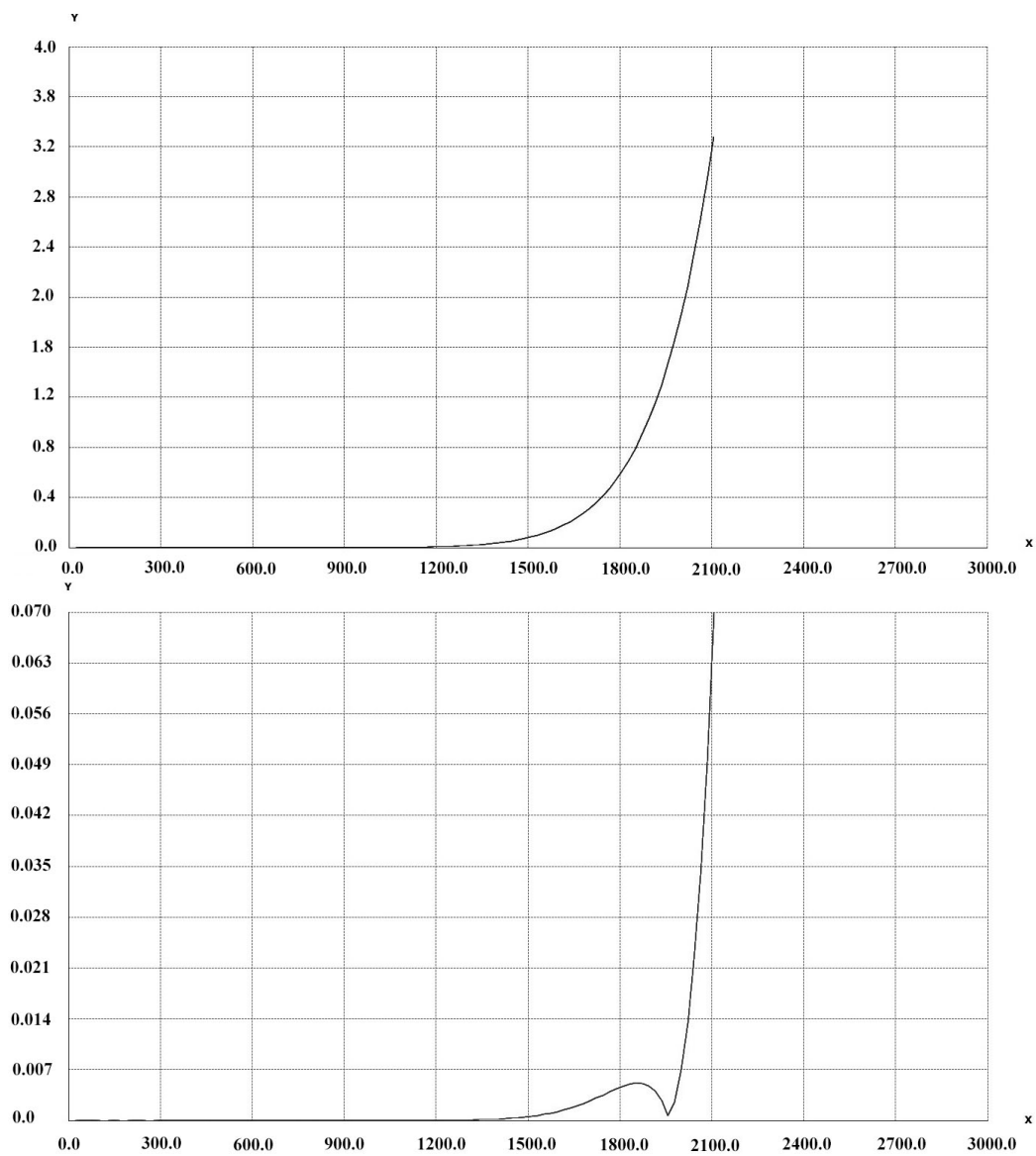


FIGURE E.6 – Erreur résiduelle (en pixels) après compensation par le modèle inverse en utilisant les coefficients $k_1, \dots, k_4$ et $k_1, \dots, k_9$. L'axe des abscisses indique la distance au centre de l'image.

Perspectives

Dans ce manuscrit je me suis efforcé de présenter les deux facettes de mon travail interdisciplinaire avec des méthodes issues des mathématiques appliquées et de l'informatique et une thématique d'application, relative à la forme du cerveau et sa morphogénèse. Après plus de dix ans à naviguer entre théorie et applications, je reste convaincu qu'une telle route est viable et que le chercheur qui s'y engage peut avoir un rôle de traducteur voire même de passeur entre deux domaines qu'il ne connaîtra certes jamais totalement. Il y a donc une réelle possibilité que les deux champs disciplinaires s'enrichissent mutuellement et notamment, chose qui peut sembler plus rare, que l'application suscite de nouvelles questions théoriques. Aussi je n'envisage pas de franches ruptures dans un avenir proche et je chercherai à avancer sur les deux fronts de façon équilibrée.

1) Au niveau méthodologique, un certain nombre de questions importantes restent à explorer relativement à l'**analyse spectrale** :

- Dans l'approche *Spangy* ou les développements plus récents réalisés par Hamed Rabiei dans le cadre de sa thèse, on s'intéresse au spectre d'une certaine fonction vivant sur une surface. Pour le moment nous avons utilisé la courbure moyenne mais il peut être non satisfaisant de décomposer une fonction décrivant la géométrie dans une base de fonctions qui dépendent elles aussi de cette géométrie. Des solutions peuvent être envisagées au niveau des analyses de groupe, avec par exemple le choix d'une surface de référence ou au niveau d'une surface unique en découplant la géométrie de la fonction à analyser et des bases de Fourier.
- Certaines propriétés empiriques du vecteur de Fiedler (extrema et diamètre, voir Annexe) et plus généralement des fonctions propres utilisées dans la méthode de paramétrisation sphérique (section B.4) mériteraient d'être abordées d'un point de vue totalement théorique. La résolution de ces questions passe par deux chemins assez différents, respectivement celui de la *théorie algébrique des graphes* et celui de l'*analyse harmonique sur des variétés*.
- Enfin, les résultats obtenus sur une découpe du cortex en lobes par une technique de clustering spectral suggèrent de renverser le problème et de se demander s'il serait possible d'inférer un opérateur différentiel compte tenu de contraintes sur la position des lignes nodales, qui devraient se superposer au mieux avec des informations données a priori. Il s'agit typiquement d'un *problème inverse* où des données spectrales sont déterminées et où on cherche à remonter à un opérateur. Ce problème a été résolu pour la première fois dans [Borg, 1946] pour une équation différentielle de

type Sturm-Liouville avec des contraintes sur les valeurs propres. Une extension récente a été proposée avec des pistes pour aborder le cas d'opérateurs aux dérivées partielles [Pinasco and Scarola, 2015].

