

THÈSE

Présentée pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI

Spécialité : Physique

par

Christophe NIOCHE

Caractérisation des tumeurs gliales
en TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa
et en IRM de perfusion

Soutenue le 29 juin 2011 devant la Commission d'examen :

M ^{me}	IRÈNE BUVAT	(Directrice de thèse)
M.	CHARLES-ANDRÉ CUÉNOD	(Rapporteur)
M.	HERVÉ FOEHRENBACH	(Examinateur)
M.	ALEXANDER HAMMERS	(Rapporteur)
M ^{lle}	MARINE SORET	(Examinateur invité)
M.	JEAN-NOËL VALLÉE	(Examinateur)

*À ma famille...
Aux patients...*

REMERCIEMENTS

Paris, le 28 juin 2011.

CETTE thèse n'aurait pu se réaliser sans l'œuvre d'un grand nombre de personnes. Je tiens à les remercier dans cette page.

Pour commencer, je remercie Irène Buvat pour sa confiance à mon égard. Elle m'a apporté un soutien incalculable et a toujours répondu présente souvent à des heures incongrues (vive le *web*), tout au long de ces années de thèse. Un grand merci de m'avoir ajouté à sa liste de thésards.

Je tiens également à remercier mes rapporteurs Charles-André Cuenod et Alexander Hammers pour leur longue lecture et le rôle qu'ils ont bien voulu accepter.

J'ai commencé par un travail au plus près de l'imagerie encadré par Yves-Sébastien Cordoliani. Il a fourni un effort conséquent en me proposant un poste, un encadrement matériel et littéraire et une formation continue sans faille. Qu'il en reçoive par cette thèse le témoignage d'un travail assidu relevant de connaissances acquises tout au long de cet emploi.

Parce que l'on ne fait pas une thèse tout seul, je tiens à remercier Hervé Foehrenbach. Il m'a apporté un sujet, un "laboratoire" et toute une nouvelle équipe pour mener à bien ce travail.

De cette équipe "nucléaire", je tiens tout particulièrement à remercier Marine Soret. Je la remercie de son encadrement scientifique et humain. Un grand merci aussi à Eric Gontier et au reste de l'équipe (médecins et manipulateurs radio) pour la réalisation des examens de ¹⁸F-FDopa dont le protocole change tout le temps.

Pour m'avoir accordé l'autorisation d'être à nouveau étudiant, je remercie Christophe Lévêque ; Philippe Calcina pour l'accord d'un emploi un peu hors norme et Marion La-hutte pour avoir validé la définition des contours tumoraux.

Pas d'étude sans un nombre suffisant de patients. Je remercie vivement Laurent Capelle, Monique Linconnu et Rémy Guillevin pour leur total dévouement à cette tâche de recrutement. Ils m'ont apporté "les indispensables" pour finaliser cette recherche.

Pour ses discussions scientifiques de pointe, ses pauses accompagnées de cafés délectables et sa participation libre : Christophe Habas. Sa collaboration a permis de débloquer plusieurs situations.

Je remercie également Françoise Gelbert et Jean-Luc Sarrazin pour m'avoir permis d'acquérir un objet indispensable pour gagner du temps en famille (un ordinateur portable). Croyez moi, je l'utilise efficacement en ce moment même dans un square parisien affublé de mes deux enfants qui ont du mal à décoller du banc sous prétexte qu'il n'y a pas de copains !!! Ils m'ont posé tellement de questions qu'ils sont prêts à soutenir cette thèse à ma place.

Pour m'avoir fourni des bibliographies en nombre et dans l'heure, Caroline Baclet (une thésarde). Je n'oublie pas non plus celles de Perrine Tylski, et l'aide avertie d'Hatem Ne-cib sur Mixmod.

Je tiens à remercier en particulier Guillaume Dutertre et Renaud Dulou pour une partie du recrutement des patients, ainsi que pour la réflexion et les longues discussions dans les couloirs qui ont beaucoup inspiré mes réflexions professionnelles (et personnelles).

Un merci à Denis Ducreux dont j'ai pu faire la connaissance lors d'un apprentissage ultra rapide de son logiciel et de la perméabilité cérébrale et Guillaume Calmon (encore un thésard) pour sa connaissance technique poussée en IRM de perfusion.

Pour toutes les images produites par des manipulateurs d'électroradiologie de qualité. Merci aux auteurs des images de fantôme, Thibault Chollet, Gilles Guillaume. Merci aux cours de perfectionnement d'IRM difficilement digérables de Léon Legendart et aux manipulateurs des deux services confondus d'Imagerie Médicale et de Médecine Nucléaire qui un jour ou l'autre m'ont tous apporté un élément supplémentaire.

Je n'oublie pas l'ensemble du personnel du service d'Imagerie Médicale. Notamment pour leurs conversations divertissantes, pour leur mode de travail que je partage au quotidien, pour leur langage médical que j'apprends jour après jour ; les croques monsieur de Rudy, les vins de Nicolas...

Ceux qui ont pris du temps pour la relecture, Marine Soret, Thibault Chollet, Françoise Gelbert, Marc Nioche, Claire Toffano-Nioche, Patrick Sabbah et Astrid Pignot.

Parce que la thèse ne s'arrête pas quand on ferme la porte de son bureau le soir, merci à toi, Diane. Je suis fier et heureux de mener à tes côtés une vie remplie. Avec toi tout est mieux et je suis partout chez moi (même dans ta voiture). Tu m'es exceptionnelle.

RÉSUMÉ

LES tumeurs gliales de l'adulte posent un problème de double caractérisation cellulaire et microvasculaire. De façon intuitive, nous nous attendons à trouver, au sein d'un processus tumoral, une prolifération cellulaire qui détermine ensuite un processus de néoangiogenèse interne destiné à préserver la viabilité de cet ensemble cellulaire tumoral. L'IRM apporte des informations morphologiques concernant la tumeur, mais également des informations concernant sa micro-vascularisation. En TEP/TDM, l'accumulation de la 18F-Dopa dans les cellules tumorales résulte de leur activité métabolique plus importante que celle des cellules normales.

Nous avons étudié 28 patients porteurs de gliomes dont 18 tumeurs primitives et 10 tumeurs récidivantes pour lesquelles nous avons analysé les données provenant d'IRM et de TEP/TDM.

L'analyse discriminante linéaire (ADL) et les courbes Receiver Operating Characteristic (ROC) des données d'IRM de perfusion ($rCBV$) montrent un classement tumoral correct de 76% des tumeurs de haut grade et 80% des tumeurs de bas grade avec une aire sous la courbe ROC (AUC) de 0,88. L'ADL des valeurs de fixation maximale dans les tumeurs (SUV_{max}) issues des TEP/TDM montre un classement tumoral quasi identique à celui de l'IRM (AUC=0,89). L'estimation du rapport des temps de transfert entre les compartiments artériel et extra-vasculaire mesuré dans la tumeur et dans le cervelet (rk_1) montre un classement tumoral correct de 82% des tumeurs de haut grade et 80% des tumeurs de bas grade (AUC=0,91).

Une méthode de recalage a été développée afin de combiner les informations issues des deux modalités TEP et IRM et d'extraire des volumes d'intérêt sur la base des données conjointes TEP et IRM. L'analyse du contenu de ces volumes d'intérêt par un modèle de mélange gaussien a permis de différencier, dans ces volumes, les tissus tumoraux et les tissus sains, et d'obtenir ainsi des volumes tumoraux et de référence communs pour les modalités TEP et IRM. Des paramètres issus de la TEP ou de l'IRM ont ensuite été calculés dans ces volumes communs aux 2 modalités, pour caractériser les tumeurs et les tissus sains.

L'ADL des données TEP/TDM et d'IRM combinées permet de discriminer les différentes classes tissulaires. Les courbes ROC combinées à l'ADL permettent d'évaluer les critères multiples [SUV_{max} , $rCBV$] et [rk_1 , $rCBV$] et conduisent à des AUC respectives de 0,88 et 0,92. En considérant les informations combinées [SUV_{max} , $rCBV$], nous avons obtenu une sensibilité de détection des tumeurs de haut grade de 95% pour une spécificité correspondante de 60% ainsi qu'une valeur prédictive négative de 52% pour une valeur prédictive positive de 95%. De même, avec le critère [rk_1 , $rCBV$], nous avons obtenu une spécificité de 60% pour 95% de sensibilité de détection des tumeurs de haut grade ainsi qu'une valeur prédictive négative de 60% pour une valeur prédictive positive de 95%.

Nos travaux montrent que la fusion des informations microvasculaires et métaboliques est possible. L'IRMP seule est d'AUC=0,88, la TEP/TDM Dopa est d'AUC=0,91 et les deux méthodes fusionnées engendrent une AUC=0,92. Dans le cas du diagnostic différentiel des gliomes, nous gagnons 1% d'AUC supplémentaire à celle de la TE/TPM Dopa. L'information microvasculaire n'apporte cependant pas d'information plus discriminante que l'information métabolique seule.

ABSTRACT

MRI provides morphological information about a tumour, as well as information regarding its micro-vascularization of the tumour. In PET/CT, accumulation of ^{18}F -FDopa in tumour cells results from the metabolic activity greater than that of healthy tissues. We studied 28 gliomas for which we analysed data from MRI and PET/CT.

A registration method has been developed to combine information from both PET and MRI and to extract volumes of interest consistent with the information included in the two modalities. In these volumes, the tumour compartment and normal tissue compartment were identified using a Gaussian mixture model. Parameters from PET or MRI data were then calculated in these compartments. ROC analyses combined with linear discriminant analyses were used to assess whether joint observation of standardized uptake value (SUV_{max}) and relative Cerebral Blood Volume ($rCBV$) or of relative rk_1 and $rCBV$ could distinguish between low grade and high grade tumours.

We found that using this joint analysis, 82% of high-grade tumors and 70% of low-grade tumors were correctly classified (AUC of 0.88 for [SUV_{max} , $rCBV$] and of 0.92 for [rk_1 , $rCBV$]). Considering the combined information from [SUV_{max} , $rCBV$], the sensitivity for detecting high-grade tumors was 95% with a specificity of 60%. The negative predictive value was 52% for a positive predictive value of 95%. Similarly, considering the combined information from [rk_1 , $rCBV$], we also obtain a specificity of 60% associated with a 95% sensitivity for detecting high-grade tumors, with a negative predictive value of 60% and positive predictive value of 95%.

Our work shows that joint analysis of information from microvascular and metabolic is possible by combining PET and MR imaging data. However, we found that, in our patient population, the microvascular information obtained through MR did not achieve better discrimination than the metabolic information derived from PET only.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	v
RÉSUMÉ	vii
ABSTRACT	ix
TABLE DES MATIÈRES	x
LISTE DES FIGURES	xvi
LISTE DES TABLEAUX	xx
NOTATIONS	xxiii
INTRODUCTION	1
I Contexte médical et technique	7
1 L'ENCÉPHALE ET LES TUMEURS INTRACRÂNIENNES	9
1.1 CONTEXTE	11
1.2 STRUCTURE DU TISSU CÉRÉBRAL	11
1.3 COMPOSITION DU TISSU CÉRÉBRAL	11
1.3.1 Neurones	12
1.3.2 Névrogliie	12
1.4 LE RÉSEAU VASCULAIRE CÉRÉBRAL	13
1.4.1 Les vaisseaux sanguins	13
1.4.2 Les micro-vaisseaux sanguins	14
1.4.3 Le volume sanguin et la notion d'hématocrite	15
1.5 L'ANGIOGENÈSE	15
1.6 LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE	16
1.6.1 Définition et histologie	16
1.6.2 Caractéristiques physiologiques	16
1.7 LE MÉTABOLISME DE LA DOPAMINE	17
1.7.1 Dopamine	17
1.7.2 Neurone dopaminergique	17
1.8 LES TUMEURS INTRACRÂNIENNES	18
1.8.1 Épidémiologie	19
1.8.2 Neuropathologie	19
1.8.3 L'angiogenèse tumorale	19
1.8.4 Classification et gradation des gliomes	21
CONCLUSION	24

2 TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS EN NEURO-ONCOLOGIE	27
2.1 CONTEXTE	29
2.2 PRINCIPE GÉNÉRAL DE LA TEP	29
2.2.1 Radiotraceurs pour l'oncologie en TEP	30
2.2.2 Système de détection	31
2.2.3 Reconstruction	32
2.2.4 Analyse des images	33
2.3 TEP À LA ^{18}F-DOPA EN NEURO-ONCOLOGIE	34
2.3.1 Autorisation de mise sur le marché de la ^{18}F -Dopa (extrait)	34
2.3.2 Indications cliniques de la ^{18}F -Dopa et bibliographie	34
2.3.3 Pharmacocinétique de la ^{18}F -Dopa	35
2.3.4 Cellule tumorale et ^{18}F -Dopa	37
2.4 QUANTIFICATION DE LA ^{18}F-DOPA (MÉTHODES STATIQUES)	37
2.4.1 Définition de la <i>Standardized Uptake Value (SUV)</i>	37
2.4.2 Méthode de mesure	38
2.5 QUANTIFICATION DE LA ^{18}F-DOPA (MÉTHODES DYNAMIQUES)	38
2.5.1 Principe	38
2.5.2 Analyse cinétique	38
2.5.3 Fonction d'entrée artérielle	40
2.5.4 Volume partiel	41
2.6 CLASSIFICATION PARAMÉTRIQUE DES VOXELS	43
CONCLUSION	44
3 TOMOGRAPHIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE EN NEURO-ONCOLOGIE	45
3.1 CONTEXTE	47
3.2 PRINCIPE GÉNÉRAL DE L'IRM	47
3.3 CONSTRUCTION DE L'IMAGE	49
3.4 CARACTÉRISTIQUES D'UNE SÉQUENCE IRM	49
3.5 CLASSIFICATION DES SÉQUENCES IRM	49
3.6 SÉQUENCE D'IMAGE ÉCHOPLANAIRE (EPI)	50
3.7 IRM DE PERfusion DES TUMEURS CÉRÉBRALES	51
3.7.1 Définitions	51
3.7.2 Principe de l'imagerie de perfusion de 1 ^{er} passage en susceptibilité magnétique (DSI)	51
3.7.3 Artéfacts de l'imagerie de perfusion	53
3.7.4 Estimation de la perfusion tumorale	54
3.7.5 Estimation de la fonction d'entrée artérielle	57
3.7.6 Incidence de la structure tissulaire (néoangiogenèse) sur le signal	62
3.8 CLASSIFICATION DES GLIOMES DE DAUMAS-DUPORT	65
CONCLUSION	66
4 RECALAGE DES MODALITÉS : IRM ET TEP / TDM	67
4.1 CONTEXTE	69
4.2 GÉNÉRALITÉ SUR LE RECALAGE EN IMAGERIE MÉDICALE	69
4.3 PROCÉDURE COMMUNE AUX RECALAGES	70
4.4 MODÈLES DE TRANSFORMATIONS	71
4.5 MESURES DE SIMILARITÉ	72
4.5.1 Caractéristiques géométriques	72
4.5.2 Intensité des voxels	72
4.5.3 Théorie de l'information	75
4.6 ALGORITHMES D'OPTIMISATION	79
4.7 VALIDATION	80

4.7.1	Définitions	80
4.7.2	Caractéristiques des algorithmes	80
4.7.3	Validation par des points de repères ponctuels	81
4.7.4	Validation par une boucle de consistance	81
4.8	PERSPECTIVES TECHNOLOGIQUES	81
4.9	BIBLIOGRAPHIE	83
	CONCLUSION	83
II	Méthodologie et mise en œuvre	85
5	PATIENTS DE L'ÉTUDE	87
5.1	SÉLECTION DES PATIENTS	89
5.1.1	Critères d'inclusion	89
5.1.2	Critères d'exclusion	89
5.1.3	Aspect administratif	89
5.1.4	Sélection de patients complémentaires pour l'étude	90
5.2	TUMEURS	90
5.2.1	Caractéristiques générales	90
5.2.2	Caractéristiques individuelles	92
5.2.3	Imageries des tumeurs de haut grade en pT1 et pT2 ou pT2 FLAIR (Sélection)	93
5.2.4	Imageries des tumeurs de bas grade en pT1 et pT2 ou pT2 FLAIR (Sélection)	95
6	IMAGERIE MÉTABOLIQUE DES TUMEURS CÉRÉBRALES	97
6.1	IMAGERIE TEP/TDM	99
6.1.1	Système d'acquisition TEP	99
6.1.2	Traceur injecté	99
6.1.3	Ordre des séquences	101
6.1.4	Acquisition TEP/TDM thoracique de début	102
6.1.5	Acquisition TEP/TDM cérébrale	102
6.1.6	Acquisition TEP/TDM thoracique de fin	103
6.2	SIGNAL TEP/TDM	103
6.2.1	Résolution spatiale	103
6.2.2	Analyse des acquisitions thoraciques	103
6.2.3	Analyse des acquisitions cérébrales	104
6.3	MÉTHODE D'ANALYSE DES SÉQUENCES TEMPORELLES	108
6.4	MÉTHODE D'ANALYSE DES ACQUISITIONS DYNAMIQUES	110
	CONCLUSION	111
7	IMAGERIE MICROVASCULAIRE DES TUMEURS CÉRÉBRALES	113
7.1	IMAGERIE IRM DE PERFUSION	115
7.1.1	Paramètres d'acquisition	115
7.1.2	Produit de contraste	116
7.1.3	Protocole et séquences	116
7.1.4	Recalage spatio-temporel des images dynamiques	116
7.2	ALGORITHME D'ESTIMATION DU VOLUME SANGUIN CÉRÉBRAL (CBV)	117
7.2.1	Estimation du volume du parenchyme cérébral	117
7.2.2	Signal moyen du parenchyme cérébral	118
7.2.3	Pré-calcul rapide du Time To Peak (TTP) et du Mean Transit Time (MTT)	118
7.2.4	Plateau pré-bolus	119
7.2.5	Plateau post-bolus	120
7.2.6	Fonction gamma	121

7.2.7	Méthode de Levenberg-Marquardt	121
7.2.8	Optimisation de l'intervalle temporel du bolus	122
7.2.9	Paramètres analytiques de la fonction gamma	124
7.2.10	Estimation du CBV relatif	124
7.3	ESTIMATION DU CBV À PARTIR DES VOIs	124
7.3.1	VOIs de tumeur	124
7.3.2	VOIs de référence	125
7.3.3	Limite de la méthode de segmentation	126
7.3.4	Sélection avec l'aide des images d'IRMp	126
7.3.5	Sélection avec l'aide des images d'IRMa avec injection	127
7.3.6	Sélection avec l'aide des images IRMa pT2 ou FLAIR	128
	CONCLUSION	128
8	RECALAGE D'IMAGES CÉRÉBRALES MULTIMODALES	129
8.1	AUTOMATISATION DE LA MÉTHODE	131
8.1.1	Pré-optimisations	132
8.1.2	Sous-échantillonnage par 8	133
8.1.3	Optimisations pour le niveau 8	133
8.1.4	Sous-échantillonnage par 4	135
8.1.5	Sous-échantillonnage par 2	136
8.1.6	Échantillonnage total : 1	136
8.2	APPLICATION DU RECALAGE AUX IMAGES MULTIMODALES	136
8.2.1	Recalage des images TEP/TDM	136
8.2.2	Recalage des images IRM	138
8.2.3	Recalage des images TEP/TDM avec les images IRM	138
8.3	VALIDATION DU RECALAGE	139
8.3.1	Boucle de consistance en conditions normales	140
8.3.2	Boucle de consistance en conditions extrêmes	140
	CONCLUSION	141
9	ÉTUDE JOINTE : MICROVASCULAIRE ET MÉTABOLIQUE	143
9.1	CONTEXTE	145
9.2	UNIONVOI (ÉTAPE A)	146
9.3	EXTRACTION DES OBSERVATIONS ($rSUV$ OU rk_1 , CBV) (ÉTAPE B)	146
9.4	DENSITÉ DE MÉLANGE DU VOI UNION (ÉTAPE C)	146
9.5	CLASSIFICATION DE L'HISTOGRAMME DE DENSITÉ (ÉTAPE D)	148
9.5.1	Modèles de mélange gaussien	148
9.5.2	Modèles parcimonieux	149
9.5.3	Modèles de mélange spécifiques à la classification	150
9.5.4	Estimation de la classification	151
9.6	CARACTÉRISTIQUES DES CLASSES (ÉTAPE E)	152
9.7	RÉINTÉGRATION DES CLASSES DANS LES IMAGES (ÉTAPES F ET G)	153
9.8	VALIDATION DE LA COHÉRENCE DE LA CLASSIFICATION	154
9.9	ESTIMATION DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES ET DE PERFUSION DANS LES NOUVEAUX VOI (ÉTAPE H)	154
9.10	AIDE À LA GRADUATION TUMORALE	155
	CONCLUSION	155
III	Validation et résultats	157
10	IMAGERIE MÉTABOLIQUE DES TUMEURS CÉRÉBRALES	159
10.1	INTRODUCTION	161

