

Proposition de sujet de thèse :

# Propagation de la lumière dans des tissus biologiques par méthodes de MCMC

SAMY TINDEL<sup>1,2</sup>, MAGALIE THOMASSIN<sup>3</sup> ET CELINE LACAUX<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut Elie Cartan Nancy (IECN), Nancy Université, UMR CNRS 7502

<sup>2</sup>INRIA, équipe BIGS (Biology, Genetics and Statistics)

<sup>3</sup>Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Nancy Université, UMR CNRS 7039

6 mars 2012

**Mots-clés : propagation de la lumière, modélisation, simulation, chaînes de Markov, algorithme de Metropolis, tissus biologiques, thérapie photodynamique.**

## 1 Contexte

Ce sujet s'inscrit dans un cadre pluridisciplinaire autour des mathématiques, de l'automatique et de la biologie. Il s'appuie sur les compétences du CRAN (Centre de Recherche en Automatique de Nancy) et de l'IECN (Institut Elie Cartan Nancy), ainsi que sur l'expérience du Centre Alexis Vautrin (centre de lutte contre le cancer de Nancy) sur la thérapie photodynamique interstitielle.

La thérapie photodynamique (PDT pour *Photodynamic therapy* en anglais) est un traitement médical utilisé notamment contre certains cancers. Elle utilise un agent photosensibilisant activé par un rayon lumineux de puissance et de longueur d'onde appropriées. Il réagit alors avec l'oxygène pour produire des molécules cytotoxiques qui s'attaquent aux cellules cancéreuses environnantes. Les clés de la dosimétrie en PDT (choix des doses de photosensibilisateurs et de lumière) dépendent des comportements dynamiques dans les tissus biologiques de trois facteurs : le photosensibilisateur, la lumière et l'oxygène.

Afin de contrôler la thérapie, un des premiers objectifs est de modéliser, et si possible de contrôler, la distribution de la lumière reçue par le volume tumoral. Toutefois, la modélisation de la propagation de la lumière est un sujet complexe en raison de l'hétérogénéité des tissus, des cellules tumorales (proliférantes, quiescentes, nécrotiques) et de la distribution intra-tumorale du photosensibilisateur.

Dans ces travaux, nous nous concentrons sur le comportement dynamique de la lumière issue d'une fibre optique insérée dans le cerveau à travers les tissus en présence d'une tumeur. Le principal objectif est de pouvoir prédire les effets de la lumière afin d'aider les biologistes et les médecins à déterminer le traitement adéquat (type de diffuseur, placement de la fibre, dose lumineuse).

## 2 Motivations

Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer la structure du modèle du comportement de la lumière dans un volume (dont les caractéristiques géométriques 3D sont supposées connues) constitué de plusieurs tissus ayant différentes propriétés optiques (connues également). Il s'agit de résoudre le problème direct de la simulation de la propagation de la lumière dans des tissus.

Pour résoudre ce problème, il est possible de faire appel aux lois de la Physique. En effet, la propagation de la lumière à travers un milieu est généralement modélisée par l'équation

de transfert radiatif (en anglais *equation of radiative transfer*, ERT). Toutefois, il n'est pas possible de trouver des solutions analytiques à cette équation dans le cas de tissus biologiques, et d'autres approches doivent être mises en oeuvre. Les méthodes les plus courantes dans la littérature [12, 1, 5, 7] reposent sur une représentation probabiliste de l'ERT, ceci revenant à calculer une espérance sur des trajectoires de photons par une méthode de Monte Carlo. Un des problèmes majeurs de cette stratégie est la nécessité de moyens informatiques très importants. D'autres méthodes analytiques, reposant sur des approximations de l'ERT, existent [8]. Toutefois, leur implantation dans le cas d'une géométrie 3D quelconque demande également d'important moyens informatiques.

La seconde difficulté des modèles obtenus avec ces méthodes est la résolution du problème inverse, c'est-à-dire l'estimation des paramètres des modèles, à savoir les coefficients optiques des différents tissus, qui non seulement changent d'un individu à un autre et selon le type de cellules cancéreuses mais également pendant le traitement par PDT dû à la présence du photosensibilisateur et des réactions au traitement.

L'objectif principal de cette thèse est donc de développer une méthode de modélisation de la propagation de la lumière dans des tissus nécessitant des moyens informatiques moins importants et permettant l'estimation des paramètres optiques des tissus.

### 3 Algorithme de Metropolis

Nous souhaitons pour ce mémoire aborder une méthode alternative à celles décrites ci-dessus. Elle consiste en une adaptation des algorithmes mis au point dans le domaine de la synthèse d'image [11, 6] au contexte de la propagation de lumière dans les tissus.