2) Toujours dans les aspects méthodologiques, l'analyse de **données 4D** (évolution temporelle d'une forme) est un sujet toujours extrêmement brûlant avec un succès jamais démenti des approches difféomorphiques [Beg et al., 2005] qui se sont enrichies de différentes représentations d'objets géométriques plus complexes que les images. La question de la caractérisation locale des déformations mesurées reste peut-être un peu moins abordée mais a tout son sens lorsqu'on cherche à revenir ensuite vers les applications et le contexte biologique (développement, atrophie etc). Ainsi, de mes travaux initiaux sur la décomposition de Helmholtz d'un champ de déformation à la formalisation statistique proposée dans [Lorenzi et al., 2015] dans un cadre "image", un saut important a été réalisé qu'il conviendrait peut-être d'étendre encore au cas plus général des variétés riemanniennes ou tout au moins des surfaces. A un échelon de plus, l'analyse des tenseurs métriques ou de courbure d'une variété et de leurs déformations n'a que rarement été mis en oeuvre dans le contexte de neuroimagerie. Là encore, ce type d'information couplé à un modèle biomécanique permettrait de révéler un peu mieux les phénomènes en jeux dans des processus de morphogénèse par exemple.

3) Sur un versant applicatif, l'étude de la **morphogénèse du cortex cérébral** est pour le moment limitée par les données disponibles, notamment si on se focalise uniquement sur l'espèce humaine. De par des contraintes médicales et éthiques, il est ainsi difficilement envisageable, pour l'instant, de réaliser des acquisitions **longitudinales** du cerveau foetal en IRM. En règle général, si on dispose de deux instants temporels ou plus, on se consacre alors au cadre pathologique. La législation est peut-être plus souple dans certains pays comme le Royaume-Uni et des collaborations resteraient envisageables. Mais il paraît important aussi de valoriser les données existantes de certains services de neuroradiologie, comme celui du Pr Nadine Girard à l'Hopital de la Timone. Pour cela on peut mentionner quelques étapes cruciales :

- L'utilisation de données cliniques doit tout d'abord se conformer à certains impératifs légaux. Même dans un contexte de recherche non-interventionnelle, le consentement des patients, l'anonymisation des données et leur transfert depuis le PACS imposent des contraintes non triviales qui requièrent une organisation qu'il peut être bénéfique de mutualiser.

- Les traitements classiques sur des données IRM, comme la segmentation, sont actuellement un verrou important pour ce qui touche à l'IRM foetale et plus généralement dans le contexte du développement. Du fait de la maturation des tissus, des changements de contraste importants peuvent survenir en des laps de temps brefs et rendre difficile la segmentation automatique. Des solutions prometteuses se trouvent probablement du côté d'approches supervisées [Rousseau et al., 2011] ce qui nécessite aussi une phase préalable d'annotation par des experts, qui reste malgré tout couteuse en temps dans le contexte de la morphogénèse.
- Si le défi d'un traitement automatique de centaines voire de milliers d'IRM est surmontable, il devient alors possible d'envisager d'appliquer des méthodes d'apprentissage automatique pour progresser dans le diagnostic précoce de certaines pathologies ou même de proposer des approches plus exploratoires dans un contexte non supervisé.

Un tel projet scientifique bénéficierait de l'essor actuel de l'imagerie médicale sur le campus de la Timone avec une structuration entre la clinique et la recherche autour de plateforme comme le CERIMED. Ma position actuelle dans le groupe de recherche MeCA, commun au LSIS et à l'INT, est donc un atout important dans cette démarche multidisciplinaire.

4) En parallèle de la mise en place de telles chaînes de traitement, il reste aussi tout à fait possible de répondre à des questions plus ponctuelles, par exemple l'influence de la naissance sur la forme du cortex cérébral dans un contexte de prématurité ou non, comme déjà évoqué dans la dernière section. Il n'y a pas forcément de contradiction entre une approche "Big-Data" et une approche guidée par des intuitions et des hypothèses de médecins ou biologistes ; il s'agit surtout d'une façon de choisir les moyens les plus adaptés compte tenu des forces en présence, de la quantité de données et des ressources nécessaires pour les traiter.

5) Pour éviter que certaines questions scientifiques ne soient trop guidées par l'existence ou non de données on peut aussi s'extraire du contexte humain et envisager le développement cérébral du point de vue d'autres **espèces de mammifères**. Là encore, le groupe MeCA se situe à une position privilégiée de par des collaborations existantes avec le centre de primatologie de Rousset (UPS 846 du CNRS) et le centre IRMf de l'INT, montrant l'intérêt de l'IRM anatomique chez le singe. Il est actuellement envisageable et envisagé de réaliser des acquisitions d'IRM foetales chez des femelles babouins enceintes pour obtenir un suivi longitudinal très précis du développement cérébral avec beaucoup plus que deux temps d'acquisitions. Les perspectives

sont bien sur très riches puisqu'il sera possible de tester certains modèles développementaux et en parallèle d'appliquer des méthodes d'analyse de l'évolution de formes pour enrichir la connaissance du phénomène de plissement.

6) D'un point de vue plus biologique cette fois, la compréhension des mécanismes de plissement et plus généralement de développement du cortex ne peut faire l'économie d'une confrontation avec d'autres données cérébrales, structurales ou fonctionnelles. Comme ce manuscrit l'a esquissé, il existe des liens intimes entre anatomie et fonction mais les mécanismes d'interaction entre les deux aspects restent méconnus ou du moins étudiés dans une dimension encore souvent statique. A travers l'imagerie du développement précoce du primate, la perspective d'étudier la morphogénèse et l'émergence de certaines fonctions cérébrales devient possible. Certaines régions sont probablement à privilégier de par l'existence de corrélats forts entre forme et fonction à l'âge adulte, typiquement le sillon central associé aux aires motrices et sensorielles ou encore le cortex visuel. Là encore, la question de la coémergence de la forme et de la fonction s'inscrirait en droite ligne dans le projet de recherche du groupe MeCA et les travaux déjà entrepris avec Olivier Coulon [Coulon et al., 2015].

On pourrait aussi imaginer de revenir à des questions de modélisation plus fondamentale en utilisant les modèles à la Turing couplés à des modèles biomécaniques pour simuler l'émergence des régions fonctionnelles, plissement et leur couplage.

7) Enfin, la morphogénèse étant en soi une question ouverte qui se décline à différentes échelles spatiales et à travers différents organes ou organismes, il n'est pas interdit non plus de réfléchir à d'autres moyens de quantifier le développement d'un tissu biologique, non nécessairement cérébral. Une collaboration récente avec Loïc Le Goff de l'Institut Fresnel laisse entrevoir une autre utilisation de mes travaux sur le flot optique dans le contexte de la croissance des précurseurs d'ailes de drosophiles (projet financé par l'Institut Carnot Star) étudiée par imagerie optique. Le passage à une échelle cellulaire laisse entrevoir de nouvelles idées pour quantifier les déformations locales de tissu et leur influence sur la géométrie d'ensemble.