10.2	RECALAGE SPATIO-TEMPOREL DES IMAGES TEP/TDM ^{18}F -DOPA	161
10.3	ANALYSE STATIQUE	163
10.4	ANALYSE DYNAMIQUE	165
10.4.1	Modèle à 3 compartiments 4 paramètres (3C4p)	166
10.4.2	Modèle à 3 compartiments 3 paramètres	166
10.4.3	Modèle à 2 compartiments et 2 paramètres	167
10.4.4	Influence des variations de l'AIF (modèle à 2 compartiments 2 paramètres)	170
10.5	RÉCAPITULATIF DES MÉTHODES STATIQUES ET DYNAMIQUES	175
	CONCLUSION	179
11	IMAGERIE MICROVASCULAIRE DES TUMEURS CÉRÉBRALES	181
11.1	INTRODUCTION	183
11.2	IMAGES DYNAMIQUES (IRMP)	183
11.2.1	Séquence dynamique sans injection (tirage à blanc)	183
11.2.2	Recalage spatio-temporel des images IRMP	184
11.3	RECHERCHE DE L'AIF (CBV ABSOLU)	186
11.4	IMAGES DE VOLUME SANGUIN CÉRÉBRAL	188
11.4.1	VOI tumoraux et référentiels (signaux correspondants)	188
11.4.2	VOI tumoraux et non recouvrement des IRM IV et IRMP	188
11.4.3	VOI tumoraux (difficulté de mise en œuvre)	190
11.4.4	Imagerie tumorale du CBV	191
11.4.5	CBV et caractérisation tumorale	191
12	RECALAGE D'IMAGES CÉRÉBRALES MULTIMODALES	197
12.1	RECALAGE SPATIAL MANUEL DU TEP/TDM, IRM	199
12.1.1	Méthode visuelle TDM/IRMa	199
12.2	RECALAGE SPATIAL AUTOMATIQUE DU TEP/TDM, IRM	201
12.2.1	Recalage automatique du TDM et de l'IRMa	201
12.2.2	Recalage automatique du TEP/TDM ^{18}F -Dopa et de l'IRM	203
12.2.3	Validation du recalage automatique du TEP/TDM et de l'IRM	204
13	ÉTUDE JOINTE : IMAGERIE MICROVASCULAIRE ET MÉTABOLIQUE	207
13.1	INTRODUCTION	209
13.2	EXEMPLE D'IMAGERIE MULTIMODALE	210
13.3	EXEMPLE COMPLET POUR UNE TUMEUR DE BAS GRADE	210
13.4	EXEMPLE COMPLET POUR UNE TUMEUR DE HAUT GRADE	212
13.5	VOI UNION	213
13.5.1	Différence entre le VOI de la TEP/TDM et l'IRMp	213
13.6	HISTOGRAMME DU VOI UNION	215
13.7	CLASSIFICATION DES MIXMODVOI	216
13.7.1	Méthode de classification : mixmod	216
13.8	VALIDATION DE LA CLASSIFICATION	218
13.8.1	Appréciation des neuroradiologues	218
13.8.2	Comparaison des mixmodVOI et manualVOI	219
13.8.3	Analyse individuelle TEP et IRM des mixmodVOI	222
13.8.4	Analyse combinée TEP et IRM des mixmodVOI	224
	CONCLUSION	228
14	DISCUSSION GÉNÉRALE	231
14.1	ETAT DES LIEUX	233
14.2	APPORT DU TRAVAIL	233
14.2.1	Apport scientifique	233
14.2.2	Apport technologique en site clinique	235

14.3 LIMITES DU TRAVAIL	235
14.3.1 Étude pilote de pré-série	235
14.3.2 Étude clinique	236
14.3.3 Modification de l'acquisition dynamique TEP/TDM	236
14.3.4 Estimation de l'incidence de l'activité injectée sur la consommation tumorale	237
14.3.5 Modification du protocole d'estimation de l'AIF	237
14.3.6 Modification de la zone de référence TEP/TDM	237
14.3.7 Modification de la zone de sélection tumorale en TEP/TDM	237
14.3.8 Modification du traceur TEP	238
14.3.9 Ajout de séquences supplémentaires en IRM	238
14.3.10 Modification de la recherche du plateau initial en IRMp	238
CONCLUSION GÉNÉRALE	239
A ANNEXES	243
A.1 CONTRIBUTIONS	245
A.1.1 contributions d'ordre administratif	245
A.1.2 contributions d'ordre technique et scientifique	245
A.2 LOGICIELS EMPLOYÉS	249
A.3 CONSENTEMENT DU PATIENT	250
A.4 FORMULAIRE EXPLICATIF DE L'EXAMEN (POUR LE PATIENT)	251
A.5 PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE ASSOCIÉ À L'ÉTUDE	253
A.5.1 Objet de la recherche	253
A.5.2 État de l'art	253
A.5.3 Intérêt scientifique	255
A.5.4 Intérêt pour le service de santé des armées et/ou la Défense	256
A.5.5 Références bibliographiques	257
A.6 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	259
A.6.1 Introduction	259
A.6.2 Aspects qualitatifs	260
A.6.3 Aspects non cliniques	262
A.6.4 Aspects cliniques	262
A.6.5 Discussion globale, évaluation du rapport bénéfice/risque et recommandations	267
A.7 RÉSOLUTION D'UN MODÈLE COMPARTIMENTAL	268
A.8 MIXMOD : ALGORITHMES	270
A.8.1 Vraisemblance	270
A.8.2 Algorithme EM	270
A.8.3 Algorithme CEM (variante de EM)	271
A.9 DISTRIBUTION RÉELLE ET PRÉDICTION (TOUTES LES TUMEURS)	272
BIBLIOGRAPHIE	273
PUBLICATIONS	285
INDEX	290

LISTE DES FIGURES

1	Plan ► Hiérarchie fonctionnelle et thématique du manuscrit	4
1.1	Encéphale ► Structure de l'encéphale	11
1.2	Encéphale ► Schéma d'un neurone et cellules gliales	12
1.3	Encéphale ► Schéma de la vascularisation cérébrale	13
1.4	Encéphale ► Structures des vaisseaux sanguins	14
1.5	Encéphale ► Schéma simplifié du réseau vasculaire	14
1.6	Encéphale ► Mécanismes d'angiogenèse	15
1.7	Encéphale ► Synthèse majeure de la dopamine (présentation simplifiée)	17
1.8	Encéphale ► Métabolisme de la dopamine (synapse)	18
1.9	Encéphale ► Vaisseaux tumoraux anormaux	20
1.10	Encéphale ► Phases schématiques de la néoangiogenèse	21
1.11	Tumeur ► Microscopie des gliomes	23
2.1	TEP ► Annihilation du positon	31
2.2	TEP ► Blocs de détection, anneau (TEP)	31
2.3	TEP ► Sinogramme	32
2.4	TEP ► Transports et métabolismes de la Carbidopa	36
2.5	TEP ► Circuit schématique que de la ¹⁸ F-Dopa	38
2.6	TEP ► Modèle à 3 compartiments de la fixation de la ¹⁸ F-Dopa	38
2.7	TEP ► Effet de volume partiel	42
2.8	TEP ► Notions de Spill-Out et Spill-In	42
2.9	TEP ► Histogramme de classification des voxels	44
3.1	IRM ► Influence du champ magnétique sur les protons	47
3.2	IRM ► Relaxation longitudinale et transversale	48
3.3	IRM ► Signal de perfusion en pondération T2*	52
3.4	IRM ► Artéfact en séquence pT2* EPI	53
3.5	IRM ► Signal d'IRMP et courbe de concentration	54
3.6	IRM ► Caractéristiques d'une courbe de bolus	55
3.7	IRM ► Recirculation du produit de contraste	56
3.8	IRM ► Déconvolution du signal temporel par l'AIF	58
3.9	IRM ► Localisation optimale de l'AIF en IRMP	59
3.10	IRM ► Effet de volume partiel en IRMP (source Chen, 2005)	60
3.11	IRM ► Effet de volume partiel en IRMP (source Kjolby, 2009)	60
3.12	IRM ► Signal EPI = f (Gadolinium et Tissu)	61
3.13	IRM ► Effet de saturation de l'AIF	61
3.14	IRM ► Courbe relative à la néoangiogenèse (Étape A)	62
3.15	IRM ► Courbe relative à la néoangiogenèse (Étape B)	62
3.16	IRM ► Signal et concentration en gadolinium	63
3.17	IRM ► Courbe relative à la néoangiogenèse (Étape C)	63
3.18	IRM ► Courbe relative à la néoangiogenèse (Étape D)	63
3.19	IRM ► Exemples de signal d'IRM de perfusion	64
3.20	IRM ► Progression de la survie (Dhermain & al.)	65

3.21	IRM ► Grades tumoraux en fonction du <i>rCBV</i> non/corrigé	65
3.22	IRM ► Courbes de R2* corrigées et non corrigées	65
4.1	Recalage ► Diagramme général d'un recalage d'images	70
4.2	Recalage ► Histogrammes 2D (Information mutuelle)	75
4.3	Recalage ► Fonction de coût	79
4.4	Recalage ► Schéma d'un scanner micro-TEP/IRM	82
4.5	Recalage ► Scanner TEP/IRM	82
5.1	Étude ► Représentation graphique des caractéristiques tumorales	91
5.2	Étude ► pat1 - Oligodendrogiome - Gr III	93
5.3	Étude ► pat2 - Glioblastome - Gr IV	93
5.4	Étude ► pat3 - Oligodendrogiome - Gr III	93
5.5	Étude ► pat4 - Astrocytome - Gr III	93
5.6	Étude ► pat5 - Glioblastome - Gr IV	93
5.7	Étude ► pat6 - Oligodendrogiome - Gr III	93
5.8	Étude ► pat7 - Oligodendrogiome - Gr III	93
5.9	Étude ► pat8 - Glioblastome - Gr IV	93
5.10	Étude ► pat9 - Oligoastrocytome Anaplasique - Gr III	94
5.11	Étude ► pat10 - Oligoastrocytome Anaplasique - Gr III	94
5.12	Étude ► pat11 - Oligodendrogiome - Gr IV	94
5.13	Étude ► pat12 - Oligodendrogiome - Gr III	94
5.14	Étude ► pat13 - Glioblastome - Gr IV	94
5.15	Étude ► pat14 - Glioblastome - Gr IV	94
5.16	Étude ► pat15 - Oligodendrogiome - Gr III	94
5.17	Étude ► pat16 - Oligodendrogiome - Gr II	95
5.18	Étude ► pat17 - Oligodendrogiome - Gr II	95
5.19	Étude ► pat18 - Oligodendrogiome - Gr II	95
5.20	Étude ► pat19 - Oligodendrogiome - Gr II	95
5.21	Étude ► pat20 - Oligoastrocytome - Gr II	95
5.22	Étude ► pat21 - Oligodendrogiome - Gr II	95
6.1	TEP ► Injection, Réseau vasculaire et séquences d'acquisitions	101
6.2	TEP ► Schéma temporel des acquisitions TEP et TDM	102
6.3	TEP ► Courbe temps-activité de l'AIF et VOI correspondant	104
6.4	TEP ► VOI tumeur et VOI cervelet	105
6.5	TEP ► Imagerie et VOI _{Dopa} (patient n°14)	106
6.6	TEP ► VOI tumeur, cervelet, putamen et signaux respectifs	107
6.7	TEP ► Imagerie et VOIs d'un astrocytome OMS grade III	108
6.8	TEP ► Analyse statique et découpe temporelle	109
6.9	TEP ► Programmes du Turku-Pet-Center	111
7.1	IRM ► Schéma temporel de l'acquisition IRMP	115
7.2	IRM ► Étapes successives de calcul du <i>rCBV</i>	117
7.3	IRM ► Grille de seuillage du parenchyme cérébral	118
7.4	IRM ► Courbes temporelles du parenchyme cérébral (pré-bolus)	119
7.5	IRM ► Courbes temporelles du parenchyme cérébral (post-bolus)	120
7.6	IRM ► Résultats intermédiaires (méthode de Levenberg-Marquardt)	122
7.7	IRM ► Optimisation de l'intervalle temporel	123
7.8	IRM ► Imagerie, VOI _{CBV} et VOI _{ref} (patient n°14)	125
7.9	IRM ► Imagerie, VOI _{CBV} et VOI _{ref} (patient n°14)	127
7.10	IRM ► Imagerie et VOIs d'un oligodendrogiome OMS grade III	127
7.11	IRM ► Imagerie et VOIs d'un oligodendrogiome OMS grade II	128

8.1	Recalage ► Centre de masse d'une image 2D	132
8.2	Recalage ► Orientation cérébrale	133
8.3	Recalage ► Optimisation du niveau 8	134
8.4	Recalage ► Scanner TEP/TDM GEMINI TF (Philips Healthcare)	137
8.5	Recalage ► Boucle de consistance en conditions normales	140
8.6	Recalage ► Boucle de consistance en conditions extrêmes	141
9.1	Classe ► Schéma des étapes de la classification	146
9.2	Classe ► Imagerie IRM pT1 avec <i>UnionVOI</i> (patient n°14)	147
9.3	Classe ► Histogramme de densité de mélange de <i>UnionVOI</i>	147
9.4	Classe ► Modélisation des densités gaussiennes de $k = 3$ classes.	149
9.5	Classe ► Modélisation des densités gaussiennes par modalités (IRM, TEP) .	150
9.6	Classe ► Représentation individuelle des densités gaussiennes	151
9.7	Classe ► Vecteurs indicateurs des classes	152
9.8	Classe ► Images de probabilité d'appartenance aux classes	152
9.9	Classe ► Pixels sans indicateurs de classe	153
9.10	Classe ► Classification des tumeurs de bas grade	155
10.1	TEP ► Recalage des images dynamiques de TEP/TDM ^{18}F -Dopa	161
10.2	TEP ► Coupes temporelles de TEP/TDM ^{18}F -Dopa	162
10.3	TEP ► Modèle dynamique 3C4p	166
10.4	TEP ► Modèle dynamique 3C3p	166
10.5	TEP ► Modèle dynamique 2C2p	167
10.6	TEP ► Estimation du modèle dynamique 2C2p (pat. n°4, astrocytome) .	169
10.7	TEP ► Suivi d'activité aortique de FDG pendant 56 minutes	170
10.8	TEP ► Reconstruction du signal de l'AIF avec deux modèles	174
10.9	TEP ► Courbes ROC associées aux SUV et k_1	176
10.10	TEP ► Courbes ROC associées aux SUV et k_1	177
11.1	IRM ► Tirage à blanc en IRMp 3T	184
11.2	IRM ► Variation à blanc du signal EPI en pondération T2*	185
11.3	IRM ► Recalage du patient n°19	186
11.4	IRM ► Recalage du patient n°8	186
11.5	IRM ► Effet du passage du bolus sur le recalage	187
11.6	IRM ► Mise en évidence de l'artère cérébrale moyenne en IRMp	188
11.7	IRM ► Signaux temporels tumoral et référence	189
11.8	IRM ► Sélection de coupes 3D pT1 et CBV des tumeurs de haut grade .	191
11.9	IRM ► Sélection de coupes de 3D pT1 et CBV des tumeurs de bas grade	192
11.10	IRM ► Distribution des $r\text{CBV}_{mean}$ et $r\text{CBV}_{max}$ et grades tumoraux	193
11.11	IRM ► Courbes ROC associées aux $r\text{CBV}$	195
12.1	Recalage ► Recalage d'une image TDM sur une image IRMa	201
12.2	Recalage ► Recalage du patient n°11	203
13.1	Union ► Couples de voxels [SUV_{voxels}^{early} , CBV_{voxels}]	209
13.2	Union ► Coupes axiales d'un glioblastome (patient n°2)	210
13.3	Union ► Exemple complet d'une tumeur de BG (patient n°24)	211
13.4	Union ► Exemple complet d'une tumeur de HG (patient n°2)	212
13.5	Union ► Non contribution de l'imagerie CBV au diagnostic	214
13.6	Union ► Histogrammes de densité du l'unionVOI	215
13.7	Union ► Discrétisation des valeurs de $r\text{CBV}_{mean}$ et k_1 pour l'histogramme	216
13.8	Union ► Modèle de mélange à deux gaussiennes	217
13.9	Union ► Modèle de mélange à trois gaussiennes	218

13.10 Union ► ROC SUV_{max}^{total} , $rCBV_{mean}$ et k_1	229
14.1 TEP ► Imagerie cinétique k_1 et k_2 et volume de distribution k_i	234
14.2 TEP ► Imagerie statique SUV_{40min}	235

Liste des tableaux

1.1	Tumeur ► Classification des gliomes selon l'OMS (aperçu)	21
2.1	TEP ► Principaux traceurs de neuro-oncologie	30
3.1	IRM ► Valeurs <i>rCBV</i> de gliome issues de la littérature	57
3.2	IRM ► Survie en fonction des caractères étudiés	64
5.1	Étude ► Caractéristiques générales des patients/tumeurs	91
5.2	Étude ► Caractéristiques individuelles des patients	92
6.1	TEP ► Activité totale injectée, poids	100
6.2	TEP ► Découpe temporelle de l'analyse statique	109
6.3	TEP ► Notation de l'analyse statique (<i>mean</i>)	109
6.4	TEP ► Notation de l'analyse statique (<i>max</i>)	110
7.1	IRM ► Paramètres d'acquisition IRMp	115
8.1	Recalage ► Configurations des variations d'angles de 30 degrés	133
8.2	Recalage ► Configurations des variations d'angles de 15 degrés	135
9.1	Classe ► Notation de la cohérence des VOI par MIXMOD	154
10.1	TEP ► Analyse statique (VOI manuels)	163
10.2	TEP ► Analyse statique (<i>SUV_{mean}</i> et ROI automatiques)	164
10.3	TEP ► Analyse statique (<i>SUV_{max}</i> et ROI automatiques)	165
10.4	TEP ► Analyse dynamique avec 3C4p (tumeurs primitives)	166
10.5	TEP ► Analyse dynamique 2C2p (VOI manuels et groupe)	167
10.6	TEP ► Analyse dynamique 2C2p (ROI automatiques et groupe)	168
10.7	TEP ► Consommation tumorale de l'activité injectée	171
10.8	TEP ► Activité de ¹⁸ F-Dopa en temps tardifs (21 patients corps entier) . .	172
10.9	TEP ► Influence du retour à zéro de l'AIF	173
10.10	TEP ► Classement AUC des index de gradation tumorale	175
10.11	TEP ► Corrélation <i>r</i> et score <i>z</i> entre <i>W_a</i> et <i>W_b</i> des AUC des index	178
11.1	IRM ► Rapport entre le <i>CBV</i> absolu et relatif	188
11.2	IRM ► Notation qualitative de l'augmentation du <i>CBV</i>	190
11.3	IRM ► Analyse individuelle (manual VOI)	192
11.4	IRM ► Analyse générale (VOI manuels)	194
11.5	IRM ► Score <i>z</i> des différences d'AUC des index	194
12.1	Recalage ► Rotation du TEP/TDM sur l'IRM (méthode visuelle)	199
12.2	Recalage ► Rotation du TEP/TDM sur l'IRM (méthode automatique) . .	202
13.1	Union ► Appréciation de la segmentation tumorale	219
13.2	Union ► Volumétrie des <i>mixmodVOI</i> et <i>manualVOI</i>	221

13.3	Union ► Influence de <i>mixmodVOI</i> et <i>manualVOI</i> sur les k_1 et $rCBV_{mean}$	222
13.4	Union ► Résultats des <i>mixmodVOI</i> combinés TEP/IRM	223
13.5	Union ► Matrice de confusion de l'analyse discriminante linéaire	225
13.6	Union ► Analyse discriminante linéaire (solution)	226
13.7	Union ► Analyse ROC	227
13.8	Union ► Score z des différences d'AUC des index	227