On se place pour ce faire dans une région  $D$  (représentant notre tissu), et pour deux points  $x, y \in D$ , on modélise le transport de lumière  $L(x, y)$  de  $x$  vers  $y$  par une équation de la forme

$$L(x, y) = L_e(x, y) + AL(x, y), \quad (1)$$

où  $A$  représente un certain opérateur intégral sur  $D$ , pouvant prendre une forme relativement complexe. On peut alors brièvement résumer notre stratégie ainsi :

(i) On exprime l'équation (1) sous la forme  $L = (\text{Id} - A)^{-1}L_e$ , et on suppose que l'on peut décomposer  $(\text{Id} - A)^{-1}$  comme une série  $(\text{Id} - A)^{-1} = \sum_{n \geq 0} A^n$ .

(ii) Chaque opérateur  $A^n$  étant un opérateur intégral sur  $D^n$ , on peut en fait concevoir l'opérateur  $(\text{Id} - A)^{-1}$  comme un seul opérateur intégral mettant en jeu une mesure  $\nu$  sur l'espace  $\Omega = \cup_{n \geq 0} D^n$ . On est donc réduit à calculer une seule intégrale par rapport à cette mesure un peu étrange.

(iii) On peut normaliser la mesure  $\nu$  afin d'en faire une mesure de probabilités  $\tilde{\nu}$  sur l'espace  $\Omega$ , et c'est cette mesure que l'on va ensuite approcher grâce à un algorithme de Metropolis. De manière un peu surprenante, en mettant au point des stratégies de mutation pour l'algorithme de Metropolis en question, on peut alors retrouver une interprétation en termes de rayons lumineux. Ces rayons n'ont pourtant plus grand chose à voir avec les rayons physiques.

Cette méthode est donc moins naturelle (ou naïve) que la méthode de Monte Carlo avec simulation de photons à trajectoires linéaires par morceaux. Elle offre pourtant des perspectives très intéressantes en termes d'économie de temps de calcul et de parallélisation.

## 4 Sujet proposé

Les tâches principales à accomplir sont les suivantes :

- L’adaptation de la méthode de Metropolis originale, issue du domaine de la synthèse d’image [10], au transport de lumière dans les tissus et évaluation des performances en termes de simulation.
- La résolution du problème biophysique initial, avec en particulier une étude des différentes stratégies sur la diffusion de la lumière.
- L’analyse de la convergence de l’algorithme de Metropolis dans notre cadre (une introduction à l’algorithme de Metropolis peut être trouvée dans [9, 4]).
- L’exploration des algorithmes de Metropolis particuliers [2, 3]. Ces variantes sont particulièrement intéressantes car elles permettent une parallélisation de l’implémentation. Au niveau théorique, elles demandent aussi une étude séparée de la convergence.
- L’étude du problème inverse, c’est-à-dire l’estimation statistique des paramètres du milieu à partir des observations de trajectoires lumineuses.

## Références

- [1] BOAS, D., CULVER, J., STOTT, J., AND DUNN, A. Three dimensional monte carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Opt. Express* 10, 3 (Feb 2002), 159–170.
- [2] DEL MORAL, P. *Feynman-Kac formulae. Genealogical and interacting particle systems with applications*. Probability and its Applications. Springer-Verlag, New York, 2004.
- [3] DEL MORAL, P., AND TINDEL, S. A berry-esseen theorem for feynman-kac and interacting particle models. *Ann. Appl. Probab.* 15, 18 (2005), 941–962.
- [4] LIU, J. S. *Monte Carlo strategies in scientific computing*. Series in Statistics. Springer, New York, 2008.
- [5] MARGALLO-BALBÁS, E., AND FRENCH, P. J. Shape based monte carlo code for light transport in complex heterogeneous tissues. *Opt. Express* 15, 21 (Oct 2007), 14086–14098.
- [6] PAULY, M., KOLLIG, T., AND KELLER, A. Metropolis light transport for participating media. In *Proceedings of the Eurographics Workshop on Rendering Techniques 2000* (London, UK, 2000), Springer-Verlag, pp. 11–22.
- [7] REN, N., LIANG, J., QU, X., LI, J., LU, B., AND TIAN, J. GPU-based monte carlo simulation for light propagation in complex heterogeneous tissues. *Optics Express* 18, 7 (2010), 6811–6823.
- [8] SRINIVASAN, S., GHADYANI, H. R., POGUE, B. W., AND PAULSEN, K. D. A coupled finite element-boundary element method for modeling diffusion equation in 3D multi-modality optical imaging. *Biomed. Opt. Express* 1, 2 (2010), 398–413.
- [9] STROOCK, D. W. *An introduction to Markov processes*. Graduate Texts in Mathematics, 230. Springer-Verlag, Berlin, 2005.

- [10] VEACH, E. *Robust monte carlo methods for light transport simulation*. PhD thesis, Stanford University, Stanford, CA, USA, 1998. Adviser-Guibas, Leonidas J.
- [11] VEACH, E., AND GUIBAS, L. J. Metropolis light transport. In *Proceedings of the 24th Annual Conference on Computer Graphics (SIGGRAPH'97)* (Los Angeles, CA, USA, August 1997), Addison Wesley, pp. 65–76.
- [12] WANG, L., JACQUES, S. L., AND ZHENG, L. MCML—monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 47, 2 (1995), 131 – 146.