Bibliographie

- [Ajayi-Obe et al., 2000] Ajayi-Obe, M., Saeed, N., Cowan, F., Rutherford, M. A., and Edwards, A. D. (2000). Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *The Lancet*, 356(9236) :1162–1163.
- [Allaire, 2005] Allaire, G. (2005). *Analyse numérique et optimisation : Une introduction à la modélisation mathématique et à la simulation numérique*. Editions Ecole Polytechnique.
- [Amunts et al., 2013] Amunts, K., Lepage, C., Borgeat, L., Mohlberg, H., Dickscheid, T., Rousseau, M.-É., Bludau, S., Bazin, P.-L., Lewis, L. B., Oros-Peusquens, A.-M., Shah, N. J., Lippert, T., Zilles, K., and Evans, A. C. (2013). Bigbrain : An ultrahigh-resolution 3d human brain model. *Science*, 340(6139) :1472–1475.
- [Atkins et al., 1998] Atkins, J. E., Boman, E. G., and Hendrickson, B. (1998). A spectral algorithm for seriation and the consecutive ones problem. *SIAM Journal on Computing*, 28(1) :297–310.
- [Aubert and Kornprobst, 2006] Aubert, G. and Kornprobst, P. (2006). *Mathematical problems in image processing : partial differential equations and the calculus of variations*, volume 147. Springer Science & Business Media.
- [Aubry et al., 2011] Aubry, M., Schlickewei, U., and Cremers, D. (2011). The wave kernel signature : A quantum mechanical approach to shape analysis. In *Computer Vision Workshops (ICCV Workshops), 2011 IEEE International Conference on*, pages 1626–1633. IEEE.
- [Auzias et al., 2015a] Auzias, G., Brun, L., Deruelle, C., and Coulon, O. (2015a). Deep sulcal landmarks : algorithmic and conceptual improvements in the definition and extraction of sulcal pits. *NeuroImage*, 111 :12–25.
- [Auzias et al., 2016] Auzias, G., Coulon, O., and Brovelli, A. (2016). Marsatlas : A cortical parcellation atlas for functional mapping. *Human brain mapping*.
- [Auzias et al., 2015b] Auzias, G., De Guio, F., Pepe, A., Rousseau, F., Mangin, J.-F., Girard, N., Lefevre, J., and Coulon, O. (2015b). Model-driven

- parameterization of fetal cortical surfaces. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on*, pages 1260–1263.
- [Auzias et al., 2011] Auzias, G., Lefèvre, J., Le Troter, A., Fischer, C., Perrot, M., Régis, J., and Coulon, O. (2011). Model-driven harmonic parameterization of the cortical surface. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2011*, pages 310–317. Springer.
- [Auzias et al., 2013] Auzias, G., Lefevre, J., Le Troter, A., Fischer, C., Perrot, M., Régis, J., and Coulon, O. (2013). Model-driven harmonic parameterization of the cortical surface : Hip-hop. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 32(5) :873–887.
- [Auzias et al., 2015c] Auzias, G., Takerkart, S., and Deruelle, C. (2015c). On the influence of confounding factors in multi-site brain morphometry studies of developmental pathologies : Application to autism spectrum disorder. *Biomedical and Health Informatics, IEEE Journal of*, PP(99) :1–1.
- [Awate et al., 2008] Awate, S., Win, L., Yushkevich, P., Schultz, R., and Gee, J. (2008). 3d cerebral cortical morphometry in autism : Increased folding in children and adolescents in frontal, parietal, and temporal lobes. *MICCAI 2008*, pages 559–567.
- [Banuelos and Burdzy, 1999] Banuelos, R. and Burdzy, K. (1999). On the “hot spots” conjecture of j. rauch. *Journal of functional analysis*, 164(1) :1–33.
- [Barkovich et al., 2012] Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., and Dobyns, W. B. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development : update 2012. *Brain*, 135(5) :1348–1369.
- [Barkovich and Norman, 1988] Barkovich, A. J. and Norman, D. (1988). Anomalies of the corpus callosum : correlation with further anomalies of the brain. *American journal of neuroradiology*, 9(3) :493–501.
- [Barrass et al., 2006] Barrass, I., Crampin, E., and Maini, P. (2006). Mode Transitions in a Model Reaction–Diffusion System Driven by Domain Growth and Noise. *Bulletin of mathematical biology*, 68(5) :981–995.
- [Barreira et al., 2011] Barreira, R., Elliott, C. M., and Madzvamuse, A. (2011). The surface finite element method for pattern formation on evolving biological surfaces. *Journal of mathematical biology*, 63(6) :1095–1119.
- [Barron, 1950] Barron, D. (1950). An experimental analysis of some factors involved in the development of the fissure pattern of the cerebral cortex. *J Exp Zool*, 113 :553–581.

- [Bates, 2014] Bates, J. (2014). The embedding dimension of laplacian eigenfunction maps. *Applied and Computational Harmonic Analysis*, 37(3) :516–530.
- [Bauer et al., 2015] Bauer, M., Grasmair, M., and Kirisits, C. (2015). Optical flow on moving manifolds. *SIAM Journal on Imaging Sciences*, 8(1) :484–512.
- [Bauer et al., 2014] Bauer, R., Zubler, F., Hauri, A., Muir, D. R., and Douglas, R. J. (2014). Developmental origin of patchy axonal connectivity in the neocortex : A computational model. *Cerebral Cortex*, 24(2) :487–500.
- [Bayly et al., 2014] Bayly, P., Taber, L., and Kroenke, C. (2014). Mechanical forces in cerebral cortical folding : a review of measurements and models. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 29 :568–581.
- [Beg et al., 2005] Beg, M. F., Miller, M. I., Trouvé, A., and Younes, L. (2005). Computing large deformation metric mappings via geodesic flows of diffeomorphisms. *International journal of computer vision*, 61(2) :139–157.
- [Belkin and Niyogi, 2003] Belkin, M. and Niyogi, P. (2003). Laplacian eigenmaps for dimensionality reduction and data representation. *Neural computation*, 15(6) :1373–1396.
- [Belkin and Niyogi, 2008] Belkin, M. and Niyogi, P. (2008). Towards a theoretical foundation for laplacian-based manifold methods. *Journal of Computer and System Sciences*, 74(8) :1289–1308.
- [Bérard, 1984] Bérard, P. (1984). Volume des ensembles nodaux des fonctions propres du laplacien. *Séminaire de théorie spectrale et géométrie*, 3 :1–9.
- [Berger, 2003] Berger, M. (2003). *A panoramic view of Riemannian geometry*. Springer Science & Business Media.
- [Bonito and Glowinski, 2014] Bonito, A. and Glowinski, R. (2014). On the nodal set of the eigenfunctions of the laplace-beltrami operator for bounded surfaces in $\mathbb{R}^3$: A computational approach. *Communications on Pure and Applied Analysis*, 13(5) :2115–2126.
- [Borg, 1946] Borg, G. (1946). Eine umkehrung der sturm-liouvilleschen eigenwertaufgabe. *Acta Mathematica*, 78(1) :1–96.
- [Brun et al., 2015] Brun, L., Auzias, G., Viellard, M., Villeneuve, N., Girard, N., Poinso, F., Fonseca, D. D., and Deruelle, C. (2015). Localized misfolding within broca’s area as a distinctive feature of autistic disorder. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, pages –.