NOTATIONS

3-MT	3-methoxytyramine, p. 17 , 18
AADC	décarboxylase d'acides aminés L-aromatiques, p. 17 , 37
ADL	Analyse Discriminante Linéaire, p. 224 , 225 , 226
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, p. 34 , 38
AIC	Akaike Information Criterion, p. 111
AIF	Arterial Input Function, p. 56 , 57 , 59 , 60 , 101 , 102 , 103 , 104 , 170 , 171 , 173 , 174 , 186
AIR	Automated Image Registration, p. 74 , 116 , 161 , 184 , 185
AMM	Autorisation de mise sur le marché, p. 34 , 89 , 99 , 116 , 256 , 259
AUC	Area Under Curve, p. 35 , 54 , 54 , 64 , 110 , 111 , 164 , 175 , 175 , 179 , 195 , 227 , 228
BAT	Bolus Arriving Time, p. 54 , 56 , 56 , 54 , 121 , 122
BG	Bas Grade (tumeur), p. 22 , ...
BHE	Barrière hémato-encéphalique, p. 16 , 16 , 17 , 20 , 38 , 54 , 62 , 65
BSIF	Blood Sample Input Function, p. 40 , 41
CA/AC	Correction d'Atténuation, p. 82
CBF	Cerebral Blood Flow, p. 51 , 58 , 59
CBV	Cerebral Blood Volume, p. 51 , ...
COM	Center Of Mass, p. 132 , 132 , 200
COMT	catechol-O-methyltransferase, p. 17 , 18
DAT	transporteur de la dopamine, p. 36
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine, p. 89
DOF	Degree Of Freedom, p. 133 , 135
DOPAC	acide 3,4-dihydroxyphenylacetic, p. 17 , 18 , 38
EPI	Echo Planar Imaging, p. 49 , 53 , 59 , 115
FDA	fluoro-dopamine, p. 38
FDG	Fluoro Desoxyglucose, p. 29 , 30 , 34 , 37 , 37 , 41
FDOPA	fluoro-dihydroxyphénylalanine, p. 38 , ...
FDOPAC	fluoro-dihydroxyphenylacetique, p. 38
FHVA	fluoro-homovanillique, p. 38
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery, p. 93 , 116
FOV	Field Of View, p. 82 , 102 , 103 , 103 , 115 , 132
FWHM	Full width at half maximum
FWTM	Full width at 10% of half maximum
HG	Haut grade (tumeur), p. 22 , ...
HRRT	High Resolution Research Tomograph, p. 40
HVA	acide homovanillique, p. 17 , 18
ICA	Independant Component Analysis, p. 59
IDAIF / IDIF	Image Derived (Arterial) Input Function, p. 40 , 41
IRM/MRI	Imagerie par Résonance Magnétique, p. 52 , 53
IRMa	IRM "anatomique", p. 71
IRMd	IRM de diffusion, p. 214
IRMf	IRM fonctionnelle, p. 69
IRMp	IRM de perfusion, p. ...
IRMs	IRM de spectroscopie
LAT	L-amino acide transporteur, p. 36
LCS/LCR	Liquide céphalo-spinal / rachidien, p. 24

LMA	Local Mean Analysis, p. 40
MAO	MonoAmine Oxidase, p. 17, 18
MCA	Middle Cerebral Artery, p. 13, 58, 61
MIXMOD	MIXture MODelling, p. 148, 150, 152, 216, 222, 270
MLEM	Maximum Likelihood Expectation Maximisation, p. 32
MNI	Montréal Neurological Institute, p. 70, 200
MoM	Max of Max, p. 105, 168, 169, 170
MTT	Mean Transit Time, p. 51, 54, 56, 59, 118, 122
MVL	Micro Vascular Leakage, p. 64
OMFD	xx-dihydroxyphenylalanine, p. 38
OMS	Organisation Mondiale de la Santé, p. 21, ...
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximisation, p. 33
OSL/LSO	oxyorthosilicate de lutécium, p. 82
PMT	photomultiplicateur, p. 82
PSF	point spread function (réponse impulsionale du système), p. 42
PVC/PVE	Correction du Volume Partiel, p. 41, 172
RAMLA	Row Action Maximum Likelihood Algorithm, p. 33, 102, 103
RC	Recovery Coefficient, p. 42
RCP	Résumé Caractéristiques Produit, p. 29
RF	Radio Fréquence, p. 49, 49, 50
RIU	Ratio Image Uniform, p. 74
RMN	Résonance magnétique nucléaire, p. 47, 49
ROC	Receiver Operating Characteristic, p. 110, 111, 155, 175, 195, 227
ROI	Region Of Interest, p., 105
SCA	Similar Component Analysis, p. 41
SD	Standard Deviation
SERT	transporteur de la sérotonine, p. 36
SNC	Système nerveux central, p. 12, 12, 16
SNR	Signal to Noise Ratio
SPM	Statistical Parametric Mapping, p. 70, 74
SSD	Sum of Squared Intensity Differences, p. 73
SUV	Standard Uptake Value, p. 35, 37, 38, 83, ...
TAC	Courbe temporelle d'activité, p. 41
TDM	TomoDensitoMétrie, p. 29, ...
TE	Time Echo, p. 116
TEMP /SPECT	Tomographie par Emission MonoPhotonique, p. 52, 69
TEP/PET	Tomographie par Emission de Positons 29, ...
TH	Tyrosine hydroxylase, p. 17
TR	Time Repetition, p. 49
TTP	Time To Peak, p. 54, 58, 119
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factors, p. 20
VMAT	transporteur de monoamine, p. 36
VOI	Volume Of Interest, p. 38, 41, 43, 55
WSS	Weighted Least Sum of Square, p. 111, 167, 168

INTRODUCTION

La dernière décennie a marqué l'essor de nouvelles thérapies et une amélioration considérable des performances en neuro-oncologie. Il existe une adaptation constante de traitements, en particulier médicamenteux, avec la mise au point des traitements anti-angiogéniques, mais également des progrès réalisés dans les techniques de radiothérapie et de chirurgie lorsque la localisation de la tumeur le permet.

L'amélioration de la réponse à ces traitements, en constante progression, ne peut se concevoir sans une excellente caractérisation des lésions cérébrales, notamment en terme de grade ou d'évolutivité, notions venant compléter les données classiques de structures anatomiques et macroscopiques. La précision et la rigueur dans la caractérisation de ces tumeurs doivent être présentes tant au stade du diagnostic que lors du suivi médical. Au cours de l'étape diagnostique initiale ou lors d'une éventuelle récidive, les éléments de décision d'opérabilité et de faisabilité d'une biopsie sont des points essentiels dans la prise en charge des patients.

Un pronostic de tumeur de haut grade est gage d'une tumeur agressive d'évolution rapide. Alors qu'une tumeur de bas grade avec une surveillance parfois suffisante pourra faire l'objet d'une survie prolongée.

Dans le cadre des tumeurs gliales de l'adulte et de leur classification en bas grade ou haut grade, il se pose un problème de double caractérisation cellulaire et microvasculaire. De façon intuitive, nous envisageons assez facilement de trouver au sein d'un processus tumoral, une prolifération cellulaire qui détermine ensuite un processus de néoangiogenèse interne destiné à préserver la viabilité tumorale.

Il est indispensable de tester cette hypothèse en vérifiant l'adéquation entre les données tumorales issues d'une approche cellulaire et de celles issues de l'approche microvasculaire.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), comme l'imagerie en général, apporte des informations globales d'ordre morphologique concernant la tumeur, mais également d'ordre micro-vasculaire avec l'état de la barrière hémato-encéphalique, le plus souvent rompue.

L'imagerie paramétrique de la perfusion met en évidence la néoangiogenèse au sein de la lésion, traduite par une zone d'hyperperfusion, et donne alors accès à des modifications microvasculaires précoces ([Lüdemann et al. 2001](#), [Ruminski and Bobek-Billewicz 2004](#)). Cette séquence de perfusion permet d'accéder à une classification des tumeurs selon leur grade, indépendamment du rehaussement de contraste. Dans le cas des tumeurs de bas grade dont nous avons suivi l'évolution, l'apparition d'une plage en hyperperfusion témoignant d'une néoangiogenèse avant même de présenter un rehaussement après injection signe une transformation en tumeur de haut grade avec une réorganisation tissulaire.

Une des limites de l'IRM se trouve dans les cas intermédiaires correspondant à la transition entre tumeurs de bas grade et tumeur de haut grade. En effet, cette hyperperfusion n'est pas toujours facile à mettre en évidence, surtout dans des régions où apparaissent des artefacts inhérents à la technique et dans les zones opérées.

La ^{18}F -Dopa est un traceur radioactif utilisé pour l'évaluation de la fonction neuronale dopaminergique et l'étude du transfert membranaire des acides aminés. Elle est un excellent traceur tumoral dont l'indication d'usage actuelle est la recherche après un premier traitement de récidive tumorale ou de maladie résiduelle. La tomographie par émission de positons (TEP) à la ^{18}F -Dopa présente une meilleure résolution spatiale que d'autres méthodes scintigraphiques plus anciennes comme la tomographie émission monophotonique (TEMP) au Thallium 201, sans commune mesure cependant avec l'IRM.

Cette technique n'est pas validée pour déterminer le grade des tumeurs cérébrales mais possède une AMM pour la discrimination entre récidive et nécrose des tumeurs ou pour le diagnostic des tumeurs primitives ([IASOdopa 2009](#)).

Cependant, des études récentes et prometteuses ont montré des caractéristiques dynamiques de la fixation permettant de différencier bas et haut grades ([Schiepers et al. 2007](#), [Chen et al. 2006](#), [Fueger et al. 2010](#)). D'autres ont montré que la fusion des données métaboliques TEP à la ^{18}F -Dopa avec des données anatomiques IRM peut permettre d'identifier une tumeur de bas grade non rehaussée après injection et dont l'oedème gène le diagnostic en pondération T2 en IRM ([Ledezma et al. 2009](#)).

Il est essentiel de pouvoir établir le grade d'une tumeur cérébrale primitive car de là découle le choix des modalités de traitement et le pronostic. Dans le cadre des tumeurs gliales de l'adulte et de leur classification en bas grade ou haut grade, il est intéressant d'étudier l'apport conjoint de l'imagerie métabolique et microvasculaire au problème de la détermination du grade. Il paraît concevable de trouver une corrélation entre la prolifération cellulaire pathologique au sein d'un processus tumoral anatomique, et la microvascularisation produite par la néoangiogenèse.

En gardant en mémoire que l'intérêt de la ^{18}F -Dopa réside dans sa possibilité de franchir la barrière hémato-encéphalique ([Ledezma et al. 2009](#)) et qu'à l'inverse, le produit de contraste au Gadolinium ne la franchit pas (sauf en cas de fenestration), la ^{18}F -Dopa constitue donc une molécule avantageuse dans l'étude des tumeurs de bas grade.

Nous constatons en pratique quotidienne que les régions tumorales se rehaussant en IRM ne se recouvrent pas totalement avec les régions de néoangiogenèse, mises en évidence par la perfusion, et ne correspondent pas non plus forcément à la région d'oedème péri-lésionnel. La disponibilité de la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa amène naturellement à étudier la correspondance des données qu'elle fournit avec celles des différentes séquences d'IRM.

Une caractérisation tumorale dans son ensemble commence donc par la décorrélation des informations microvasculaires et métaboliques contenues dans la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa rendue possible grâce à l'étude de l'IRM. Ainsi, en croisant et en associant les données de la TEP/TDM et de l'IRM, nous espérons obtenir des critères de classification au niveau du voxel afin de discriminer les différentes classes tissulaires comprenant une tumeur cérébrale et son environnement.

Nous proposons pour commencer ce manuscrit de reprendre les bases anatomiques, physiologiques et métaboliques du parenchyme cérébral. Nous évoquons ainsi les différents types cellulaires et tissulaires et la circulation sanguine cérébrale. Nous définissons ensuite les gliomes et leurs processus d'extension.

Avant d'extraire des régions tumorales les informations de volumes sanguin cérébral (IRM) d'une part et métaboliques (TEP/TDM) d'autre part, une étape de recalage combinant les deux modalités permet de répondre aux besoins d'un référentiel commun. Nous choisissons un volume 3D d'IRM comme référentiel, et argumenterons son choix dans le développement de cette étude.

Le recouvrement des régions de sélection TEP et IRM obtenues, comme nous l'avons mis en évidence ci-dessus n'est pas total. Nous allons exploiter ces différences en réunissant les régions provenant de modalité différente pour réduire au mieux certains biais inhérents à cette méthode de sélection.

Après cette réunification nous employons un système de classification basé sur des algorithmes de maximisation de la vraisemblance pour caractériser notre région réunifiée suivant l'information bimodale qu'elle contient. Cette classification va, de plus, nous permettre de déterminer un ré-agencement de la localisation des zones fonctionnelles de la tumeur sans référence directe à leur localisation mono-modale mais en fonction de la combinaison physiologique des deux informations IRM et TEP à la fois.

L'extraction des valeurs de volume sanguin cérébral et de transfert métabolique de la ¹⁸F-Dopa à partir des nouvelles zones de ré-agencement, nous permet alors d'envisager une méthode de détermination du grade tumoral de la tumeur sélectionnée. Nous utilisons dans ce but des méthodes statistiques de discrimination bi-variables pour déterminer la classe tumorale et validons ce résultat par la caractérisation tumorale histologique : l'anatomopathologie après biopsie ou exérèse de la tumeur (*gold standard* à notre niveau).

L'extraction des valeurs TEP et IRM est aussi effectuée de manière mono-modale avec leurs régions correspondantes. Ces nouvelles extractions permettent de pouvoir argumenter l'apport de l'étude jointe face à l'une ou l'autre des modalités.

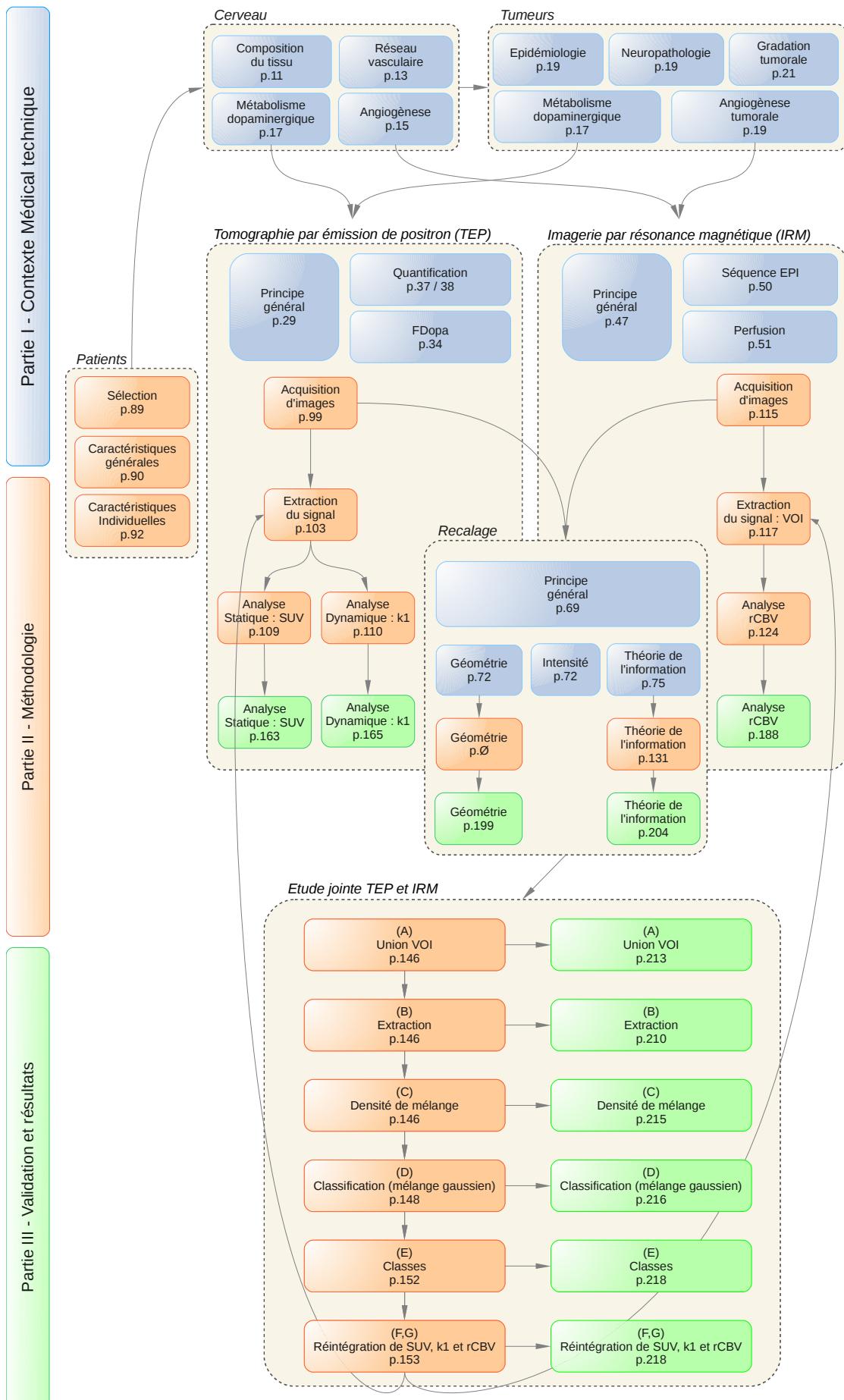


FIG. 1 – Hiérarchie fonctionnelle et thématique du manuscrit

PLAN DU MANUSCRIT

La première partie expose le contexte médical et technique de l'étude.

Nous reprenons l'ensemble des données physiopathologiques sur lesquelles s'appuie cette étude, à savoir, le parenchyme cérébral et son réseau vasculaire. Nous évoquons ensuite l'angiogenèse native et l'angiogenèse tumorale afin de comprendre le principe de l'IRM de perfusion. Le métabolisme dopaminergique neuronale est décrit afin de comprendre les mécanismes de transport mis en évidence par la technique du TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa. Enfin, pour terminer cette partie médicale, nous définissons succinctement les tumeurs gliales et leur gradation.

Nous présentons ensuite l'ensemble des données techniques exploitées dans cette étude. A savoir, la technique d'IRM de perfusion et son principe de fonctionnement, ainsi que la technique du TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa.

Le dernier chapitre de cette partie portera sur la fusion de ces deux modalités et principalement les recalages d'images employés par la communauté scientifique pour mettre en commun ces deux types d'images.

La deuxième partie présente en détail l'étude et les méthodes employées.

Nous commençons par définir les données de l'étude (patients, histologie des tumeurs), puis par l'extraction du signal (et son analyse) en TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa et en IRM de perfusion.

Ensuite, nous détaillons la méthode de recalage choisie pour cette étude et l'implémentation faite sur ces deux populations d'images dans un chapitre intitulé "recalage d'images cérébrales". Pour finir cette deuxième partie, nous étudions dans un chapitre particulier la méthode employée permettant de réaliser une étude jointe des deux modalités.

La troisième partie présente les résultats et la discussion.

Les résultats obtenus sont détaillés en séparant les modalités tout d'abord, puis en les fusionnant. Ainsi la première section sera dévolue aux résultats de l'IRM de perfusion, la seconde à ceux de la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa. Suivent les résultats du recalage des deux modalités, puis le détail des étapes de l'étude des modalités jointes.

Ce plan est repris schématiquement dans la figure 1 ci-contre.

Première partie

Contexte médical et technique

1

L'encéphale et les tumeurs intracrâniennes

1.1	CONTEXTE	11
1.2	STRUCTURE DU TISSU CÉRÉBRAL	11
1.3	COMPOSITION DU TISSU CÉRÉBRAL	11
1.3.1	Neurones	12
1.3.2	Névrogolie	12
1.4	LE RÉSEAU VASCULAIRE CÉRÉBRAL	13
1.4.1	Les vaisseaux sanguins	13
1.4.2	Les micro-vaisseaux sanguins	14
1.4.3	Le volume sanguin et la notion d'hématocrite	15
1.5	L'ANGIOGENÈSE	15
1.6	LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE	16
1.6.1	Définition et histologie	16
1.6.2	Caractéristiques physiologiques	16
1.7	LE MÉTABOLISME DE LA DOPAMINE	17
1.7.1	Dopamine	17
1.7.2	Neurone dopaminergique	17
1.8	LES TUMEURS INTRACRÂNIENNES	18
1.8.1	Épidémiologie	19
1.8.2	Neuropathologie	19
1.8.3	L'angiogenèse tumorale	19
1.8.4	Classification et gradation des gliomes	21
1.8.4.1	Gliomes de bas grade (classification de l'OMS)	23
1.8.4.2	Gliomes de haut grade (classification de l'OMS)	24
CONCLUSION		24

1.1 CONTEXTE

Les tumeurs gliales primitives prennent naissance dans le tissu cérébral ; plus particulièrement dans les cellules de soutien (la glie).