- [Budday et al., 2015] Budday, S., Steinmann, P., and Kuhl, E. (2015). Physical biology of human brain development. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9.
- [Cachia et al., 2003] Cachia, A., Mangin, J., Riviere, D., Kherif, F., Bodaert, N., Andrade, A., Papadopoulos-Orfanos, D., Poline, J., Bloch, I., Zilbovicius, M., Sonigo, P., Brunelle, F., and Régis, J. (2003). A primal sketch of the cortex mean curvature : a morphogenesis based approach to study the variability of the folding patterns. *IEEE transactions on medical imaging*, 22(6) :754–765.
- [Cachier et al., 2003] Cachier, P., Bardinet, E., Dormont, D., Pennec, X., and Ayache, N. (2003). Iconic feature based nonrigid registration : the pasha algorithm. *Computer vision and image understanding*, 89(2) :272–298.
- [Cartwright, 2002] Cartwright, J. (2002). Labyrinthine Turing Pattern Formation in the Cerebral Cortex. *Journal of Theoretical Biology*, 217(1) :97–103.
- [Castro et al., 2008] Castro, G. G., Ugail, H., Willis, P., and Palmer, I. (2008). A survey of partial differential equations in geometric design. *The Visual Computer*, 24(3) :213–225.
- [Chazelle, 2012] Chazelle, B. (2012). Natural algorithms and influence systems. *Communications of the ACM*, 55(12) :101–110.
- [Chen et al., 2006] Chen, B. L., Hall, D. H., and Chklovskii, D. B. (2006). Wiring optimization can relate neuronal structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(12) :4723–4728.
- [Cherniak, 1994] Cherniak, C. (1994). Component placement optimization in the brain. *The Journal of neuroscience*, 14(4) :2418–2427.
- [Chi et al., 1977] Chi, J., Dooling, E., and Gilles, F. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology*, 1(1) :86–93.
- [Chopp and Sethian, 1993] Chopp, D. L. and Sethian, J. A. (1993). Flow under curvature : singularity formation, minimal surfaces, and geodesics. *Experimental Mathematics*, 2(4) :235–255.
- [Chung et al., 2008] Chung, M.-K., Qiu, A., Nacewicz, B., Pollak, S., and Davidson, R. (2008). Tiling manifolds with orthonormal basis. In *2nd MICCAI Workshop on Mathematical Foundations of Computational Anatomy*, pages 128–139.
- [Chung et al., 2011] Chung, M. K., Seo, S., Adluru, N., and Vorperian, H. K. (2011). Hot spots conjecture and its application to modeling tubular structures. In *Machine Learning in Medical Imaging*, pages 225–232. Springer.

- [Clouchoux et al., 2012] Clouchoux, C., Kudelski, D., Gholipour, A., Warfield, S., Viseur, S., Bouyssi-Kobar, M., Mari, J., Evans, A., du Plessis, A., and Limperopoulos, C. (2012). Quantitative in vivo mri measurement of cortical development in the fetus. *Brain Structure and Function*, 217(1) :127–139.
- [Coifman and Maggioni, 2006] Coifman, R. R. and Maggioni, M. (2006). Diffusion wavelets. *Applied and Computational Harmonic Analysis*, 21(1) :53–94.
- [Coulon et al., 2012] Coulon, O., Fonov, V., Mangin, J.-F., and Collins, D. L. (2012). Atlas-based clustering of sulcal patterns—application to the left inferior frontal sulcus. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2012 9th IEEE International Symposium on*, pages 426–429. IEEE.
- [Coulon et al., 2015] Coulon, O., Lefevre, J., Kloppel, S., Siebner, H., and Mangin, J.-F. (2015). Quasi-isometric length parameterization of cortical sulci : Application to handedness and the central sulcus morphology. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on*, pages 1268–1271.
- [Daubechies et al., 1999] Daubechies, I., Guskov, I., Schröder, P., and Sweldens, W. (1999). Wavelets on irregular point sets. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 357(1760) :2397–2413.
- [de Juan Romero et al., 2015] de Juan Romero, C., Bruder, C., Tomasello, U., Sanz-Anquela, J. M., and Borrell, V. (2015). Discrete domains of gene expression in germinal layers distinguish the development of gyrencephaly. *The EMBO journal*, page e201591176.
- [Desikan et al., 2006] Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3) :968–980.
- [Destrieux et al., 2010] Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., and Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53(1) :1–15.
- [Doursat, 2008] Doursat, R. (2008). Organically grown architectures : Creating decentralized, autonomous systems by embryomorphic engineering. In *Organic computing*, pages 167–199. Springer.
- [Drap and Lefèvre, 2016] Drap, P. and Lefèvre, J. (2016). An exact formula for calculating inverse radial lens distortions. *Sensors*, 16(6) :807.

- [Dubois et al., 2008] Dubois, J., Benders, M., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S., Borradori-Tolsa, C., Mangin, J., and Hüppi, P. (2008). Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb. Cort.*, 18(6) :1444–1454.
- [Dubois et al., 2016] Dubois, J., Germanaud, D., Angleys, H., Leroy, F., Fischer, C., Lebenberg, J., Lazeyras, F., Dehaene-lambertz, G., Hertz-Pannier, L., Mangin, J.-F., Hüppi, P. S., and Lefèvre, J. (2016). Exploring the successive waves of cortical folding in the developing brain using mri and spectral analysis of gyrification. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, IEEE*, page in press.
- [Durrleman et al., 2013] Durrleman, S., Pennec, X., Trouvé, A., Braga, J., Gerig, G., and Ayache, N. (2013). Toward a comprehensive framework for the spatiotemporal statistical analysis of longitudinal shape data. *International journal of computer vision*, 103(1) :22–59.
- [Dziuk and Elliott, 2007] Dziuk, G. and Elliott, C. (2007). Finite elements on evolving surfaces. *IMA Journal of Numerical Analysis*, 27(2) :262.
- [Escher and Simonett, 1998] Escher, J. and Simonett, G. (1998). The volume preserving mean curvature flow near spheres. *Proceedings American Mathematical Society*, 126 :2789–2796.
- [Evans, 2011] Evans, L. C. (2011). The fiedler rose : On the extreme points of the fiedler vector. *arXiv preprint arXiv :1112.6323*.
- [Fiedler, 1975] Fiedler, M. (1975). A property of eigenvectors of nonnegative symmetric matrices and its application to graph theory. *Czechoslovak Mathematical Journal*, 25(4) :619–633.
- [Fischl et al., 2007] Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B., Mohlberg, H., Amunts, K., and Zilles, K. (2007). Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, 18(8) :1973–80.
- [Foubet and Toro, 2015] Foubet, O. and Toro, R. (2015). Mechanical morphogenesis and the development of neocortical organisation. *bioRxiv*, page 021311.
- [Gao et al., 2014] Gao, Z., Yu, Z., and Pang, X. (2014). A compact shape descriptor for triangular surface meshes. *Computer-Aided Design*, 53 :62–69.
- [Garzón-Alvarado et al., 2011] Garzón-Alvarado, D., Martinez, A., and Segre, D. (2011). A model of cerebral cortex formation during fetal development using reaction–diffusion–convection equations with turing space parameters. *Computer methods and programs in biomedicine*, 104(3) :489–497.

- [Gelbaum and Titus, 2013] Gelbaum, Z. and Titus, M. (2013). Simulation of fractional brownian surfaces via spectral synthesis on manifolds. *arXiv preprint arXiv :1303.6377*.
- [Geng et al., 2009] Geng, G., Johnston, L., Yan, E., Britto, J., Smith, D., Walker, D., and Egan, G. (2009). Biomechanisms for modelling cerebral cortical folding. *Medical Image Analysis*, 13(6) :920–930.
- [Germanaud et al., 2014] Germanaud, D., Lefèvre, J., Fischer, C., Bintner, M., Curie, A., des Portes, V., Eliez, S., Elmaleh-Bergès, M., Lamblin, D., Passemard, S., et al. (2014). Simplified gyral pattern in severe developmental microcephalies ? new insights from allometric modeling for spatial and spectral analysis of gyrification. *NeuroImage*, 102 :317–331.
- [Germanaud et al., 2012] Germanaud, D., Lefèvre, J., Toro, R., Fischer, C., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., and Mangin, J.-F. (2012). Larger is twistier : Spectral analysis of gyrification (spangy) applied to adult brain size polymorphism. *NeuroImage*, 63(3) :1257–1272.
- [Giedd and Rapoport, 2010] Giedd, J. N. and Rapoport, J. L. (2010). Structural MRI of pediatric brain development : what have we learned and where are we going ? *Neuron*, 67(5) :728–34.
- [Gordon et al., 1992] Gordon, C., Webb, D. L., and Wolpert, S. (1992). One cannot hear the shape of a drum. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 27(1) :134–138.
- [Götz and Huttner, 2005] Götz, M. and Huttner, W. B. (2005). The cell biology of neurogenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*, 6(10) :777–788.
- [Gratiolet, 1854] Gratiolet, L. P. (1854). *Mémoire sur les plis cérébraux de l’homme et des primatès : Mit einem Atlas (4 pp. XIV pl.) in fol. 33i.* A. Bertrand.
- [Grenander et al., 2007] Grenander, U., Srivastava, A., and Saini, S. (2007). A pattern-theoretic characterization of biological growth. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 26(5) :648–659.
- [Habas et al., 2010] Habas, P. A., Kim, K., Corbett-Detig, J. M., Rousseau, F., Glenn, O. A., Barkovich, A. J., and Studholme, C. (2010). A spatio-temporal atlas of mr intensity, tissue probability and shape of the fetal brain with application to segmentation. *Neuroimage*, 53(2) :460–470.
- [Hammond et al., 2011] Hammond, D. K., Vandergheynst, P., and Gribonval, R. (2011). Wavelets on graphs via spectral graph theory. *Applied and Computational Harmonic Analysis*, 30(2) :129–150.

- [Hilgetag and Barbas, 2006] Hilgetag, C. C. and Barbas, H. (2006). Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS Comput Biol*, 2(3) :e22.
- [Holloway and Harrison, 2008] Holloway, D. and Harrison, L. (2008). Pattern selection in plants : Coupling chemical dynamics to surface growth in three dimensions. *Annals of Botany*, 101(3) :361.
- [Hübsch and Tittgemeyer, 2008] Hübsch, T. and Tittgemeyer, M. (2008). Multi-scale analysis of brain surface data. *Mathematical Modeling of Biological Systems, Volume II*, pages 255–263.
- [Huiskens, 1984] Huiskens, G. (1984). Flow by mean curvature of convex surfaces into spheres. *Journal of Differential Geometry*, 20(1) :237–266.
- [Im et al., 2009] Im, K., Jo, H., Mangin, J., Evans, A., Kim, S., and Lee, J. (2009). Spatial distribution of deep sulcal landmarks and hemispherical asymmetry on the cortical surface. *Cerebral Cortex*.
- [Izaguirre et al., 2004] Izaguirre, J. A., Chaturvedi, R., Huang, C., Cickovski, T., Coffland, J., Thomas, G., Forgacs, G., Alber, M., Hentschel, G., Newman, S. A., et al. (2004). CompuCell, a multi-model framework for simulation of morphogenesis. *Bioinformatics*, 20(7) :1129–1137.
- [Kac, 1966] Kac, M. (1966). Can one hear the shape of a drum ? *American Mathematical Monthly*, pages 1–23.
- [Kelava et al., 2013] Kelava, I., Lewitus, E., and Huttner, W. B. (2013). The secondary loss of gyrencephaly as an example of evolutionary phenotypical reversal. *Frontiers in Neuroanatomy*, 7.
- [Kelava et al., 2012] Kelava, I., Reillo, I., Murayama, A. Y., Kalinka, A. T., Stenzel, D., Tomancak, P., Matsuzaki, F., Lebrand, C., Sasaki, E., Schwamborn, J. C., Okano, H., Huttner, W. B., and Borrell, V. (2012). Abundant occurrence of basal radial glia in the subventricular zone of embryonic neocortex of a lissencephalic primate, the common marmoset callithrix jacchus. *Cerebral Cortex*, 22(2) :469–481.
- [Khan et al., 2011] Khan, S., Lefevre, J., Ammari, H., and Baillet, S. (2011). Feature detection and tracking in optical flow on non-flat manifolds. *Pattern Recognition Letters*, 32(15) :2047–2052.
- [Kirisits et al., 2015] Kirisits, C., Lang, L. F., and Scherzer, O. (2015). Optical flow on evolving surfaces with space and time regularisation. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 52(1) :55–70.
- [Klainerman, 2010] Klainerman, S. (2010). Pde as a unified subject. In *Visions in Mathematics*, pages 279–315. Springer.

- [Koenderink and van Doorn, 1992] Koenderink, J. J. and van Doorn, A. J. (1992). Surface shape and curvature scales. *Image and vision computing*, 10(8) :557–564.
- [Konukoglu et al., 2010] Konukoglu, E., Clatz, O., Menze, B. H., Stieltjes, B., Weber, M.-A., Mandonnet, E., Delingette, H., and Ayache, N. (2010). Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 29(1) :77–95.
- [Kriegstein et al., 2006] Kriegstein, A., Noctor, S., and Martínez-Cerdeño, V. (2006). Patterns of neural stem and progenitor cell division may underlie evolutionary cortical expansion. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(11) :883–890.
- [Lai et al., 2009] Lai, R., Shi, Y., Dinov, I., Chan, T., and Toga, A. (2009). Laplace-beltrami nodal counts : A new signature for 3d shape analysis. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro, ISBI’09*, pages 694–697.
- [Lampl, 1993] Lampl, M. (1993). Evidence of saltatory growth in infancy. *American Journal of Human Biology*, 5(6) :641–652.
- [Le Goualher et al., 2000] Le Goualher, G., Argenti, A. M., Duyme, M., Baaré, W. F., Pol, H. H., Boomsma, D. I., Zouaoui, A., Barillot, C., and Evans, A. C. (2000). Statistical sulcal shape comparisons : application to the detection of genetic encoding of the central sulcus shape. *Neuroimage*, 11(5) :564–574.
- [Le Gros Clark, 1945] Le Gros Clark, W. (1945). Deformation patterns in the cerebral cortex. *Essays on Growth and Form*, pages 1–22.
- [Le Troter et al., 2011] Le Troter, A., Rivière, D., and Coulon, O. (2011). An interactive sulcal fundi editor in brainvisa. In *17th International Conference on Human Brain Mapping, Organization for Human Brain Mapping*.
- [Lefevre, 2013] Lefevre, J. (2013). Fiedler vectors and elongation of graphs : A threshold phenomenon on a particular class of trees. *arXiv preprint arXiv :1302.1266*.
- [Lefèvre and Auzias, 2015] Lefèvre, J. and Auzias, G. (2015). Spherical parameterization for genus zero surfaces using laplace-beltrami eigenfunctions. In *Geometric Science of Information*, pages 121–129. Springer.
- [Lefevre et al., 2014] Lefevre, J., Auzias, G., and Germanaud, D. (2014). Brain lobes revealed by spectral clustering. In *Pattern Recognition (ICPR), 2014 22nd International Conference on*, pages 562–567. IEEE.