La tumeur a besoin de ses propres apports en nutriments (glucose, O₂, acides aminés,...) en permanente augmentation afin d'assouvir son métabolisme croissant. La demande arrive à son apogée lors de la création de son propre réseau d'apports : les néovaisseaux.

Nous allons commencer par décrire la composition cérébrale normale et son réseau vasculaire natif, puis la procédure de néoangiogenèse se développant au sein de la tumeur. Nous terminerons ce chapitre par l'étude d'un métabolisme particulier : celui de la dopamine.

1.2 STRUCTURE DU TISSU CÉRÉBRAL

L'encéphale représente les parties du système nerveux central logées dans la boîte crânienne.

Il est constitué (fig. 1.1) :

- du cerveau situé au-dessus du cervelet et du tronc cérébral ;
- du tronc cérébral prolongé par la moelle épinière située à l'intérieur de la colonne vertébrale et qui est lui-même constitué de haut en bas du mésencéphale, de la protubérance ou pont et du bulbe ou moelle allongée ;
- du cervelet (fig. 1.1-d), situé sous le cerveau (fig. 1.1-a,b,c,e) et en arrière du tronc cérébral (fig. 1.1-f) et du crâne qui est recouvert par la partie de la boîte crânienne appelée l'occiput et par la tente du cervelet (fig. 1.1-g), qui sépare le cerveau des hémisphères cérébraux situés immédiatement au-dessus de lui.

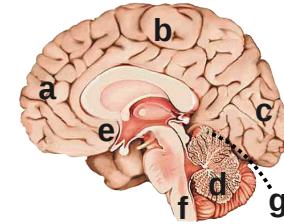


FIG. 1.1 – Structure de l'encéphale (coupe médiane). a — lobe frontal. b — lobe pariétal. c — lobe occipital. d — cervelet. e — lobe temporal (fausse représentation). f — tronc cérébral. g — tente du cervelet. (source : Les mystères du cerveau www.dinosoria.com/cerveau.htm)

Le cerveau comprend le diencéphale avec :

- le thalamus qui joue un rôle dans la réception et d'analyse des informations avant de les transmettre à la périphérie du cerveau : le cortex cérébral ;
- l'hypothalamus qui joue un rôle dans la sécrétion des hormones et de régulation du système nerveux végétatif, il est relié à l'hypophyse par la tige pituitaire ;
- l'hypophyse, glande endocrine qui en régule d'autres de l'organisme.

1.3 COMPOSITION DU TISSU CÉRÉBRAL

Le tissu cérébral est constitué de deux éléments essentiels : les neurones (fig. 1.2-d) qui sont les cellules nerveuses proprement dites avec leurs prolongements afférents et efférents et la névroglie qui est le tissu de soutien constituant le squelette du système nerveux central (fig. 1.2-a,b,c).

Le tissu cérébral possède une densité tissulaire de valeur ρ (*brain parenchyma attenuation, ou density of brain tissue, Rempp et al. (1994), Axel (1980)*) :

$$\rho = 1,04 \text{ g/cm}^3 \quad (1.1)$$

1.3.1 Neurones

Un neurone est composé d'un corps appelé péricaryon ou corps cellulaire ou encore soma, et de deux types de prolongements : l'axone, unique, qui conduit le potentiel d'action de manière centrifuge, et les dendrites qui sont en moyenne 7 000 par neurone (source [wikipedia](#)).

L'axone. L'axone (ou fibre nerveuse) possède un cône d'émergence qui participe à la genèse du potentiel d'action. Il décrit un trajet plus ou moins long avant de se terminer en se ramifiant en arborisation terminale. Certains axones sont recouverts d'une gaine de myéline formée par des cellules gliales, les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique, et les oligodendrocytes dans le système nerveux central (SNC). On estime qu'environ un axone sur trois est recouvert de myéline (le recouvrement est discontinu et séparé par les nœuds de Ranvier) (source [wikipedia](#)).

Les dendrites. Les dendrites sont nombreuses, courtes et très ramifiées dès leur origine. Elles sont parfois recouvertes d'épines dendritiques. Contrairement à l'axone, elles ne contiennent pas de microvésicules permettant la transmission de l'information à l'extérieur du neurone. La dendrite conduit l'influx nerveux, induit à son extrémité, jusqu'au pérycaryon : c'est un prolongement afférent (source [wikipedia](#)).

1.3.2 Névrogliie

Les cellules gliales nerveuses (névrogliie) (fig. 1.2) participent à la neurotransmission ([Allen and Barres 2009](#)) et jouent un rôle de soutien qui contribue à la définition des contacts synaptiques et au maintien des capacités de transmission des signaux des neurones.

On trouve dans l'encéphale divers types de cellules gliales :

-**des astrocytes** : (fig. 1.2-c) ; ils ont pour fonctions :

- le maintien de l'homéostasie cellulaire, la régulation des concentrations extracellulaires en K+ et en glutamate et la régulation du pH ;
- le maintien de l'intégrité de la barrière hématoencéphalique ;
- la modulation des synapses excitatrices et inhibitrices ;
- la protection des neurones (apport énergétique, régénération des axones) ;

-**des oligodendrocytes** : ils ont pour fonction la formation de la gaine de myéline (fig. 1.2-a).

-**de la microglie** : (fig. 1.2-b). Elle est constituée de cellules le plus souvent immobiles mais ayant la capacité de se mobiliser pour permettre ainsi une activité de phagocytose observée au cours de certaines maladies du SNC (réponse inflammatoire).

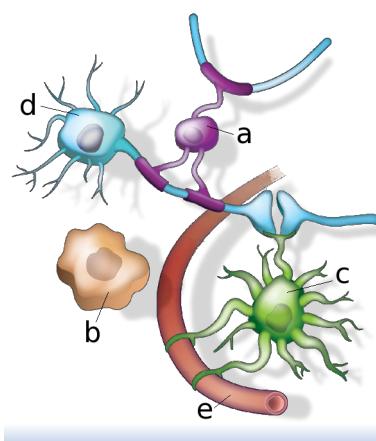


FIG. 1.2 – Schéma d'un neurone et cellules gliales.

a — oligodendrocyte.

b — cellule de la microglie.

c — astrocyte.

d — neurone.

e — vaisseau sanguin.

(source [Allen and Barres \(2009\)](#)).

Le nombre total de cellules gliales est environ trois fois supérieur à celui des neurones. Les cellules gliales sont plus petites que les neurones et ne possèdent ni axone ni dendrite. Parmi les rôles bien définis de la glie, on compte notamment la modulation de la vitesse de propagation des impulsions nerveuses et le contrôle de l'absorption des neuromodulateurs (source Atlas du cerveau : fr.brainexplorer.org).

1.4 LE RÉSEAU VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Un réseau complexe de vaisseaux sanguins irrigue toutes les cellules de l'organisme notamment en ce qui concerne le parenchyme cérébral (fig. 1.3). Sa structure est décrite dans le 1^{er} paragraphe de cette partie.

Ce réseau vasculaire est formé par deux mécanismes physiologiques : la vasculogenèse et l'angiogenèse.

La vasculogenèse consiste en la formation du réseau vasculaire primitif dans l'embryon, à partir de cellules hémangioblastiques. La vasculogenèse sort du contexte de cette étude et n'est pas développée.

L'angiogenèse (revue en paragraphe 1.5) consiste en la formation de néovaisseaux, à partir des vaisseaux préexistants. C'est un mécanisme physiologique qui correspond à l'extension du réseau vasculaire. Ce réseau vasculaire peut être impliqué dans de nombreuses pathologies, et notamment dans la croissance tumorale. En effet, l'angiogenèse tumorale (3^e paragraphe du chapitre) a un rôle prépondérant dans le développement des tumeurs qui possèdent un réseau désordonné de vaisseaux sanguins anormaux.

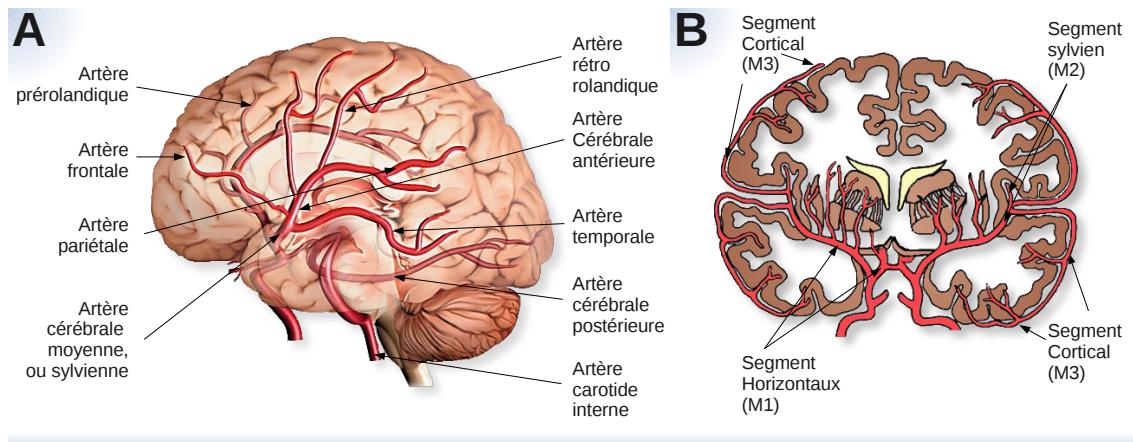


FIG. 1.3 – Schéma de la vascularisation cérébrale. A — Coupe sagittale et principales artères (source : [La Rousse](#)). B — Représentation de l'artère cérébrale moyenne et ses segments sur une coupe coronale (source : S. Verlhac, F. Bernaudin. [drepanosite free.fr](#)).

1.4.1 Les vaisseaux sanguins

Le réseau vasculaire est composé de trois types de vaisseaux sanguins : les artères, les veines et les capillaires ([Cleaver and Melton 2003](#), [Jain 2003](#)). Les artérioles et veinules sont constituées d'une monocouche de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses plus ou moins éparses, implantées dans la lame basale des cellules endothéliales (fig. 1.4-B). Les capillaires sont constitués d'une monocouche de cellules endothéliales avec des cellules péricytées éparses.

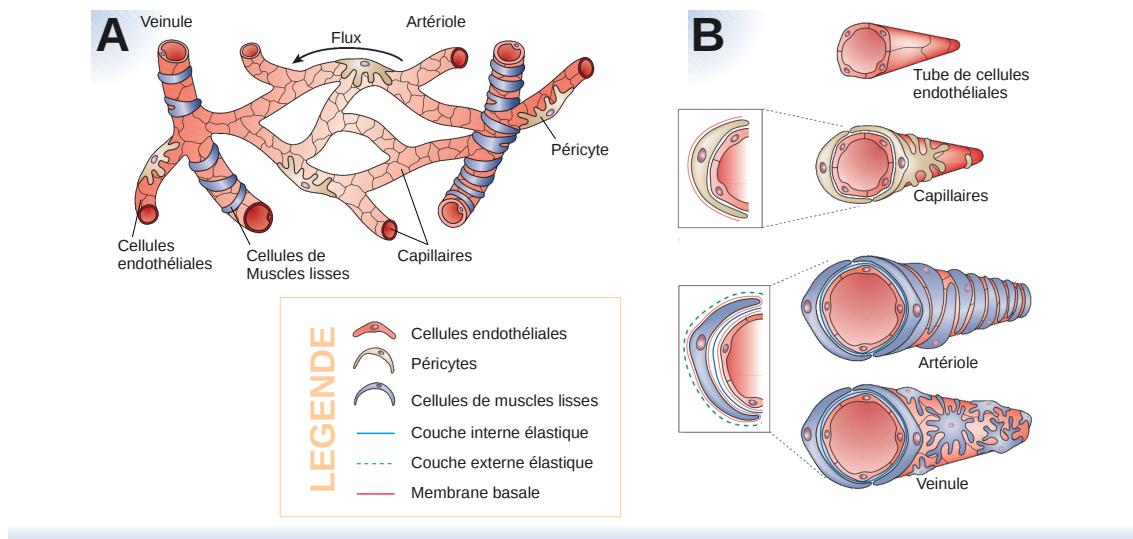


FIG. 1.4 – Structures des vaisseaux sanguins. A — d'après Cleaver and Melton (2003). B — d'après Jain (2003).

La vascularisation de l'organisme est assurée par un réseau complexe d'artéries et de veines (fig. 1.4-A), ramifications des artères et des veines (fig. 1.5).

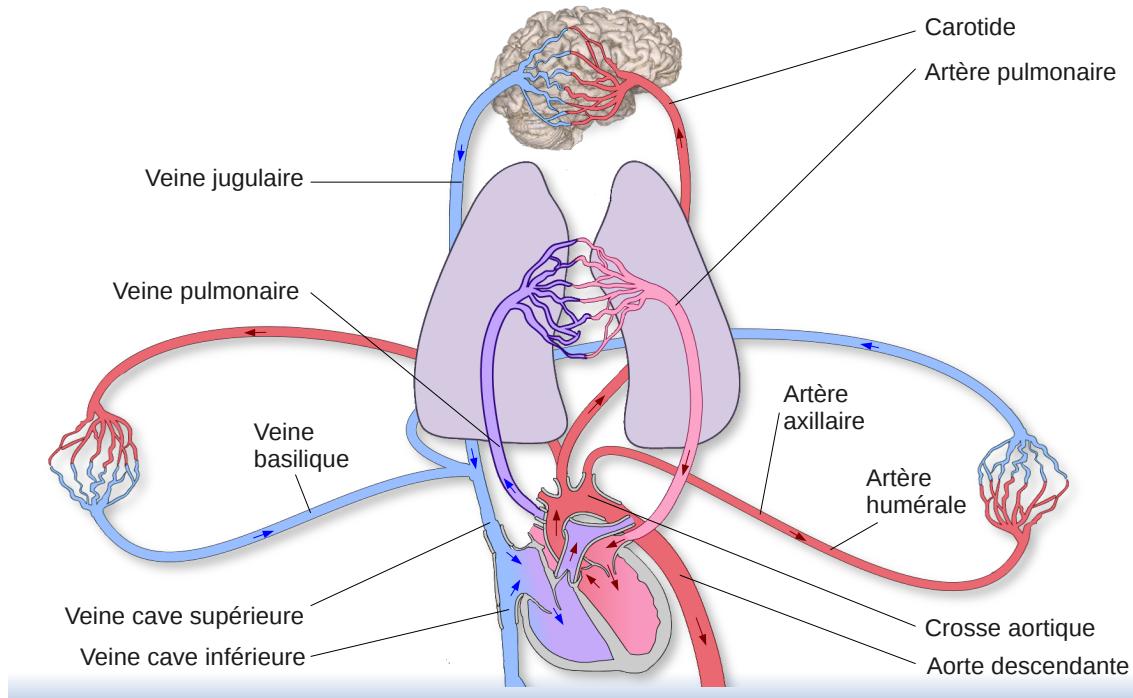


FIG. 1.5 – Schéma simplifié du réseau vasculaire.

1.4.2 Les micro-vaisseaux sanguins

Les micro-vaisseaux sanguins ou capillaires, qui font le lien entre les artéries et les veines, forment un réseau complexe au sein duquel se font les échanges sanguins avec le tissu environnant. Ils représentent la part la plus importante des vaisseaux sanguins. Ils sont essentiellement constitués d'une monocouche de cellules endothéliales (fig. 1.4-A et B). Lors de leur ramification en capillaires, les cellules de muscle lisse des artéries et veines sont remplacées par les péricytes qui ont la même origine ontogénique. Ces cel-

lules partagent des caractéristiques phénotypiques communes avec les cellules du muscle lisse, mais diffèrent essentiellement par leur forme étoilée.

1.4.3 Le volume sanguin et la notion d'hématocrite

Lors de calculs de volume sanguin à partir de traceurs exogènes, nous devons exclure le volume occupé par les cellules (hématies, leucocytes). Nous appelons *hématocrite* le pourcentage relatif du volume des cellules circulant dans le sang par rapport au volume total du sang. Le taux d'hématocrites moyen utilisé chez l'homme est de $H_{gros\ vx} = 45\%$ pour les gros vaisseaux et de $H_{petits\ vx} = 25\%$ dans les petits vaisseaux (capillaires). La fraction restante $k_{hematocrites}$ (éq. 1.2) indique le volume sanguin dans lequel se répartit ce type de traceur (Rempp et al. 1994).

$$k_{hematocrites} = \frac{1 - H_{gros\ vx}}{1 - H_{petits\ vx}} = 73,33\% \quad (1.2)$$

1.5 L'ANGIOGENÈSE

L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux à partir du réseau préexistant. Les cellules endothéliales différencieront et s'associeront pour former de nouveaux vaisseaux. Il existe plusieurs mécanismes d'angiogenèse. Seul deux types de mécanismes sont cités ici : l'intussusception et le bourgeonnement (Pettersson et al. 2000).

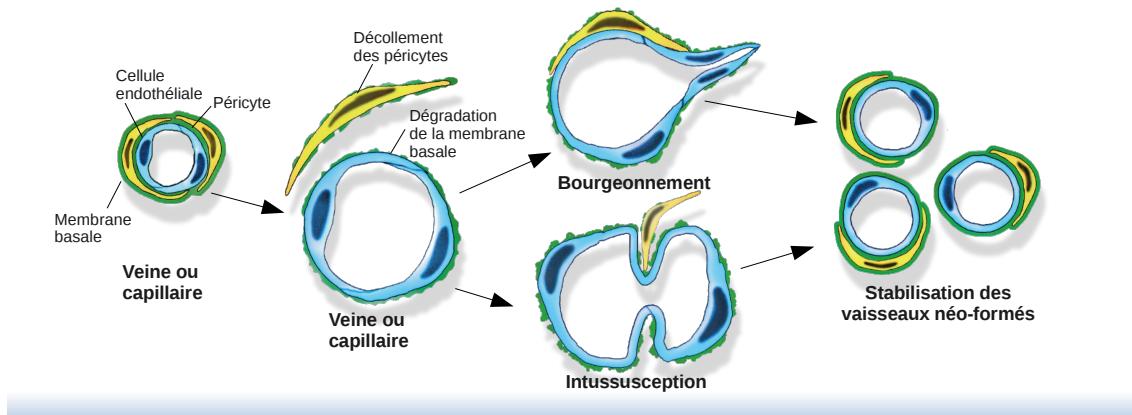


FIG. 1.6 – Mécanismes d'angiogenèse. Schéma élaboré à partir de Pettersson et al. (2000)

Intussusception. Lors de l'angiogenèse par intussusception, les cellules endothéliales forment la lumière du vaisseau en s'invaginant à l'intérieur de ce dernier puis établissent une cloison divisant la lumière préexistante (fig. 1.6–parcours du bas).

Bourgeonnement. L'angiogenèse par bourgeonnement est composée d'une étape de déstabilisation du vaisseau préexistant, puis de la morphogenèse du néovaisseau et enfin de la stabilisation des structures vasculaires nouvellement formées (fig. 1.6–parcours du haut).

Chez l'adulte, la plupart des cellules endothéliales sont quiescentes : seulement une cellule sur 10 000 est dans un cycle de division (Engerman et al. 1967). L'angiogenèse est alors restreinte à quelques situations physiologiques particulières telles que la cicatrisation, le cycle ovarien chez la femme ou pendant la formation du placenta au cours de la grossesse (Ferrara 2004).

Cependant, les cellules endothéliales conservent une importante capacité proliférative en réponse à des stimuli physiologiques tels que l'hypoxie pour les vaisseaux sanguins ou l'inflammation pour les vaisseaux lymphatiques. La croissance et la régression du réseau vasculaire sont extrêmement régulées et un dysfonctionnement dans le contrôle de la quiescence des capillaires sanguins contribue au développement, ou agrave, de nombreuses maladies (psoriasis, arthrite, cécité, ischémie, ostéoporose, obésité, cancer, etc.) (Carmeliet 2003).

L'angiogenèse a un rôle prépondérant dans la néovascularisation des tumeurs. Dans ce contexte pathologique, elle porte le nom d'angiogenèse tumorale (cf. paragraphe 1.8.3 Angiogenèse Tumorale, p. 19).