- [Lefevre and Baillet, 2008] Lefevre, J. and Baillet, S. (2008). Optical flow and advection on 2-riemannian manifolds : A common framework. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6(30) :1081–1092.
- [Lefevre and Baillet, 2009] Lefevre, J. and Baillet, S. (2009). Estimation of velocity fields and propagation on non-euclidian domains : Application to the exploration of cortical spatiotemporal dynamics. In *Mathematical Modeling in Biomedical Imaging I*, pages 203–226. Springer.
- [Lefèvre et al., 2015] Lefèvre, J., Germanaud, D., Dubois, J., Rousseau, F., de Macedo Santos, I., Angleys, H., Mangin, J.-F., Hüppi, P. S., Girard, N., and De Guio, F. (2015). Are developmental trajectories of cortical folding comparable between cross-sectional datasets of fetuses and preterm newborns? *Cerebral Cortex*, page bhv123.
- [Lefèvre et al., 2012] Lefèvre, J., Germanaud, D., Fischer, C., Toro, R., Rivière, D., and Coulon, O. (2012). Fast surface-based measurements using first eigenfunction of the laplace-beltrami operator : interest for sulcal description. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro, ISBI’12*.
- [Lefevre et al., 2013] Lefevre, J., Intwali, V., Hertz-Pannier, L., Hüppi, P. S., Mangin, J.-F., Dubois, J., and Germanaud, D. (2013). Surface smoothing : a way back in early brain morphogenesis. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2013*, pages 590–597. Springer.
- [Lefèvre et al., 2009] Lefèvre, J., Leroy, F., Khan, S., Dubois, J., Hüppi, P. S., Baillet, S., and Mangin, J.-F. (2009). Identification of growth seeds in the neonate brain through surfacic helmholtz decomposition. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 252–263. Springer.
- [Lefèvre and Mangin, 2010] Lefèvre, J. and Mangin, J. (2010). A reaction-diffusion model of human brain development. *PLoS computational biology*, 6(4) :e1000749.
- [Lévy, 2006] Lévy, B. (2006). Laplace-beltrami eigenfunctions towards an algorithm that understands geometry. In *Shape Modeling and Applications, 2006. SMI 2006. IEEE International Conference on*, pages 13–13. IEEE.
- [Lewitus et al., 2013] Lewitus, E., Kelava, I., and Huttner, W. B. (2013). Conical expansion of the outer subventricular zone and the role of neocortical folding in evolution and development. *Frontiers in human neuroscience*, 7.
- [Lewitus et al., 2014] Lewitus, E., Kelava, I., Kalinka, A. T., Tomancak, P., and Huttner, W. B. (2014). An adaptive threshold in mammalian neocortical evolution. *PLoS Biology*, 12(11).

- [Liu and Zhang, 2004] Liu, R. and Zhang, H. (2004). Segmentation of 3d meshes through spectral clustering. In *Computer Graphics and Applications, 2004. PG 2004. Proceedings. 12th Pacific Conference on*, pages 298–305. IEEE.
- [Lohmann et al., 1999] Lohmann, G., von Cramon, D. Y., and Steinmetz, H. (1999). Sulcal variability of twins. *Cerebral Cortex*, 9(7) :754–763.
- [Lombaert et al., 2014] Lombaert, H., Grady, L., Pennec, X., Ayache, N., and Cheriet, F. (2014). Spectral log-demons : diffeomorphic image registration with very large deformations. *International journal of computer vision*, 107(3) :254–271.
- [Lombaert et al., 2011] Lombaert, H., Grady, L., Polimeni, J., and Cheriet, F. (2011). Fast brain matching with spectral correspondence. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 660–673. Springer.
- [Lombaert et al., 2013] Lombaert, H., Sporring, J., and Siddiqi, K. (2013). Diffeomorphic spectral matching of cortical surfaces. In *International Conference on Information Processing in Medical Imaging*, pages 376–389. Springer.
- [Lorenzi et al., 2015] Lorenzi, M., Ayache, N., Pennec, X., (ADNI, A. D. N. I., et al. (2015). Regional flux analysis for discovering and quantifying anatomical changes : an application to the brain morphometry in alzheimer’s disease. *Neuroimage*, 115 :224–234.
- [Lui et al., 2011] Lui, J. H., Hansen, D. V., and Kriegstein, A. R. (2011). Development and evolution of the human neocortex. *Cell*, 146(1) :18–36.
- [Madzvamuse et al., 2015] Madzvamuse, A., Chung, A. H., and Venkataraman, C. (2015). Stability analysis and simulations of coupled bulk-surface reaction–diffusion systems. In *Proceedings of the Royal Society of London A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, volume 471, page 20140546. The Royal Society.
- [McGough and Riley, 2004] McGough, J. and Riley, K. (2004). Pattern formation in the gray-scott model. *Nonlinear Analysis : Real world Applications*, 5(1) :105–121.
- [Mota and Herculano-Houzel, 2015] Mota, B. and Herculano-Houzel, S. (2015). Cortical folding scales universally with surface area and thickness, not number of neurons. *Science*, 349(6243) :74–77.
- [Munkres, 1957] Munkres, J. (1957). Algorithms for the assignment and transportation problems. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 5(1) :32–38.

- [Murray et al., 2003] Murray, J., Dickson, J., Murray, J., and NetLibrary, I. (2003). *Mathematical Biology II : Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer-Verlag.
- [Ng et al., 2002] Ng, A. Y., Jordan, M. I., Weiss, Y., et al. (2002). On spectral clustering : Analysis and an algorithm. *Advances in neural information processing systems*, 2 :849–856.
- [Nie et al., 2010] Nie, J., Guo, L., Li, G., Faraco, C., Miller, L., and Liu, T. (2010). A computational model of cerebral cortex folding. *Journal of theoretical biology*, 264(2) :467–478.
- [Niethammer et al., 2007] Niethammer, M., Reuter, M., Wolter, F., S., B., Peinecke, N., Koo, M., and Shenton, M. (2007). Global medical shape analysis using the laplace-beltrami spectrum. In *Proceedings of MICCAI*, pages 850–857.
- [Ochiai et al., 2004] Ochiai, T., Grimault, S., Scavarda, D., Roch, G., Hori, T., Rivière, D., Mangin, J., and Régis, J. (2004). Sulcal pattern and morphology of the superior temporal sulcus. *Neuroimage*, 22(2) :706–719.
- [Ono et al., 1990] Ono, M., Kubik, S., and Abernathey, C. (1990). *Atlas of the cerebral sulci*. Georg Thieme Verlag.
- [Pearson, 1993] Pearson, J. (1993). Complex Patterns in a Simple System. *Science*, 261(5118) :189–192.
- [Pepe et al., 2015] Pepe, A., Auzias, G., Guio, F. D., Rousseau, F., Germaud, D., Mangin, J.-F., Girard, N., Coulon, O., and Lefevre, J. (2015). Spectral clustering based parcellation of FETAL brain MRI. In *12th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, ISBI 2015, Brooklyn, NY, USA, April 16-19, 2015*, pages 152–155.
- [Pinasco and Scarola, 2015] Pinasco, J. P. and Scarola, C. (2015). A nodal inverse problem for second order sturm–liouville operators with indefinite weights. *Applied Mathematics and Computation*, 256 :819–830.
- [Pizzagalli et al., 2013] Pizzagalli, F., Auzias, G., Delon-Martin, C., and Dojat, M. (2013). Local landmark alignment for high-resolution fmri group studies : Toward a fine cortical investigation of hand movements in human. *Journal of neuroscience methods*, 218(1) :83–95.
- [Plaza et al., 2004] Plaza, R., Sánchez-Garduño, F., Padilla, P., Barrio, R., and Maini, P. (2004). The Effect of Growth and Curvature on Pattern Formation. *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 16(4) :1093–1121.
- [Prothero and Sundsten, 1984] Prothero, J. and Sundsten, J. (1984). Folding of the cerebral cortex in mammals. *Brain, Behavior and Evolution*, 24(2-3) :152–167.

- [Qiu et al., 2006] Qiu, A., Bitouk, D., Miller, M., et al. (2006). Smooth functional and structural maps on the neocortex via orthonormal bases of the laplace-beltrami operator. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 25(10) :1296–1306.
- [Rabiei et al., 2015] Rabiei, H., Richard, F., Roth, M., Anton, J.-L., Coulon, O., and Lefèvre, J. (2015). The graph windowed fourier transform : a tool to quantify the gyrification of the cerebral cortex. In *Workshop on Spectral Analysis in Medical Imaging (SAMI)*.
- [Rakic, 1988] Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241(4862) :170–176.
- [Régis et al., 2005] Régis, J., Mangin, J., Ochiai, T., Frouin, V., Rivière, D., Cachia, A., Tamura, M., and Samson, Y. (2005). "Sulcal Root" Generic Model : a Hypothesis to Overcome the Variability of the Human Cortex Folding Patterns. *Neurologia medico-chirurgica*, 45(1) :1–17.
- [Reillo et al., 2011] Reillo, I., de Juan Romero, C., García-Cabezas, M. Á., and Borrell, V. (2011). A role for intermediate radial glia in the tangential expansion of the mammalian cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 21(7) :1674–1694.
- [Reuter et al., 2006] Reuter, M., Wolter, F., and Peinecke, N. (2006). Laplace-beltrami spectra as Δ shape-dna'of surfaces and solids. *Computer-Aided Design*, 38(4) :342–366.
- [Richman et al., 1975] Richman, D., Stewart, R., Hutchinson, J., and Caviness Jr, V. (1975). Mechanical Model of Brain Convolutional Development. *Science*, 189(4196) :18–21.
- [Ronan and Fletcher, 2015] Ronan, L. and Fletcher, P. (2015). From genes to folds : a review of cortical gyrification theory. *Brain Structure and Function*, 220(5) :2475–2483.
- [Roth, 2011] Roth, S. (2011). Mathematics and biology : a kantian view on the history of pattern formation theory. *Development genes and evolution*, 221(5-6) :255–279.
- [Rousseau, 2014] Rousseau, F. (2014). *Méthodes d'analyse d'images pour l'anatomie numérique cérébrale*. PhD thesis, Université de Strasbourg.
- [Rousseau et al., 2006] Rousseau, F., Glenn, O., Iordanova, B., Rodriguez-Carranza, C., Vigneron, D., Barkovich, J., Studholme, C., et al. (2006). Registration-based approach for reconstruction of high resolution in utero fetal mr brain images. *Academic radiology*, 13(9) :1072–1081.
- [Rousseau et al., 2011] Rousseau, F., Habas, P. A., and Studholme, C. (2011). A supervised patch-based approach for human brain labeling. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 30(10) :1852–1862.

- [Sapiro, 2006] Sapiro, G. (2006). *Geometric partial differential equations and image analysis*. Cambridge university press.
- [Schnörr, 1991] Schnörr, C. (1991). Determining optical flow for irregular domains by minimizing quadratic functionals of a certain class. *Int. J. Computer Vision*, 6(1) :25–38.
- [Serag et al., 2012] Serag, A., Aljabar, P., Ball, G., Counsell, S. J., Boardman, J. P., Rutherford, M. A., Edwards, A. D., Hajnal, J. V., and Rueckert, D. (2012). Construction of a consistent high-definition spatio-temporal atlas of the developing brain using adaptive kernel regression. *Neuroimage*, 59(3) :2255–2265.
- [Shi and Malik, 2000] Shi, J. and Malik, J. (2000). Normalized cuts and image segmentation. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 22(8) :888–905.
- [Shi et al., 2009] Shi, Y., Dinov, I., and Toga, A. W. (2009). Cortical shape analysis in the laplace-beltrami feature space. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009*, pages 208–215. Springer.
- [Shuman et al., 2012] Shuman, D. I., Ricaud, B., and Vandergheynst, P. (2012). A windowed graph fourier transform. In *Statistical Signal Processing Workshop (SSP), 2012 IEEE*, pages 133–136. Ieee.
- [Striedter and Srinivasan, 2015] Striedter, G. F. and Srinivasan, S. (2015). Knowing when to fold them. *Science*, 349(6243) :31–32.
- [Striedter et al., 2015] Striedter, G. F., Srinivasan, S., and Monuki, E. S. (2015). Cortical folding : When, where, how, and why ? *Annual review of neuroscience*, (0).
- [Striegel and Hurdal, 2009] Striegel, D. and Hurdal, M. (2009). Chemically Based Mathematical Model for Development of Cerebral Cortical Folding Patterns. *PLoS Comput Biol*, 5(9).
- [Sun et al., 2009a] Sun, J., Ovsjanikov, M., and Guibas, L. (2009a). A concise and provably informative multi-scale signature based on heat diffusion. In *Computer graphics forum*, volume 28, pages 1383–1392. Wiley Online Library.
- [Sun and Hevner, 2014] Sun, T. and Hevner, R. F. (2014). Growth and folding of the mammalian cerebral cortex : from molecules to malformations. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(4) :217–232.
- [Sun et al., 2009b] Sun, Z., Perrot, M., Tucholka, A., Rivière, D., and Mangin, J.-F. (2009b). Constructing a dictionary of human brain folding patterns. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009*, pages 117–124.