1.6 LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE

1.6.1 Définition et histologie

La barrière hémato-encéphalique (BHE) constituée d'une monocouche de cellules endothéliales sépare les vaisseaux sanguins de l'espace extracellulaire du tissu nerveux. Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux diffèrent de celles du reste de l'organisme : elles sont liées par des jonctions serrées ayant une résistance très élevée qui empêche la diffusion des molécules, même de petites tailles. Ces capillaires reposent sur une lame basale continue, contenant des péryctes et sont en contact étroit avec les astrocytes dont le rôle est déterminant pour induire les caractéristiques de la BHE (Pham and Gimenez 2001).

1.6.2 Caractéristiques physiologiques

La barrière métabolique. Afin de protéger le Système Nerveux Central (SNC) de substances toxiques lipophiles qui pourraient traverser les membranes des cellules, les cellules endothéliales des capillaires cérébraux contiennent un équipement enzymatique capable de métaboliser ces toxiques et de les transformer soit en composés polaires incapables de franchir la membrane abluminale et donc de pénétrer dans le cerveau, soit en composés adaptés au métabolisme cérébral.

La protection du tissu cérébral. La BHE joue un rôle fondamental dans l'homéostasie du liquide interstitiel dans lequel baignent les neurones en isolant le cerveau du reste de l'organisme. Elle régule ainsi les échanges entre le sang et le cerveau. Du fait de ses particularités anatomiques (jonctions serrées, rareté des vésicules de pinocytose, absence de fenestration), elle limite les phénomènes de diffusion non spécifiques à travers l'endothélium cérébral.

BHE à l'encontre des médicaments. Seul environ 2% des médicaments conçus pour traiter les affections du cerveau en laboratoire traversent cette barrière. De ce fait, plus de 98% des molécules ayant un potentiel thérapeutique sont ainsi inopérantes. Cette proportion augmente encore plus avec les nouveaux médicaments issus des biotechnologies qui sont souvent des molécules plus grosses (Calon 2006).

L'apport de nutriments. La BHE possède également un rôle de transport des nutriments. En effet, pour fonctionner, le cerveau a besoin de molécules qu'il ne synthétise pas. Celles-ci, apportées par la circulation sanguine, doivent obligatoirement traverser les cellules endothéliales. Plusieurs mécanismes de transport interviennent alors : la diffusion simple, la diffusion facilitée, le transport actif et le transport vésiculaire.

Certaines molécules franchissent la BHE grâce à des systèmes de transport ; c'est le cas du glucose (substrat énergétique : D-glucose) et des acides aminés (précurseurs de neurotransmetteurs) pour lesquels il existe des transporteurs différents selon que l'acide aminé est neutre ou basique ou stéréospécifique L-R.

La pénétration d'un acide aminé donné dépend de sa concentration plasmatique par rapport à celle des autres acides aminés du même groupe. Cette situation a des conséquences sur la synthèse de diverses molécules comme les neurotransmetteurs. Ainsi, par exemple, l'augmentation de l'apport alimentaire en tryptophane facilite la synthèse de sérotonine dont il est précurseur.

1.7 LE MÉTABOLISME DE LA DOPAMINE

1.7.1 Dopamine

La dopamine, comme les autres neurotransmetteurs catécholaminergiques, est synthétisée à partir d'acide aminé précurseur, la tyrosine, récupérée dans les cellules dopaminergiques à travers la BHE par un transporteur spécialisé. La première étape dans la synthèse des catécholamines est l'hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA, par la L-tyrosine-hydroxylase, qui est également l'enzyme limitante dans la chaîne de synthèse (fig. 1.7). z

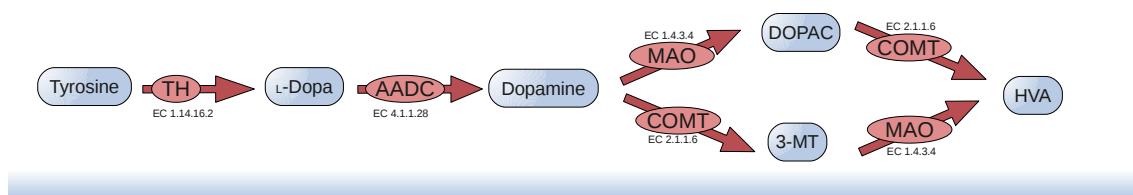


FIG. 1.7 – Synthèse majeure de la dopamine (présentation simplifiée). **COMT** — catechol-O-methyltransferase. **TH** — Tyrosine hydroxylase. **AADC** — décarboxylase d'acide aminé L-aromatiques. **MAO** — monoamine oxidase. **3-MT** — 3-methoxytyramine. **HVA** — acide homovanillique. **DOPAC** — acide 3,4-dihydroxyphenylacétique. (source Honkanen (1999))

Cette voie de biosynthèse est réalisée par exemple dans les boutons dendritiques des neurones de la voie nigrostriatale.

1.7.2 Neurone dopaminergique

Dans le cytoplasme des neurones dopaminergiques, la dopa-décarboxylase transforme la L-DOPA en dopamine, qui est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques (protection contre les décarboxylases) (fig. 1.8). Le taux de synthèse de la dopamine est dépendant de l'activité de la tyrosine hydroxylase, une enzyme elle-même sous contrôle de nombreux mécanismes. Le principal facteur de régulation à court terme est l'inhibition de la dopamine, déterminée par le taux d'activité du neurone et de ses récepteurs situés dans les terminaisons nerveuses. Le produit final des neurones dopaminergiques, la dopamine, diminue l'affinité de l'enzyme ptéridine, co-facteur de la tyrosine hydroxylase, ce qui entraîne une diminution de l'activité enzymatique. Tous les mécanismes mentionnés ci-dessus, ainsi que de nombreux autres facteurs, régulent l'état de phosphorylation de la tyrosine hydroxylase, qui est le facteur majeur dans le contrôle de l'activité neuronale.

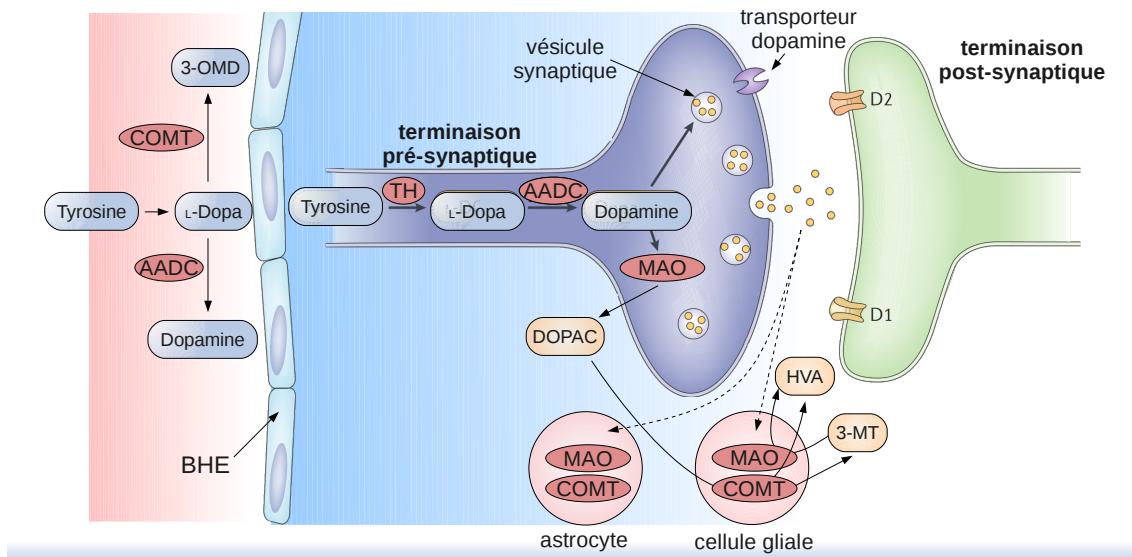


FIG. 1.8 – Métabolisme de la dopamine dans les terminaisons neuronales dopaminergiques et dans la synapse. MAO — monoamine oxydase. 3-MT — 3-methoxytyramine. HVA — acide homovanillique. DOPAC — acide 3,4-dihydroxyphénylacétique. DA — Dopamine. 3-OMD — 3-ortho-methyldopa. D1, D2 — Récepteurs de la dopamine. (source Honkanen (1999), Youdim *et al.* (2006))

Dans les neurones dopaminergiques, la dopamine est principalement métabolisée par deux réactions successives. Tout d'abord, la monoamine oxydase (MAO) transforme la dopamine en un aldéhyde correspondant qui peut alors servir de substrat pour l'aldéhyde déshydrogénase pour produire l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC). Le DOPAC diffuse ensuite dans les cellules et peut être conjugué à des glucuronides ou transformé en acide homovanillique (HVA) par la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT).

Une partie de la MAO est située à l'extérieur des neurones dopaminergiques (dans les cellules gliales), tandis que la COMT se trouve seulement à l'extérieur des neurones dopaminergiques. Une fraction de la dopamine libérée, dont la quantité varie selon les différentes zones du cerveau est d'abord O-méthylée par la COMT en 3-méthoxytyramine (3-MT) et ensuite oxydée par la MAO pour former la HVA .

1.8 LES TUMEURS INTRACRÂNIENNES

Nous introduisons les tumeurs intracrâniennes selon leurs critères épidémiologiques, puis neuropathologiques. Ensuite, nous définissons la malignité de ces tumeurs et leur classement actuel.

Commençons par deux définitions :

Tumeur — Processus pathologique où la prolifération exagérée des cellules aboutit à une surproduction tissulaire qui persiste et a tendance à s'accroître (source Larousse).

Gliomes — Variété de tumeur du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) développée aux dépends des cellules gliales (cellules assurant la protection et la nutrition des cellules nerveuses). (source Larousse).

En fonction de leur localisation au niveau du système nerveux (fig. 1.1, p.11), on distingue :

- les tumeurs sus-tentorielles, situées au dessus de la tente du cervelet : frontales, pariétales, occipitales, temporales, mésencéphale, noyaux gris ;
- les tumeurs de la fosse postérieure, située en dessous de la tente du cervelet : tronc cérébral, cervelet ;
- les tumeurs de la moelle épinière ;
- les tumeurs des nerfs périphériques.

1.8.1 Épidémiologie

On oppose les tumeurs issues primitivement du tissu nerveux cérébral aux tumeurs secondaires par métastase d'une tumeur primitive distante.

Tumeurs primitives. L'incidence des tumeurs intracrâniennes primitives de l'adulte est d'environ 10 / 100 000 habitants par an. Les tumeurs cérébrales malignes représentent 1 à 2% de l'ensemble des cancers (chiffres de 2008). Les tumeurs primitives intracrâniennes sont pour 50% des tumeurs gliales issues de cellules gliales ([Daly-Schweitzer 2008](#)).

Métastases. Les métastases cérébrales des cancers compliquent environ 25% des cancers (cancers systémiques, mélanome, choriocarcinome, cancer du sein, cancer du poumon), un tiers restent asymptomatiques. Leur incidence est variable selon les études (3 à 8/100 000 habitants/an) ([Daly-Schweitzer 2008](#)).

1.8.2 Neuropathologie

Tumeurs primitives. Le diagnostic d'une tumeur cérébrale primitive repose sur l'analyse histologique d'un fragment tumoral obtenu par biopsie chirurgicale stéréotaxique ou lors d'un geste d'exérèse.

Métastases. Les métastases cérébrales ne font pas nécessairement l'objet d'une biopsie, notamment si le cancer systémique est connu et *a fortiori* s'il existe d'autres sites métastatiques. En l'absence de tumeur primitive connue, un examen histologique devient nécessaire.

Le diagnostic neuropathologique revêt une importance décisive quant au pronostic et au traitement. La gradation histopathologique des gliomes se base essentiellement sur des caractéristiques microscopiques conventionnelles. Les techniques complémentaires, surtout les anticorps contre les antigènes marqueurs de prolifération (par exemple contre l'antigène Ki67), peuvent venir appuyer cette gradation, mais ils ne sont pour l'heure pas utilisables comme seul instrument de gradation.

1.8.3 L'angiogenèse tumorale

Parmi les maladies associées à une modification du réseau vasculaire, les tumeurs cérébrales font partie de celles dont la prévalence est des plus importantes.

Une tumeur solide ne peut croître au delà de quelques mm³ sans pourvoir à son approvisionnement en oxygène et nutriments. Elle est alors capable de sécréter des facteurs pro-angiogéniques qui induisent sa propre vascularisation et permettent ainsi son développement et sa dissémination ([Folkman and Hanahan 1991](#), [Holash et al. 1999](#)).

Par ailleurs, les vaisseaux tumoraux sont structurellement et fonctionnellement anormaux ([Carmeliet and Jain 2000](#)). Contrairement aux vaisseaux normaux, la vascularisation tumorale est très désorganisée. Les vaisseaux tumoraux sont dilatés, tortueux et souvent hémorragiques. Ils présentent un diamètre irrégulier, des branchements et dérivations excessifs (fig. 1.9).

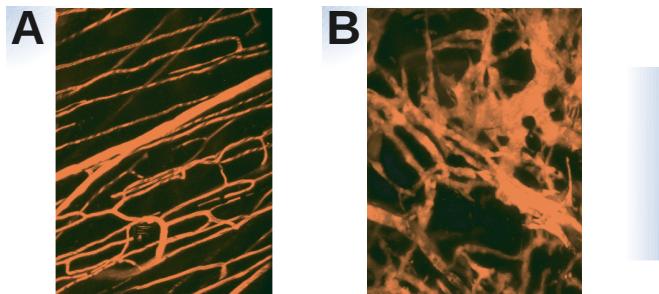


FIG. 1.9 – Vaisseaux tumoraux anormaux.
D'après [Jain \(2003\)](#). Images obtenues au microscope bi-photonique. **A** — Capillaires normaux de souris issus de peau du dos et de muscle strié. **B** — Capillaires tumoraux d'une xénogreffe humaine.

L'ultra-structure des vaisseaux tumoraux est également anormale, leur paroi comporte de nombreuses ouvertures et fenestrations, des jonctions inter-endothéliales élargies ainsi qu'une membrane basale discontinue voire absente ne reproduisant pas la structure continue de la BHE.

Switch angiogénique

La croissance des tumeurs et la dissémination métastatique (fig. 1.10) sont strictement contrôlées par la néovascularisation. Les cellules tumorales traversent deux phases dans leur histoire. La première est dite dormante, la deuxième angiogénique est invasive. Le passage entre les deux est contrôlé par un relais moléculaire (dit *switch* angiogénique) (fig. 1.10-C). La nature exacte de ce *switch* n'a pas encore été élucidée.

Les mécanismes moléculaires d'angiogenèse sont complexes, puisqu'ils mettent en jeu des signaux extra et intracellulaires. Au cours de ces dernières années, il est devenu clair que l'angiogenèse n'est pas contrôlée par un seul facteur, mais par une balance d'inducteurs et d'inhibiteurs produits par les cellules normales ou tumorales. Parmi les régulateurs clés de l'angiogenèse figurent, les *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF), les *Fibroblast Growth Factors*, les angiopoïétines (Tie-1 et Tie-2), les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs, et enfin, les activateurs du plasminogène ([Holash et al. 1999, Folkman 2003](#)).

[Greenfield et al. \(2009\)](#) par des mesures quantitatives non-invasives corrèlent la vascularisation du gliome et son caractère agressif clinique associé. En effet, les précurseurs vasculaires circulants des cellules endothéliales sont des précurseurs recrutés depuis la moelle osseuse à travers la circulation pour former les nouveaux vaisseaux sanguins de la tumeur. Cette publication n'est pas dans le domaine de l'imagerie, mais porte néanmoins une solution supplémentaire de diagnostic par simple échantillonnage sanguin et indique que ces précurseurs peuvent être utilisés comme biomarqueur pour mesurer l'angiogenèse tumorale.

Nous développons maintenant les caractéristiques histopathologiques et la classification des gliomes.

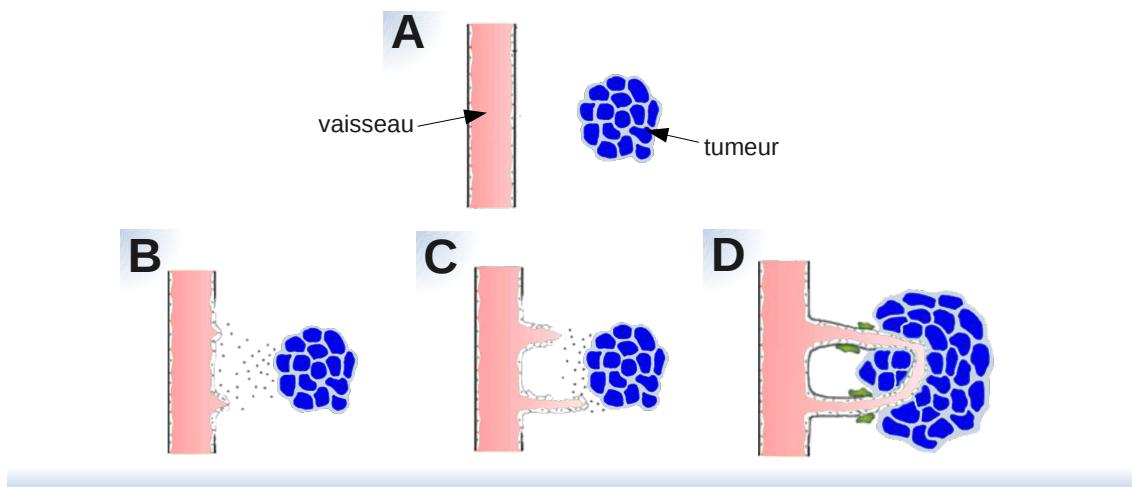


FIG. 1.10 – Phases schématiques de la néoangiogenèse. A — Néoangiogenèse non débutée. B — Destruction de la lame basale du capillaire. C — Début de croissance des néovaisseaux et lame basale détruite. D — Vaisseaux formés et grossissement de la tumeur.

1.8.4 Classification et gradation des gliomes

La classification actuellement la plus utilisée est celle de l'année 2000 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) selon laquelle les gliomes sont classés en fonction de leur cellule originelle probable. Il y a donc des astrocytomes qui proviennent des astrocytes, des oligodendrogiomes qui proviennent des oligodendrocytes et des épendymomes qui proviennent des cellules épendymaires (tableau 1.1). En se basant sur différents critères histologiques (voir plus loin), ces tumeurs sont classées de I à IV selon leur degré de malignité.

TAB. 1.1 – Classification des gliomes selon l'OMS (aperçu)

Tumeurs	Degré OMS
1) Tumeurs astrocytaires	
Astrocytome pilocytique	I
Xanthoastrocytome pléiomorphe	II
Astrocytomes à croissance diffuse	
Fibrillaire, protoplasmique, gémistokystique	II
Astrocytome anaplasique	III
Glioblastome polymorphe	IV
2) Tumeurs oligodendrogliales	
Oligodendrogiome	II
Oligoastrocytome	II
Oligodendrogiome anaplasique	III
Oligoastrocytome anaplasique	III
3) Tumeurs épendymaires	
Épendymomes myxopapillaire	I
Épendymomes	I
Épendymomes anaplasique	III

Les gliomes ne sont que très rarement métastatiques en dehors du système nerveux central. La gradation de ces tumeurs joue un rôle décisif dans leur pronostic.

Les tumeurs de grade I de l'OMS sont considérées biologiquement comme bénignes et peuvent, en fonction de leur localisation, être traitées chirurgicalement. Bien que les tumeurs de grade II de l'OMS soient considérées comme faiblement malignes, il faut bien insister sur le fait qu'elles ne peuvent être traitées par la chirurgie seule, du fait de leur potentiel invasif (notion de tumeurs infiltrantes). Les tumeurs de grades I et II sont des tumeurs de bas grade (BG).

Les gliomes de grades III et IV de l'OMS enfin sont considérés comme malins et sont des tumeurs de haut grade (HG).

Plus de la moitié des gliomes de grade II de l'OMS, à faible degré de malignité, peuvent se transformer en tumeurs de grade III ou IV de l'OMS, après seulement quelques années, et se comporter cliniquement si ils sont découverts à ce stade comme des gliomes à haut degré de malignité d'emblée.

La classification OMS des tumeurs cérébrales primitives utilise quatre critères :

- l'atypie cellulaire ;
- l'activité mitotique ;
- l'hyperplasie endothéliale ;
- la nécrose.

L'absence de ces éléments signe un grade I, un critère définit le grade II, deux critères le grade III, trois critères le grade IV.

Deux composantes peuvent être observées au sein d'un gliome :

- une composante tumorale la plupart du temps solide avec une micro-angiogenèse ;
- une composante de cellules tumorales isolées au sein de tissu normal résiduel sans micro-angiogenèse.

Le rehaussement (hypersignal) après injection de produit de contraste semble corréler étroitement à la notion d'angiogenèse. Il traduit la rupture de la barrière hémato-encéphalique due au caractère anarchique de la prolifération endothéliale des néovaisseaux. Le tissu tumoral se rehausse après injection alors que les cellules tumorales isolées ne créent pas de rehaussement décelable.

De ces observations découlent plusieurs notions fondamentales en IRM. Les tumeurs solides ou mixtes présentent un rehaussement de contraste tumoral. Les cellules tumorales isolées ont une croissance lente, ne sont pas angiogéniques (vascularisation par le réseau capillaire normal) et leur signal ne se rehausse pas.

Décrivons maintenant de manière non exhaustive quelques tumeurs de bas grade, puis des tumeurs de haut grade.

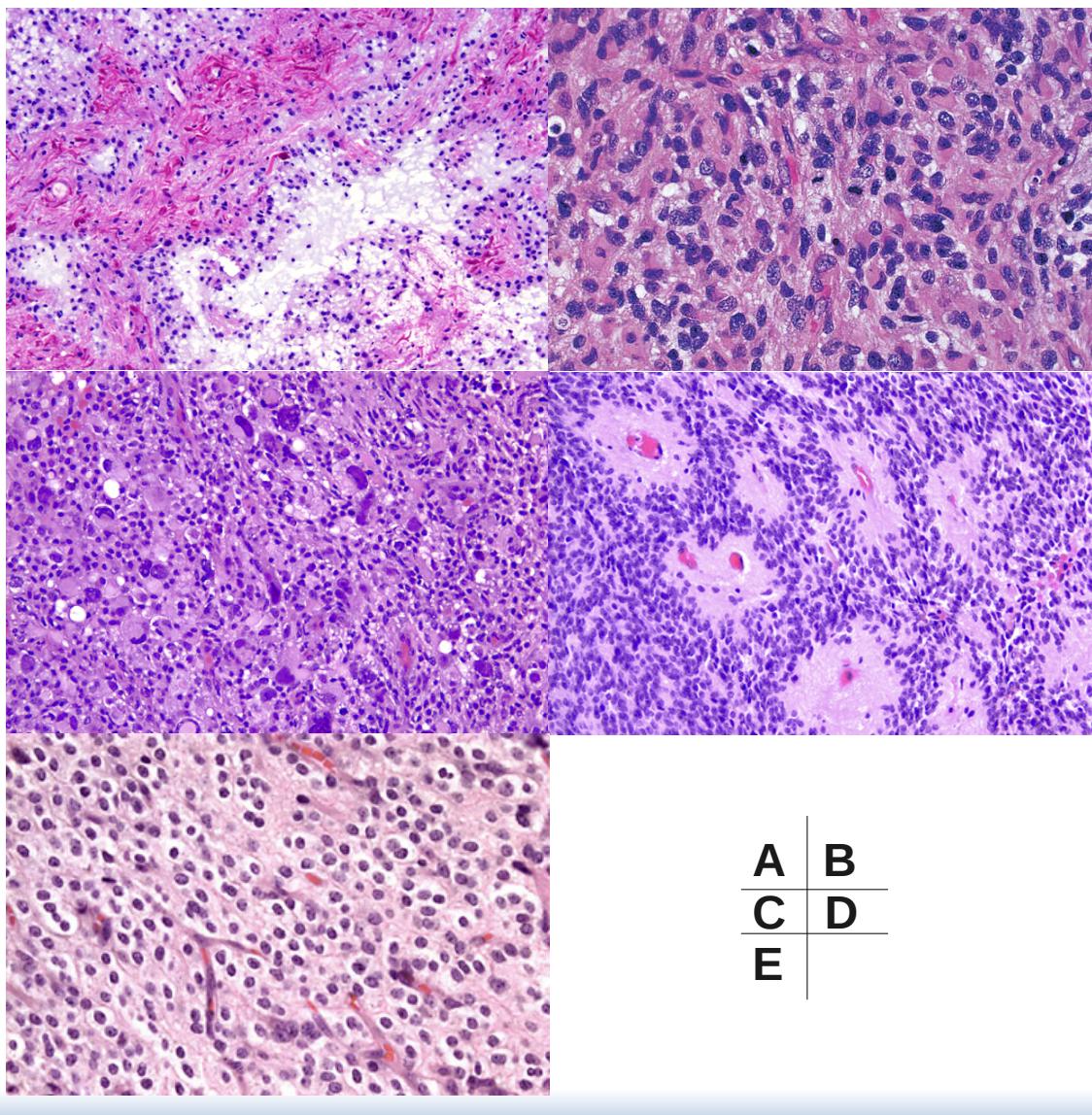


FIG. 1.11 – Microscopie des gliomes. A — Astrocytome Pilocytique Grade I de l'OMS. B — Astrocytome Anaplasique Grade III de l'OMS. C — Glioblastome Grade IV de l'OMS. D — Épendymome Grade IV de l'OMS. E — Oligodendrogliome Grade IV de l'OMS. (source : *Neuropathologyweb, Chap 7, Tumors of the central nervous system, Agamanolis DP*)

1.8.4.1 Gliomes de bas grade (classification de l'OMS)

L'astrocytome de grade I OMS (astrocytome pilocytique) : L'astrocytome de grade I de l'OMS (fig. 1.11-A) est une tumeur à développement lent. Elle est principalement rencontrée chez l'enfant, chez qui elle représente environ 15 à 20% des tumeurs cérébrales primitives et plus rarement chez le jeune adulte. Elle est, le plus souvent, sous tentorielle, et rend compte de 85% des astrocytomes cérébelleux.

L'astrocytome de grade II OMS : L'astrocytome de grade II de l'OMS peut rester « focal » ou être « infiltrant ». Il est retrouvé plus volontiers dans le lobe frontal ou le lobe temporal. Il se développe dans la substance blanche, parfois dans le cortex. Les cellules tumorales migrent le long des fibres de la substance blanche. Les astrocytomes de grade II de l'OMS représentent environ 15% des astrocytomes tous grades confondus. L'âge moyen de survenue est entre 20 et 45 ans, 34 ans en moyenne. Il existe une prédominance masculine. La tumeur peut être longtemps asymptomatique. Chez 2/3 des patients, le gliome

est découvert à la suite de crises d'épilepsie. C'est aussi une tumeur à développement lent. Cependant, non traités, les astrocytomes de OMS grade II évoluent pour moitié vers le grade III et pour l'autre moitié vers le grade IV de l'OMS dans un délai qui varie de 1 à 10 ans, en moyenne de 4 à 5 ans.

1.8.4.2 Gliomes de haut grade (classification de l'OMS)

L'astrocytome grade III OMS : Cet astrocytome (fig. 1.11-B) est quelquefois appelé astrocytome anaplasique. Il représente le tiers des astrocytomes diagnostiqués. Son incidence est de 3 à 4 cas pour 100 000 habitants et par an. L'âge de survenue se situe entre 40 et 50 ans. Il y a une forte dominance masculine. Cette tumeur est localisée dans la substance blanche, plus rarement dans le cortex cérébral.

L'astrocytome de grade IV OMS

Le glioblastome. (fig. 1.11-C) Il est la forme la plus invasive des tumeurs cérébrales. Ce sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Ils sont environ 2 à 4 fois plus fréquents que les astrocytomes anaplasiques et représentent environ 25% des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. L'incidence de la maladie est de 7 à 9 cas pour 100 000 habitants et par an. L'âge moyen de survenue est de 53 ans pour les glioblastomes. Il se localise dans l'un des deux hémisphères et augmente rapidement de volume. Il est accompagné d'oedème important et se traduit par des signes neurologiques dus à la lésion des cellules nerveuses (paralysie, troubles sensitifs) et à une hypertension intracrânienne.

Les épendymomes. (fig. 1.11-D) Ces tumeurs se développent, le plus souvent, dans la paroi interne des ventricules cérébraux. Le siège fréquent est le quatrième ventricule. Ils peuvent aussi naître dans la moelle épinière. Bien que ces tumeurs puissent se développer à tout âge, elles sont plus fréquentes au cours de l'enfance et de l'adolescence (8% des tumeurs cérébrales de l'enfant). Ils entraînent un blocage de la circulation du liquide céphalo-spinal ou rachidien (LCS). Ceci provoque le développement d'une hypertension intracrânienne. Elle se traduit par des maux de tête non calmés par les médicaments usuels et, plus tard, des vomissements. Ce blocage du LCS peut aboutir à une hydrocéphalie.

Les oligodendrogiomes. (fig. 1.11-E) Ils ont pour origine les cellules qui fabriquent la myéline. En général, ces tumeurs naissent dans le cerveau. Ils se produisent, le plus souvent, chez les adultes d'âge moyen mais ont été décelés aussi chez des patients de tout âge. La tumeur, habituellement bien limitée, est le siège de calcifications. Elle se traduit par les signes communs aux tumeurs : épilepsie, paralysies, déficits sensitifs, hypertension intracrânienne (maux de tête, vomissements). Elle se développe lentement et ne s'étend, généralement, pas aux tissus cérébraux avoisinants. Cependant, certaines tumeurs peuvent dégénérer et devenir des oligodendrogiomes de grade III ou IV de l'OMS.

CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous venons de décrire la composition du tissu cérébral. Le cerveau possède un tissu spécifique, composé de neurones, d'une névrogliie de soutien et d'un système vasculaire lui apportant les nutriments. L'angiogenèse et le « switch » angiogénique apparaissent comme des éléments cruciaux du développement de la tumeur, permettant à la tumeur de se développer au-delà d'une certaine taille par la naissance d'une néoangiogenèse tumorale. Celle-ci amène une augmentation du volume sanguin cérébral qui est une valeur quantifiable en imagerie, susceptible de servir l'identification des tumeurs. Nous

avons déterminé le rôle de protection parenchymateuse qu'apporte la barrière hémato-encéphalique souvent détruite par les tumeurs de haut grade. Nous avons défini le métabolisme de synthèse de la dopamine au niveau des terminaisons axonales afin d'introduire la caractérisation métabolique des tumeurs intracrâniennes.

Nous avons présenté dans ce chapitre les caractéristiques d'un processus tumoral. Les tumeurs gliales suivent un schéma commun de processus tumoral. L'activation des cellules endothéliales par la tumeur conduit à la dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire environnante. La migration tumorale est suivie d'une phase de prolifération. Les cellules se différencient ensuite par une structure de type capillaire pour former le réseau vasculaire nécessaire au développement de son tissu tumoral. Les tumeurs gliales constituent un groupe hétérogène, dont la classification reste un enjeu essentiel pour la prise en charge thérapeutique initiale et le suivi. Nous avons vu dans ce chapitre que la classification OMS 2000 est seulement basée sur l'histologie des cellules tumorales.

2

Tomographie par Émission de Positons en neuro-oncologie

2.1	CONTEXTE	29
2.2	PRINCIPE GÉNÉRAL DE LA TEP	29
2.2.1	Radiotraceurs pour l'oncologie en TEP	30
2.2.2	Système de détection	31
2.2.3	Reconstruction	32
2.2.4	Analyse des images	33
2.3	TEP À LA ^{18}F-DOPA EN NEURO-ONCOLOGIE	34
2.3.1	Autorisation de mise sur le marché de la ^{18}F -Dopa (extrait)	34
2.3.2	Indications cliniques de la ^{18}F -Dopa et bibliographie	34
2.3.3	Pharmacocinétique de la ^{18}F -Dopa	35
2.3.4	Cellule tumorale et ^{18}F -Dopa	37
2.4	QUANTIFICATION DE LA ^{18}F-DOPA (MÉTHODES STATIQUES)	37
2.4.1	Définition de la <i>Standardized Uptake Value (SUV)</i>	37
2.4.2	Méthode de mesure	38
2.5	QUANTIFICATION DE LA ^{18}F-DOPA (MÉTHODES DYNAMIQUES)	38
2.5.1	Principe	38
2.5.2	Analyse cinétique	38
2.5.3	Fonction d'entrée artérielle	40
2.5.4	Volume partiel	41
2.5.4.1	Définition	41
2.5.4.2	Réduction et correction	42
2.6	CLASSIFICATION PARAMÉTRIQUE DES VOXELS	43
	CONCLUSION	44

2.1 CONTEXTE

Enjeux et motivations

Les techniques d'imagerie diagnostique non-invasive habituellement utilisées en cas de suspicion ou pour la caractérisation des tumeurs cérébrales sont la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elles aident à définir les rapports anatomiques avec les structures normales. Mais dans certains cas comme après un traitement radiochirurgical et avec ce type d'imagerie morphologique, il peut s'avérer difficile de différencier un tissu tumoral résiduel d'une récidive. Dans ces cas, une méthode complémentaire d'imagerie métabolique comme la tomographie par émission de positons (TEP) s'avère utile.

Parmi les indications centrales approuvées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ^{18}FDG (fluorodésoxyglucose-(^{18}F)) en TEP, figure la détection de la récidive des gliomes de grade élevé. L'interprétation de la TEP-FDG dans ce contexte reste cependant relativement délicate du fait de la fixation élevée du FDG due à la forte consommation de glucose dans cet organe. De plus, la fixation du FDG par les gliomes de bas grade et même certains gliomes de haut grade (grade III OMS) ne peut pas être différenciée de celle du tissu sain, étant parfois inférieure.

La fixation cérébrale physiologique de la FDopa moins intense que celle de la FDG, sauf dans le striatum, permettrait ainsi à cette technique d'être plus performante dans de tels cas. L'utilisation de FDopa permet le diagnostic de localisation de tumeurs cérébrales, même de faible grade, la détection de récidives ou la persistance de tissu résiduel sans gêne par la fixation normale du parenchyme qui est de moindre importance.

Objectifs et approche générale

Dans ce chapitre, nous passerons en revue le principe général de la TEP, des radiotraqueurs et la reconstruction des images de TEP.

Ensuite, nous exposerons le développement de la TEP à la FDopa avec l'autorisation de mise sur le marché correspondante et ses indications cliniques. Un rappel de la pharmacocinétique de la FDopa sera suivi d'une bibliographie orientée sur l'utilisation de la FDopa.

Les méthodes de quantification des images TEP statiques et dynamiques seront ensuite décrites.

2.2 PRINCIPE GÉNÉRAL DE LA TEP

La tomographie par émission de positons ou TEP est une modalité d'imagerie métabolique. La TEP repose sur l'administration au patient d'une molécule, le traceur, caractéristique d'une fonction métabolique que l'on souhaite visualiser ou mesurer *in vivo*.

L'objectif est d'exploiter un signal détectable qui prend part au processus biologique d'intérêt, de sorte que le signal détecté renseigne sur la présence voire le niveau d'activité de ce processus.

En TEP, la structure moléculaire du traceur est modifiée de façon à y inclure un isotope radioactif, le marqueur. Les particules émises dans le patient par le marqueur sont détectées à l'aide d'un dispositif externe. Des algorithmes de reconstruction tomographique permettent, à partir des signaux détectés, de déterminer la répartition de la molécule marquée dans le corps du patient au niveau macroscopique.

La réalisation d'un examen TEP repose donc sur quatre notions importantes : le radiotraceur, le détecteur, la reconstruction tomographique et l'analyse des images (De Dreuille et al. 2004).

2.2.1 Radiotraceurs pour l'oncologie en TEP

Le traceur doit obéir à de nombreuses contraintes (Phair 1997) :

- il doit être spécifique de la fonction que l'on trace, c'est à dire s'accumuler le plus possible là où cette fonction est présente et avoir moins d'affinité là où elle ne l'est pas ;
- il doit également avoir une cinétique compatible avec la durée d'immobilisation du patient et de l'examen ;
- s'il est l'anologue d'une molécule naturellement présente dans l'organisme, le marquage ne doit pas modifier le comportement chimique que l'on cherche à étudier.

Le tableau 2.1 récapitule les principaux radiotraceurs utilisés en neuro-oncologie. Y figure également le processus qu'ils caractérisent et pour lesquels ils ont été validés.

TAB. 2.1 – Principaux traceurs de neuro-oncologie, processus physiologique

Radiotraceur	Molécule ou Analogue de l'acide aminé	Processus
¹⁸ F-FDG	2-deoxy-2- ¹⁸ F-fluoro-D-glucose	glycolyse
¹¹ C-Choline	¹¹ C-choline	synthèse des
¹⁸ F-Choline	¹⁸ F-fluorocholine	membranes cellulaires
¹⁸ F-Dopa	3,4-dihydroxy-6- ¹⁸ F-fluoro-L-phenylalanine	transport d'acide aminé
¹⁸ F-FET	¹⁸ F-fluoroéthyltyrosine	
¹⁸ F-FLT	3'-déoxy-3'- ¹⁸ F-fluorothymidine	prolifération cellulaire (Synthèse d'ADN)
¹¹ C-Méthionine	¹¹ C-méthionine	synthèse protéique
¹⁸ F-MISO	¹⁸ F-fluoromisonidazole	
¹⁸ F-FETA	¹⁸ F-fluoroétanidazole	hypoxie cellulaire
¹⁸ F-AZA, ¹⁸ F-EF1	¹⁸ F-fluoroérythimidazole	

Ces traceurs, ¹⁸F-FDG excepté, font encore pour l'essentiel l'objet de protocoles de recherche clinique et ne sont pas utilisés en routine. Les processus moléculaires ciblés et les localisations qui peuvent en bénéficier sont variés. Chaque radiotraceur a ses caractéristiques propres de spécificité, de cinétique et de contraintes d'utilisation.

Dans le cas de la TEP, le marqueur est un isotope émetteur de positons, un radionucléide qui présente un surplus de protons dans le noyau et se désintègre par la voie β^+ . A l'intérieur du noyau de l'atome, un proton est converti en neutron par interaction faible. Cette désintégration (équation 2.1) aboutit à l'émission d'un positon (β^+) et d'un neutrino

avec une énergie cinétique non nulle (fig. 2.1-A,B).



X représente le radioélément père, A son nombre de nucléons, Z son nombre de protons, Y est l'élément produit de la désintégration, ν_e le neutrino et β^+ la particule émise.

Après un parcours dans la matière le positon (β^+) entre en collision avec un électron (β^-). Les deux antiparticules s'annihilent, ce qui produit simultanément deux photons de 511 kiloélectronVolt (keV). L'angle d'émission de ces photons forme une distribution de valeur moyenne 180° (fig. 2.1-C) et de largeur à mi-hauteur $0,5^\circ$ (Kapoor et al. 2004).

Les principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire sont ${}^{15}\text{O}$ (Oxygène), le ${}^{11}\text{C}$ (Carbone), le ${}^{13}\text{N}$ (Azote), le ${}^{18}\text{F}$ (Fluor), le ${}^{68}\text{Ga}$ (Gallium) et le ${}^{82}\text{Rb}$ (Rubidium), l' ${}^{124}\text{I}$ (Iode).

Les émetteurs de positons peuvent être produits par le bombardement de particules chargées sur une cible dans un accélérateur de particules (cyclotron) ou par des générateurs de radioisotopes.

La demi-vie relativement courte des émetteurs de positons impose de limiter au maximum le délai entre la production et l'utilisation des radiotraceurs. La demi-vie du fluor radioactif [${}^{18}\text{F}$] est de 109,8 min.

2.2.2 Système de détection

L'objectif d'un système de détection est de localiser le site d'émission des photons. Pour cela nous utilisons la détection TEP afin de recueillir et d'identifier le signal venant des deux photons émis à 180° grâce à un système de détection en coïncidence. Le détecteur est le plus souvent formé de cristaux disposés en couronne, d'environ 80 à 90 cm de diamètre. Un tomographe TEP est constitué de plusieurs dizaines de ces anneaux de détection en série et couvre un champ de vue axial d'environ 15 à 20 cm (fig. 2.2) (Tarantola et al. 2003). Ces anneaux sont constitués de cristaux scintillateurs suffisamment denses et épais pour arrêter majoritairement des photons de 511 keV.

Les photons interagissent majoritairement par effet photoélectrique dans les cristaux à scintillation où ils créent de multiples photons d'énergie plus faible, proportionnellement à la quantité

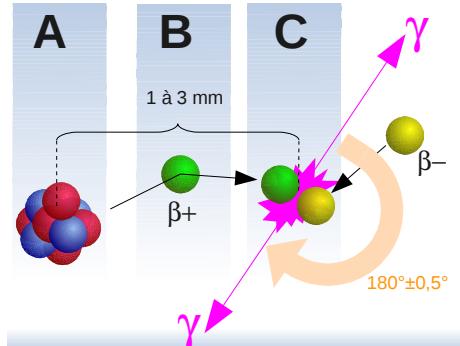


FIG. 2.1 – Réaction d'annihilation du positon (β^+) à l'encontre d'un électron (β^-) ; N = neutron ; P = proton. A — Noyau de $[{}^{18}\text{F}]$ -FDopa. B — Interaction (déviation) dans le milieu. C — Désintégration et émission de deux photons (gamma) de 511 keV.