- [Sun et al., 2015] Sun, Z., Pinel, P., Rivière, D., Moreno, A., Dehaene, S., and Mangin, J.-F. (2015). Linking morphological and functional variability in hand movement and silent reading. *Brain Structure and Function*, pages 1–11.
- [Sun et al., 2012] Sun, Z. Y., Klöppel, S., Rivière, D., Perrot, M., Frackowiak, R., Siebner, H., and Mangin, J.-F. (2012). The effect of handedness on the shape of the central sulcus. *Neuroimage*, 60(1) :332–339.
- [Tallinen et al., 2014] Tallinen, T., Chung, J. Y., Biggins, J. S., and Mahadevan, L. (2014). Gyrification from constrained cortical expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(35) :12667–12672.
- [Tallinen et al., 2016] Tallinen, T., Chung, J. Y., Rousseau, F., Girard, N., Lefèvre, J., and Mahadevan, L. (2016). On the growth and form of cortical convolutions. *Nature Physics*.
- [Tarrant et al., 2009] Tarrant, A., Garel, C., Germanaud, D., de Villemeur, T. B., Mignot, C., Lenoir, M., and Le Pointe, H. D. (2009). Microcephaly : a radiological review. *Pediatric radiology*, 39(8) :772–780.
- [Toole and Hurdal, 2012] Toole, G. and Hurdal, M. K. (2012). Growth in a turing model of cortical folding. *Biomath*, 1(1) :Article-ID.
- [Toro, 2012] Toro, R. (2012). On the possible shapes of the brain. *Evol. Biol.*, 39(4) :600–612.
- [Toro and Burnod, 2005] Toro, R. and Burnod, Y. (2005). A Morphogenetic Model for the Development of Cortical Convolutions. *Cerebral Cortex*, 15(12) :1900–1913.
- [Toro et al., 2009] Toro, R., Chupin, M., Garnero, L., Leonard, G., Perron, M., Pike, B., Pitiot, A., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., et al. (2009). Brain volumes and val66met polymorphism of the bdnf gene : local or global effects? *Brain Structure and Function*, 213(6) :501–509.
- [Toro et al., 2008] Toro, R., Perron, M., Pike, B., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., and Paus, T. (2008). Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 18(10) :2352.
- [Turing, 1952] Turing, A. M. (1952). The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 237(641) :37–72.
- [Van Essen, 1997] Van Essen, D. (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, 385(6614) :313–8.
- [Von Luxburg, 2007] Von Luxburg, U. (2007). A tutorial on spectral clustering. *Statistics and computing*, 17(4) :395–416.

- [Wachinger et al., 2015] Wachinger, C., Golland, P., Kremen, W., Fischl, B., Reuter, M., Initiative, A. D. N., et al. (2015). Brainprint : A discriminative characterization of brain morphology. *NeuroImage*, 109 :232–248.
- [Wazaefi et al., 2012] Wazaefi, Y., Bruneu, Y., Lefèvre, J., Menegaz, G., Paggetti, G., Le Troter, A., Paris, S., Grob, J., and Fertil, B. (2012). Consensus clustering from experts’ partitions for patients’ nevi : Model the ugly duckling. In *Proceedings of the International Conference on Data Mining (DMIN)*, page 1. The Steering Committee of The World Congress in Computer Science, Computer Engineering and Applied Computing (World-Comp).
- [Wazaefi et al., 2013] Wazaefi, Y., Paris, S., Lefevre, J., Gaudy, C., Grob, J.-J., and Fertil, B. (2013). Learning from examples to automatically cluster pigmented skin lesions. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2013 IEEE 10th International Symposium on*, pages 153–156. IEEE.
- [Xu, 2004] Xu, G. (2004). Discrete laplace–beltrami operators and their convergence. *Computer Aided Geometric Design*, 21(8) :767–784.
- [Xu et al., 2010] Xu, G., Knutsen, A. K., Dikranian, K., Kroenke, C. D., Bayly, P. V., and Taber, L. A. (2010). Axons pull on the brain, but tension does not drive cortical folding. *Journal of biomechanical engineering*, 132(7) :071013.
- [Xun et al., 2013] Xun, X., Cao, J., Mallick, B., Maity, A., and Carroll, R. J. (2013). Parameter estimation of partial differential equation models. *Journal of the American Statistical Association*, 108(503) :1009–1020.
- [Zhang and Liu, 2005] Zhang, H. and Liu, R. (2005). Mesh segmentation via recursive and visually salient spectral cuts. In *Proc. of vision, modeling, and visualization*, pages 429–436. Citeseer.
- [Zhang et al., 2010] Zhang, H., Van Kaick, O., and Dyer, R. (2010). Spectral mesh processing. In *Computer graphics forum*, volume 29, pages 1865–1894. Wiley Online Library.
- [Zilles and Amunts, 2010] Zilles, K. and Amunts, K. (2010). Centenary of brodmann’s map—conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2) :139–145.
- [Zilles et al., 2013] Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., and Amunts, K. (2013). Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends in neurosciences*, 36(5) :275–284.

Résumé

Ce manuscrit synthétise une dizaine d'années de recherche pluridisciplinaire autour de la forme du cortex cérébral.

Une première partie propose un certain nombre de méthodes et modèles génériques, issus des mathématiques appliquées ou de l'informatique, pour décrire, représenter et simuler des formes géométriques. Essentiellement je propose des contributions en termes de simulation et calcul numérique dans le cadre des équations aux dérivées partielles et de l'analyse spectrale sur des variétés.

Dans une second partie, je cherche à montrer comment les outils précédents peuvent être appliqués à des questions fondamentales et cliniques relatives à la variabilité et à la morphogénèse du cortex cérébral. En particulier je m'intéresse à la variabilité de taille et à la variabilité du plissement cortical, deux phénomènes qui se confondent lors du développement cérébral précoce. La dissociation entre les deux parties doit moins être vue comme une dissociation dans la façon de traiter des problèmes pluri-disciplinaires que comme un parti pris pour s'adresser en même temps à plusieurs communautés scientifiques.

Abstract

This manuscript is a synthesis of ten years of pluridisciplinary research about the shape of the cerebral cortex.

A first part presents some generic methods and models, coming from applied maths and computer science, to describe, represent and simulate shapes. I propose contributions in terms of simulation and numerical computation for partial differential equations and spectral analysis on manifolds.

In a second part, I aim at showing how the previous framework can be applied to fundamental and clinical questions related to the variability and the morphogenesis of the cerebral cortex. In particular, I am interested in the variability of size and the variability of cortical folding pattern, two phenomena which are confounded during early brain development.

The distinction between the two parts must not be seen as a way to deal with pluridisciplinary problems but rather as a choice to address several scientific communities at the same time.