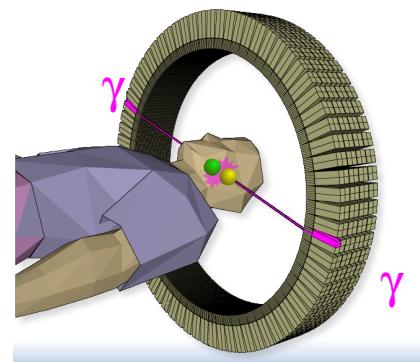


FIG. 2.2 – Blocs de détection et arrangement en anneau (source : Wikipédia)

d'énergie dont ils disposent. Ces photons sont en partie collectés par des tubes photomultiplicateurs, où ils sont convertis en signal électrique amplifié. Un circuit de positionnement détermine le lieu de l'interaction dans le réseau des cristaux. Pour la détection de coïncidences, un circuit spécifique discrimine les interactions qui ont eu lieu dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 5 à 12 nanosecondes pour les machines les plus récentes.

Des systèmes TEP spécifiques, appelés systèmes à temps de vol, exploitent l'information temporelle de la détection des deux photons pour contraindre la localisation de l'annihilation lors de la reconstruction. Si l'émission des photons d'annihilation a lieu à égale distance des deux cristaux qui détectent la coïncidence, les deux photons d'annihilation vont être détectés simultanément. Par contre, si l'annihilation est plus proche d'un des détecteurs, les deux photons vont être détectés avec un faible décalage dans le temps. Ce décalage temporel peut être utilisé pour apporter une information supplémentaire lors de la reconstruction et contribuer à mieux localiser le lieu d'émission.

2.2.3 Reconstruction

Pendant l'acquisition, les signaux détectés sont stockés en "mode liste" ou sous forme de sinogrammes. Un sinogramme décrit les projections d'un objet en fonction de leur incidence dans un tableau en deux dimensions. La fig. 2.3 représente le principe du sinogramme sur un objet simple avec un échantillonnage grossier. Les projections (fig. 2.3-A) de l'objet sont réalisées pour chaque angle considéré et sont représentées ici en niveau de gris sur le sinogramme. Chaque ligne du sinogramme (fig. 2.3-B) représente ainsi le nombre d'événements détectés le long de toutes les lignes de réponse parallèles formant un même angle par rapport à l'axe du tomographe entre 0 et 180°. Ce mode de stockage présente l'avantage d'être compact : les événements sont regroupés angle par angle.

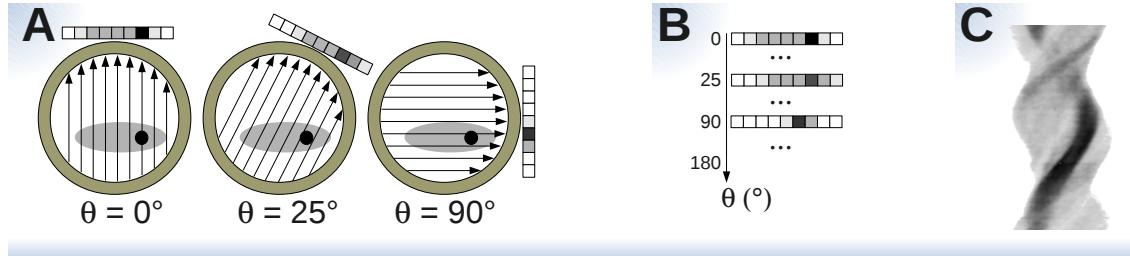


FIG. 2.3 – Principe du sinogramme. A — Projections de 3 angles. B — Sinogramme correspondant aux 3 angles. C — Représentation de sinogramme sous forme d'image.

L'objectif de la reconstruction tomographique est de générer l'image tridimensionnelle de la distribution de radiotraceur à partir de tous les événements détectés sur les lignes de réponse considérées. L'image reconstruite se présente sous la forme d'une matrice de voxels.

Les algorithmes de reconstruction les plus utilisés en routine clinique reposent sur des approches statistiques et supposent notamment que le bruit affectant les données mesurées suit une distribution de Poisson.

En particulier les algorithmes de *Maximum-Likelihood Expectation Maximisation* (MLEM), minimisent la fonction de coût en utilisant le maximum de vraisemblance ([Shepp and Vardi 1982](#)). Une version accélérée de cet algorithme, l'OSEM, pour *Ordered*

Subset Expectation Maximization, réalise la minimisation de la fonction de coût par sous-groupe de projections réparties uniformément autour du volume de détection ([Hudson and Larkin 1994](#)).

La qualité des images est principalement déterminée par le nombre d'itérations et par le nombre de sous-groupes utilisés pour l'OSEM. Le nombre d'itérations détermine la restitution des hautes fréquences mais aussi le niveau de bruit dans les images. La méthode *Row Action Maximum Likelihood Algorithme* (RAMLA) est un cas particulier, amélioré par rapport à la méthode OSEM, où le nombre de sous-ensembles est égal au nombre de projections et où la convergence de l'algorithme est contrôlée au moyen d'un paramètre appelé paramètre de relaxation ([Browne and de Pierro 1996](#)). De plus la méthode RAMLA utilise des éléments de volume sphérique partiellement enchevêtrés (*spherically-symmetric basis functions*, BLOBS) à la place des voxels de la méthode OSEM.

L'apparition des scanners couplés au TEP apporte non seulement des informations anatomiques supplémentaires mais facilite aussi la correction d'atténuation. En effet l'atténuation des photons de 511 keV issus de l'annihilation des positons introduit des biais quantitatifs majeurs dans les images reconstruites, typiquement des sous-estimations d'activités supérieures à 70% ([Buvat 2007](#)).

L'imagerie hybride s'oriente maintenant vers des IRM couplées au TEP. De nouveaux problèmes doivent être résolus, notamment celui de la mesure de la carte de correction d'atténuation sachant que l'os de la boîte crânienne n'est pas visible en IRM ([Schreibmann et al. 2010, Hofmann et al. 2008](#)) et la difficulté technique d'assemblage pour faire cohabiter l'électronique du TEP avec le champ magnétique de l'IRM (cf. Perspectives technologiques, paragraphe 4.8 p.81).

2.2.4 Analyse des images

Les images TEP permettent idéalement de connaître le niveau d'activité du processus biologique. Pour cela, on doit d'abord obtenir des images dont l'intensité de signal correspond à la quantité d'activité par voxel dans le patient au moment de l'examen (en kBq/mL). La seconde étape est d'établir le lien entre la quantité de traceur et le processus biologique d'intérêt.

La relation entre la quantité de traceur présente dans un tissu et l'intensité d'un processus biologique est complexe et implique de nombreux paramètres.

Des modèles biologiques basés sur une approche compartimentale ont été développés. Ils décrivent les variations temporelles des concentrations des traceurs et de leurs métabolites dans plusieurs structures fonctionnelles, par exemple dans le sang et le tissu d'intérêt. Ces modèles relient ainsi la quantité de traceur mesurée sur l'image à un ou plusieurs paramètres physiologiques d'intérêt. L'image de la répartition du traceur permet alors d'extraire des indices caractérisant le processus physiologique tracé, d'observer l'accumulation du traceur dans certains organes et fournit une information clinique biologique. Nous verrons plus en détail cette approche au paragraphe 2.5.

2.3 TEP À LA ^{18}F -DOPA EN NEURO-ONCOLOGIE

2.3.1 Autorisation de mise sur le marché de la ^{18}F -Dopa (extrait)

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a octroyé au laboratoire IASON GmbH une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la solution injectable IASOdopa le 16 novembre 2006 ([IASOdopa 2009](#)).

L'IASOdopa (médicament à usage diagnostique) est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP).

- En Neurologie :

La TEP avec IASOdopa est indiquée pour détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques au niveau du striatum. Cette technique peut être utilisée dans le diagnostic de la maladie de Parkinson pour différencier les tremblements naturels et les syndromes parkinsoniens.

- En Oncologie :

Parmi les examens d'imagerie médicale, la TEP avec IASOdopa permet une approche fonctionnelle des pathologies, des organes ou tissus lorsqu'une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine est recherchée.

2.3.2 Indications cliniques de la ^{18}F -Dopa et bibliographie

Les indications cliniques de la TEP à la ^{18}F -Dopa sont issues d'arguments bibliographiques du domaine de la cancérologie dont fait partie l'imagerie des tumeurs cérébrales.

Le premier cas de détection d'une tumeur primitive cérébrale grâce la TEP par ^{18}F -Dopa, réalisée en raison d'une suspicion de syndrome parkinsonien a été découvert en 1996. En 2003, on a montré des performances diagnostiques similaires de la TEP par la ^{18}F -Dopa et de la méthionine-(^{11}C) chez 20 patients atteints de tumeur cérébrale primitive ([IASOdopa 2009](#)).

Une autre étude menée en 2006 avec un effectif plus important a comparé les performances de la TEP par la ^{18}F -Dopa et avec le FDG chez 30 patients atteints de tumeurs cérébrales, 7 au moment du diagnostic et 23 pour suspicion de récidive. L'analyse visuelle a donné une sensibilité de 96% avec la ^{18}F -Dopa contre 61% avec la FDG, pour une spécificité commune de 43%. Cette dernière valeur obtenue sur un petit échantillon peut sembler décevante : en fait, une fixation d'intensité bien plus faible que celle du tissu tumoral viable de la ^{18}F -Dopa dans des zones de radionécrose chez 4 patients avait été considérée comme de faux positifs dans l'étude visuelle. Pour améliorer la spécificité, les auteurs ont proposé des rapports semi-quantitatifs avec le tissu sain controlatéral. Une fois le seuil de coupure établi à partir des rapports de cette première série, les auteurs ont validé cette approche sur une nouvelle série de 51 patients dont 47 en suspicion de récidive : la sensibilité a été encore bonne (97%) avec une amélioration de la spécificité portée à 86% ([IASOdopa 2009](#)).

Ces données ont encouragé l'utilisation de la ^{18}F -Dopa pour la localisation des tumeurs du cerveau (même celles de bas grade) et la détection de récidive ou la persistance de tumeurs.

Autres indications. D'autres indications cliniques de la FDopa existent mais ne concernent pas directement le cerveau ([IASOdopa 2009](#)). C'est le cas des indications suivantes (hors sujet) non détaillées :

- phéochromocytome, paragangliome, chémodectome ;
- cancer médullaire de la thyroïde ;
- tumeurs endocrines digestives de l'adulte ;
- tumeurs endocrines digestives de l'enfant : les insulinomes.

La production de ¹⁸F-Dopa est très délicate et limitée par rapport à celle du ¹⁸F-FDG, car le rendement du marquage de la FDopa est faible et sa demande n'est pas encore généralisée. Elle reste donc un produit occasionnel, horriblement cher et faisait l'objet de peu d'études. La plupart ont trait la fixation de la ¹⁸F-Dopa dans le striatum (maladie de Parkinson) ([Egerton et al. \(2010\)](#), [Ma et al. \(2010\)](#)) et peu concernent l'étude des tumeurs cérébrales.

Néanmoins, concernant les tumeurs cérébrales, [Fueger et al. \(2010\)](#) ont montré récemment la correspondance entre la ¹⁸F-Dopa et l'index de prolifération Ki-67 sur une étude de 59 patients dont 22 gliomes nouvellement diagnostiqués et 37 récidives. Ils rapportent une différence de fixation de ¹⁸F-Dopa significative pour distinguer les tumeurs de HG et de BG de *Standardized Uptake Value* maximale (SUV_{max}), $4,22 \pm 1,30$ vs $2,34 \pm 1,35$, $p=0,005$ mais pas pour les tumeurs récidivantes ($NS_{HG \text{ vs } BG}$, SUV_{max} , $3,36 \pm 1,26$ vs $2,67 \pm 1,18$, $p=0,22$). Un seuil SUV_{max} à 2,72 permet de différencier les tumeurs BG des HG, avec une sensibilité et une spécificité de 85% et 89%, respectivement, (courbe ROC, *Area Under Curve AUC = 0,86*). L'activité de la ¹⁸F-Dopa-PET est corrélée significativement avec l'index de prolifération tumorale Ki-67 pour les tumeurs primitives ($r=0,66$, $p=0,001$), mais pas pour les tumeurs récidivantes (NS , $r=0,14$, $p=0,41$).

Sur 15 patients de tumeurs BG, [Tripathi et al. \(2009\)](#) trouvent que l'examen de ¹⁸F-Dopa (index employé : SUV_{max}) permet une meilleure détection visuelle comparativement au marqueur du métabolisme du glucose (¹⁸F-FDG) et comparativement au marqueur de prolifération cellulaire (¹⁸F-FLT) pour l'évaluation des tumeurs BG primitives et récurrentes.

Sur 7 tumeurs primitives (3 tumeurs de BG et 4 tumeurs de HG) et 20 tumeurs sous traitement (2 tumeurs de BG, 18 tumeurs de HG), [Chen et al. \(2006\)](#) trouvent un seuil SUV de 1,3 de ¹⁸F-Dopa pour discriminer la tumeur du tissu sain (sensibilité, 96% ; spécificité, 86%) et concluent que la ¹⁸F-Dopa est meilleure que le ¹⁸F-FDG pour la visualisation des tumeurs de BG, ainsi que pour la détermination entre une tumeur récidivante ou une radionécrose.

Sur 91 patients ayant des tumeurs cérébrales primitives ou récurrentes, [Ledezma et al. \(2009\)](#) comparent les performances du TEP ¹⁸F-Dopa (positive ou non) et de l'IRM (positive ou non sur les images pT1 et pT2). L'ensemble est corrélé à des données histopathologiques. La TEP ¹⁸F-Dopa est positive dans 90% (9/10) des tumeurs non opérées et 100% (11/11) des tumeurs récurrentes. La concordance entre la TEP ¹⁸F-Dopa et l'IRM (pT1 et pT2) est de 90% (49/54) des patients ayant un suivi suffisant.

2.3.3 Pharmacocinétique de la ¹⁸F-Dopa

La TEP à la ¹⁸F-Dopa mesure la fixation de la fluorodopa par les cellules (cellules nigrostriées) et sa conversion en fluorodopamine. Après injection intraveineuse (IV), la

¹⁸F-Dopa traverse la barrière hémato-méningée grâce aux transporteurs des acides aminés neutres de grande taille ; elle est ensuite captée par les neurones grâce à un système de transport actif, puis est convertie en fluorodopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques.

Analogue de l'acide aminé aromatique L-dopa, la 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa s'accumule rapidement dans les tissus, et en particulier dans le striatum du cerveau humain, puis elle est transformée en dopamine, neurotransmetteur de type catécholaminergique.

Les études après administration de 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa chez le sujet sain ont montré une distribution ubiquitaire de l'activité dans tous les tissus de l'organisme. La 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa est éliminée selon une cinétique bi-exponentielle avec des demi-vies biologiques de 12 heures (67-94% de la quantité de produit administré) et de 1,7 à 3,9 heures (6-33% *idem*). Ces deux demi-vies semblent dépendre de l'âge. L'activité du ¹⁸F est éliminée par voie rénale, 50% avec une demi-vie de 0,7 heure et 50% avec une demi-vie de 12 heures ([IASOdopa 2009](#)).

Sur la base de ces données, un modèle pharmacocinétique a été développé pour la 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa. Selon ce modèle, 100% de l'activité du ¹⁸F se répartit de façon homogène dans le corps et est éliminée par les reins avec des demi-vies biologiques d'1 heure (50%) et de 12 heures (50%).

Les études chez l'homme ont démontré que l'administration de Carbidopa®, inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés, entraîne un quasi-doublement de la fixation de la 6-fluoro-(¹⁸F)-L-dopa au niveau du striatum et du cervelet.

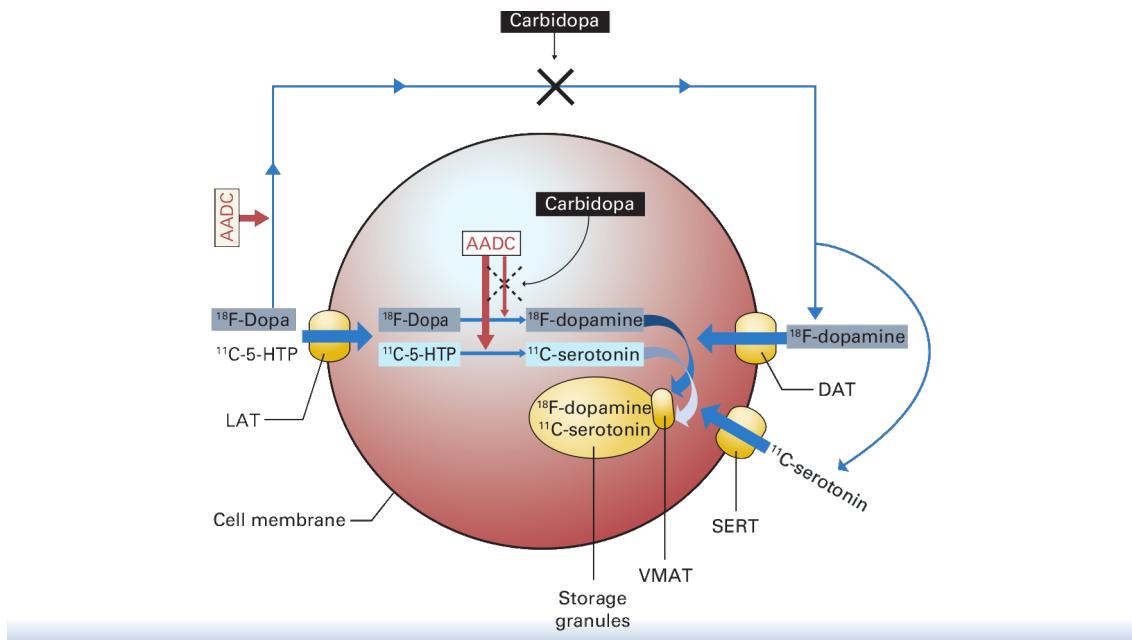


FIG. 2.4 – Transports, métabolismes et effets négatifs de la Carbidopa® sur les cellules tumorales neuroendocriniennes. ¹¹C-5-HTP : ¹¹C-hydroxy-tryptophane ; LAT : L-transporteur amino acide ; DAT : transporteur de la dopamine ; SERT : transporteur de la sérotonine ; VMAT : transporteur de monoamine dans les vésicules. (source [Kauhanen et al. \(2008\)](#)).

La Carbidopa[®] accroît l'accumulation des traceurs par les cellules tumorales neuroendocrines. Elle est un inhibiteur compétitif de la décarboxylase d'acide aminé L-aromatiques (AADC, CE 4.1.1.28) (fig. 2.4) qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. En dehors du cerveau, l'activité de l'AADC est présente dans de nombreux organes, notamment le foie et les reins. L'administration concomitante de Carbidopa[®] et de ^{18}F -Dopa donne une plus grande disponibilité de fixation dans la tumeur, à la suite d'une inhibition de la décarboxylation rénale.

Dans notre étude, nous n'avons pas administré de Carbidopa.

2.3.4 Cellule tumorale et ^{18}F -Dopa

Les tumeurs neuroendocrines qui présentent une croissance lente et une consommation du glucose quasiment normale sont mieux différencierées avec la ^{18}F -Dopa (Young 2000).

Les tumeurs appartenant au système *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*(APUD) sont particulièrement ciblées par ces traceurs de transport d'acides aminés qui ont montré un intérêt potentiel là où les résultats obtenus avec le ^{18}F -FDG ne sont pas satisfaisants.

Les gliomes en développement activent les transporteurs d'acides aminés. Le traceur est transporté, puis accumulé davantage au niveau des cellules tumorales comparativement aux cellules normales. La fixation reflète alors l'activité et la prolifération tumorale. Le détail exact du processus interne dans la cellule tumorale est toujours en phase de recherche (Schiepers et al. 2007).

2.4 QUANTIFICATION DE LA ^{18}F -DOPA (MÉTHODES STATIQUES)

2.4.1 Définition de la *Standardized Uptake Value (SUV)*

La valeur de fixation normalisée *SUV*¹ est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du FDG en TEP (Buvat 2007). Il peut s'utiliser pour le calcul de fixation de la FDopa.

Dans sa définition la plus classique, le *SUV* est le rapport entre la fixation dans un tissu d'intérêt (en kBq/mL) à un instant donné normalisé par l'activité injectée au patient (en kBq) rapportée à son volume de distribution théorique (en mL). En supposant que le patient a une masse volumique de 1 g/mL, le *SUV* est calculé en pratique en rapportant la dose injectée au poids du patient (kBq/g) :

$$SUV = \frac{\text{fixation (kBq/mL)}}{\text{activité injectée (kBq) / poids (g)}} \quad (2.2)$$

Le *SUV* est exprimé en mL/g. Son usage est fréquent utilisé du fait de la simplicité de sa méthode de calcul. Si le radiotraceur se répartissait uniformément dans tout l'organisme, le *SUV* serait identique en tout point de l'organisme et serait égal à la valeur 1. Tout écart du *SUV* à 1 traduit une répartition non uniforme du radiotraceur dans le volume dans lequel il s'est distribué.

¹Nous utiliserons la dénomination anglaise : *Standardized Uptake Value, SUV* en abrégé.

2.4.2 Méthode de mesure

La mesure du *SUV* de la ^{18}F -Dopa dans la lésion s'effectue par l'intermédiaire de VOIs. Il est possible de re-normaliser cette valeur en la divisant par la valeur du *SUV* pris sur l'ensemble du cervelet. Cette méthode est recommandée par Afssaps (cf. 2.3.1, p.34) pour augmenter la spécificité. Ce rapport valable pour les tumeurs s'effectue généralement sur des images statiques, mais peut aussi s'appliquer sur les images dynamiques.

2.5 QUANTIFICATION DE LA ^{18}F -DOPA (MÉTHODES DYNAMIQUES)

2.5.1 Principe

Huang et al. (1991) ont développé les premiers une analyse compartimentale pour la ^{18}F -Dopa. Watabe et al. (2006) ont ensuite adapté l'analyse compartimentale que Endres et al. (2004) avaient développée pour les primates. Chen et al. (2006) ont repris des variantes des mêmes compartiments lors de leurs analyses.

Le modèle commun, présenté dans la fig. 2.5, reprend les bases de synthèse de la dopamine pour la pratique clinique (paragraphe 1.7 et fig. 1.7 p. 17) avec des molécules marquées au fluor radioactif (^{18}F) (Schiepers et al. 2007).

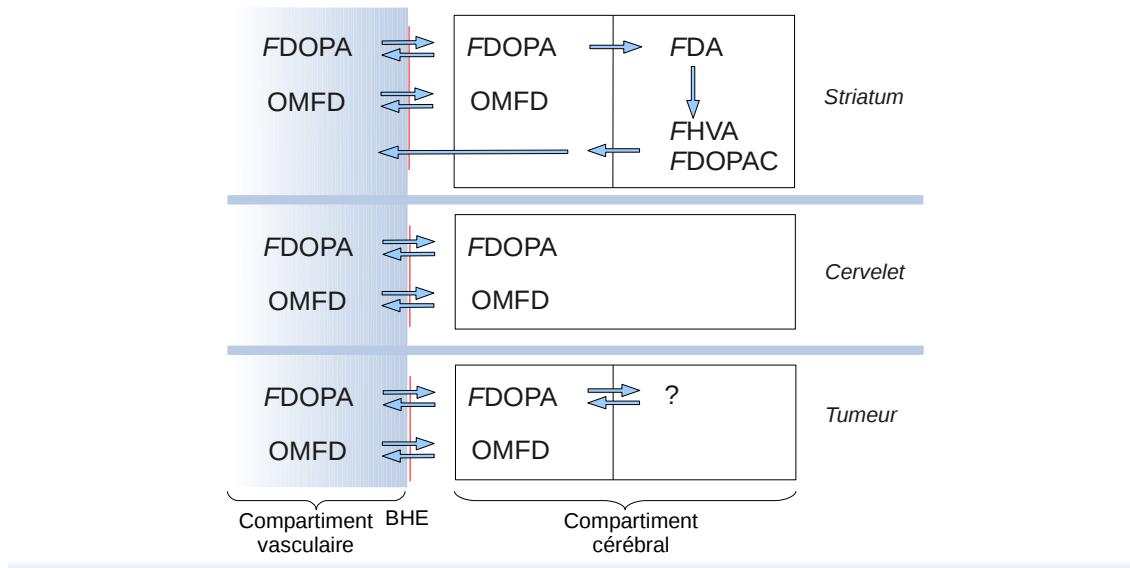


FIG. 2.5 – Circuit schématique biochimique de la ^{18}F -Dopa après administration dans la circulation sanguine. Le passage des molécules d'un compartiment à un autre est symbolisé par une flèche monodirectionnelle. FDOPA — ^{18}F -fluoro-L-dihydroxyphénylalanine. OMFD — ^{18}F -6-fluoro-3-O-méthyl-L-3,4-dihydroxyphénylalanine. FDA — ^{18}F -6-fluoro-dopamine. FHVA — ^{18}F -fluoro-homovanillique. FDOPAC — ^{18}F -fluoro-3,4-dihydroxyphenylacétique. BHE — Barrière hémato-encéphalique. ? — manque de connaissance scientifique actuelle (Schiepers et al. 2007). (source Honkanen (1999))

2.5.2 Analyse cinétique

Le modèle cinétique à trois compartiments issu du schéma 2.5 permet de décrire l'évolution de la fixation de ^{18}F -Dopa dans les tissus (*i.e.* tumeur).

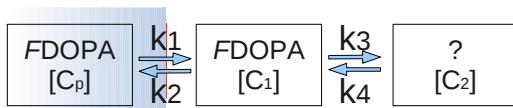


FIG. 2.6 – Modèle à 3 compartiments de la fixation de la ^{18}F -Dopa

$[C_p]$ est la concentration d'activité de ^{18}F -Dopa dans le plasma, elle est généralement exprimée en kBq/mL. Elle est appelée fonction d'entrée. $[C_1]$ et $[C_2]$ sont les concentrations d'activité de ^{18}F -Dopa et de ^{18}F -Dopa métabolisée dans le tissu en kBq/mL.

La concentration tissulaire totale $C_T(t)$ (éq.2.3) mesurée en TEP est définie comme la somme des compartiments isolés des tissus et du produit de la fraction du volume vasculaire dans les tissus, V_p , avec la concentration de radioactivité dans ce même volume.

$$C_T(t) V_T = V_p C_p(t) V_T + V_1 C_1(t) V_T + V_2 C_2(t) V_T \quad (2.3)$$

La contribution de la radioactivité vasculaire est incluse dans ce volume d'une manière qui n'est valable que si la concentration de radioactivité dans ce volume peut être considérée comme étant égale à la concentration de traceur dans le plasma, ce qui est le cas habituellement dans les études ^{18}F -Dopa. Une autre possibilité est de supposer que V_p ne représente que la fraction volumique artérielle, et que la concentration de radioactivité dans le sang veineux est similaire ou tout au moins proportionnelle à la somme des concentrations de radioactivité dans les compartiments tissulaires. Toutes les concentrations en radioactivités sont corrigées de la décroissance physique et sont proportionnelles à la concentration de molécules du traceur.

Les constantes k_1 et k_2 sont les constantes de temps de transfert (respectivement directe et inverse) entre les compartiments artériel et tissulaire. La constante k_3 représente la constante de temps de métabolisation de la ^{18}F -Dopa et k_4 la constante de temps du phénomène inverse. k_1 , k_2 , k_3 , k_4 sont en min^{-1} . Le modèle développé pour le striatum permet d'écrire l'évolution des concentrations dans les compartiments de ^{18}F -Dopa circulante (compartiment vasculaire) et métabolisée (équations différentielles 2.4 et 2.5) :

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_p(t) - k_2 C_1(t) - k_3 C_1(t) + k_4 C_2(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t) \quad (2.5)$$

Nous transposons ce modèle, initialement prévu pour le striatum, pour les tumeurs cérébrales.

Le système d'équations différentielles est résolu par des procédés de dérivations (d'ordre 3) et de substitutions successives (Vesa 2003). L'intégration des équations 2.4 et 2.5 dans l'équation 2.3 donne pour 3 compartiments et 4 paramètres (3C4p) :

$$\begin{aligned} C_T(T) &= [k_1 (k_3 + k_4) + V_p k_2 k_4] \int_0^T \left[\int_0^T C_p(u) du \right] dt \\ &+ [k_1 + V_p (k_2 + k_3 + k_4)] \int_0^T C_p(t) dt \\ &+ V_p C_p(T) \\ &- k_2 k_4 \int_0^T \left[\int_0^T C_T(u) du \right] dt \\ &- (k_2 + k_3 + k_4) \int_0^T C_T(t) dt \end{aligned} \quad (2.6)$$

Après intégration numérique de la mesure de concentration du plasma et des tissus, les coefficients ($P_1, \dots P_5$) sont estimés avec une méthode de moindre carré de Lawson et Hanson (Lawson and Hanson 1974).

Lors d'acquisitions dynamiques, l'échantillonnage de reconstruction des images est assez fin pour décrire l'évolution de l'activité temporelle ^{18}F -Dopa dans la tumeur à l'aide de courbes "d'activité temps".

2.5.3 Fonction d'entrée artérielle

Le *gold standard* pour l'estimation de la fonction d'entrée artérielle en TEP/TDM est la prise de sang artérielle à l'entrée de l'organe (carotide interne hémilatérale à la tumeur). Cette procédure, en plus d'être invasive et douloureuse pour les patients, est délicate à mettre en œuvre et impose beaucoup de contraintes supplémentaires (temps, compétences).

Une autre méthode consiste à estimer l'AIF à partir des images elles-mêmes. Nous parlons alors d'*image-derived input function* (IDIF) ou d'*image-derived arterial input function* (IDAIF). Ce type de recherche peut s'effectuer en deux temps : segmentation d'une région artérielle puis extraction du signal temporel.

Certaines équipes prennent aussi les images d'IRM comme une segmentation d'une région artérielle. Fung et al. (2009) utilisent la segmentation en IRM des artères carotides internes (lumière interne du segment M1, cf. fig 1.3, p.13) puis le recalage avec les images de TEP pour extraire l'IDAIF grâce au TEP. Il compare ainsi l'aire sous la courbe de l'IDIF et celle de ces échantillons de sang prélevé et en déduit un deuxième recalage plus affiné et une correction de l'effet de volume partiel pour approcher le *gold standard*. Ils obtiennent un facteur de corrélation de $0,40 \pm 0,19$ avant le deuxième recalage et $0,69 \pm 0,26$ après recalage. Nous devons préciser ici, qu'ils ont à leur disposition une *High Resolution Research Tomograph PET* (HRRT-PET) de résolution optimale de 3 mm.

En 2007, Mourik et al. (2008a) proposent une méthode d'extraction de l'IDIF avec des images au ^{11}C -flumazenil à 7 mm de résolution sous réserve d'une calibration au préalable (incluant la correction de l'effet de volume partiel).

En 2008, Mourik et al. (2008b) détaillent leurs résultats de ^{11}C -flumazenil sur 6 patients avec une HRRT-PET (2,3 à 3,4 mm de résolution *full width at half maximum* (FWHM)). Ils prouvent encore la nécessité de leur calibration avec un $r=0,83 \pm 0,21$ entre l'IDIF et le *Blood Sample Input Function* BSIF.

En 2009, Mourik et al. (2009) étendent leur méthode avec du ^{11}C -verapamil et du ^{11}C -PK11195. La comparaison avec le standard BSIF montre toujours la nécessité d'une calibration.

La méthode *local mean analysis* (LMA) qui prend en compte les mouvements physiologiques et les effets de bords de type *spillover* (cf. fig. 2.8, p.42) est définie par Maroy et al. (2008). Le principe de la méthode LMA est le suivant :

- étape 1) extraction du bruit de l'animal ou sujet du fond à l'aide d'un algorithme basé sur l'histogramme des images ;
- étape 2) des points à l'intérieur des organes sont extraits ;

- étape 3) La courbe d'activité temporelle (TAC) moyenne locale est extraite ainsi que les propriétés du bruit du voisinage de ces points ;
- étape 4) l'image est segmentée en régions, chacune d'entre elles correspondant à un point extrait ;
- étape 5) enfin, les régions de TAC similaires sont fusionnées.

Elle présente l'avantage d'être orientée d'un point de vue pharmacocinétique et définit des zones (VOI) dont la cinétique est commune. Dans cette publication, la méthode est appliquée sur l'ensemble des organes d'un rongeur.

L'IDIF implique souvent le recours à des VOIs dans le système vasculaire cérébral. Cette tâche est opérateur-dépendante et longue à réaliser. [Zanotti-Fregonara et al. \(2009\)](#) comparent trois algorithmes de segmentation automatique des artères carotides internes : l'analyse de moyennes locales, l'analyse par composantes similaires (SCA) et le *k-means*. Ils ont comparés l'IDIF sur un fantôme et 4 patients volontaires en ^{18}F -FDG. La méthode par LMA fournit les meilleurs résultats. Elle donne une régression linéaire significative entre l'IDIF et le BSIF de $p < 0,0001$.

Certains auteurs proposent comme AIF une extraction *artérielle* dans la voie veineuse du sinus transversal ([Wahl et al. 1999](#), [Schiepers et al. 2007](#)).

Toutes les méthodes que nous venons de citer demandent soit une haute résolution d'image, soit une technique d'extraction d'AIF non triviale à mettre en œuvre (méthode LMA).

La notion de volume partiel est inhérente à la technique employée en TEP. Cette notion est décrite dans le paragraphe suivant.

2.5.4 Volume partiel

Tout système d'imagerie est sujet au volume partiel. Si on modélise la fonction de réponse d'un système par une fonction gaussienne (fig. 2.7-B), plus la FWHM mesurée est large, plus l'image de l'objet obtenue par le système est dégradée (fig. 2.7-C). Dans le cas de l'imagerie TEP, la résolution spatiale dans les images varie entre 6 et 10 millimètres en moyenne et est moins favorable comparée à celles des modalités d'imagerie anatomique (TDM, IRM) dont la résolution spatiale est de l'ordre du millimètre.

Cette résolution limitée provoque un étalement spatial du signal beaucoup plus important qu'en imagerie anatomique. Ce flou modifie la taille apparente de la structure ainsi que son activité, et rend plus difficile la distinction entre deux structures proches.

A cette résolution spatiale limitée s'ajoute l'effet de l'échantillonnage spatial des images. Les voxels des images TEP utilisés en clinique sont des cubes d'environ 2 millimètres de côté pour le cerveau et d'environ 4 millimètres de côté pour le corps entier. L'information contenue dans un voxel peut donc provenir de différents tissus et les frontières entre les tissus peuvent être mal définies.

2.5.4.1 Définition

On appelle *effet de volume partiel* l'effet combiné du flou lié à la résolution spatiale et de l'échantillonnage grossier des images qui, dans certaines circonstances, biaise les mesures réalisées sur les images. L'effet de l'échantillonnage grossier des images est illustré sur la

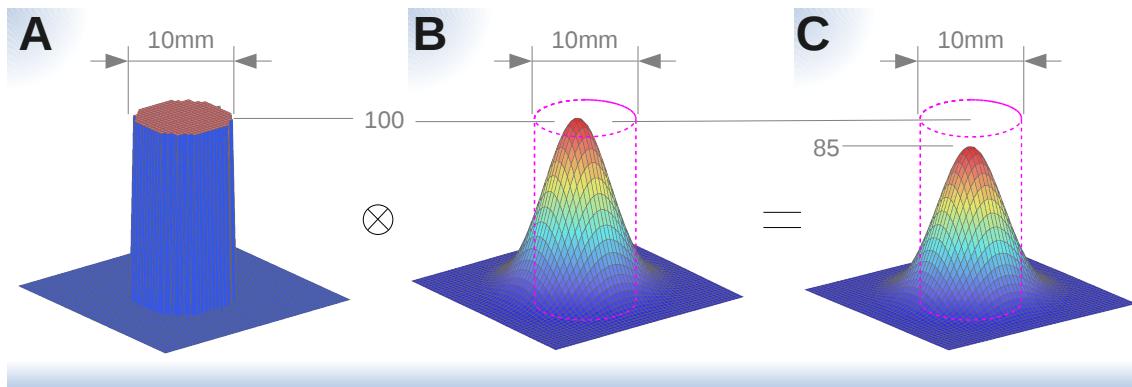


FIG. 2.7 – Illustration de l’effet de volume partiel. A — Source circulaire (diamètre de 10 mm) d’une activité uniforme (unité arbitraire de 100). B — Réponse impulsionnelle du système (PSF). C — Image (signal) observée (l’activité mesurée maximum est réduite à 85) (source [Soret et al. \(2007\)](#)).

fig. 2.7. Une partie du signal est à l’extérieur du disque initial et le signal à l’intérieur y est moins intense (fig. 2.7-B) ([Soret et al. 2007](#)).

L’effet de volume partiel provoque une contamination mutuelle des structures voisines présentant des activités différentes. Par exemple, si un tissu fixant fortement le traceur est à proximité de la structure d’intérêt, une partie de l’activité de ce tissu peut venir artificiellement augmenter la fixation de la structure d’intérêt (notion de *spill-in*).

La taille de la lésion et sa compacité déterminent l’impact de l’effet de volume partiel ([Soret et al. 2007](#)). Les petites structures sont plus soumises à l’effet de volume partiel et plus particulièrement les structures dont la taille est inférieure à trois fois la résolution spatiale ([Kessler et al. 1984](#)). Des structures contenant la même concentration radioactive et dont la taille est différente apparaissent ainsi avec un contraste également différent.

L’image mesurée (fig. 2.8-D) de la distribution de l’activité source (fig. 2.8-A) est le résultat d’une combinaison de *spill-out* (fig. 2.8-B) et de *spill-in* (fig. 2.8-C).

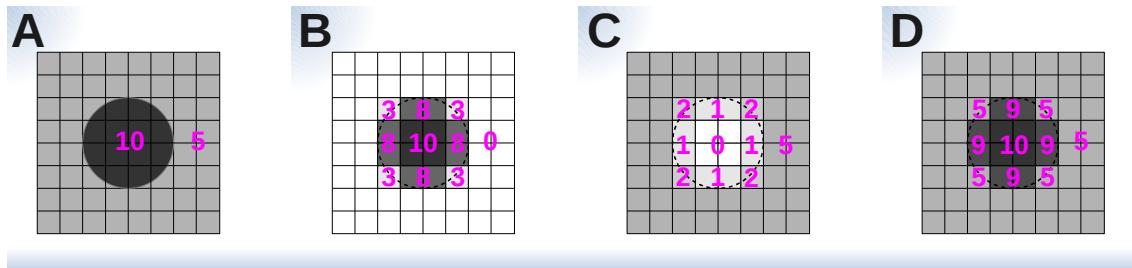


FIG. 2.8 – Illustration des notions de Spill-Out et Spill-In. A — Distribution actuelle d’activité. B — Spill-out. C — Spill-in. D — Image mesurée. (source [Soret et al. \(2007\)](#)).

Dans cette étude, nous devons prendre en compte le volume partiel dans l’extraction du signal de l’AIF. Nous effectuons une correction par coefficient de recouvrement, décrite dans le paragraphe suivant.

2.5.4.2 Réduction et correction

Une méthode utilisée repose sur le calcul d’un facteur de correction appelé coefficient de recouvrement (RC pour *Recovery Coefficient* [Kessler et al. \(1984\)](#)). Cette méthode vise

à corriger *a posteriori* une mesure moyenne d'activité réalisée sur l'image. Elle requiert la connaissance de la résolution spatiale du système et la définition préalable du volume de la structure fonctionnelle (masque binaire), réalisée en général sur une image anatomique de haute résolution.

Cette méthode suppose que la concentration radioactive est homogène dans les structures d'intérêt et que la réponse du système est linéaire.

Nous convoluons le masque binaire avec une gaussienne de FWHM égale à la résolution des images TEP pour définir le RC, et appliquons ensuite la formulation suivante (éq. 2.7) :

$$A_{\text{objet } 0} = \frac{A_{\text{objet}} - A_{\text{structure adjacente}}}{RC} + A_{\text{structure adjacente}}, \quad (2.7)$$

avec $A_{\text{objet } 0}$ la valeur de l'activité réelle, A_{objet} la valeur de l'activité lue par le système TEP et $A_{\text{structure adjacente}}$ la valeur d'activité de la structure adjacente à l'objet. Ce calcul permet d'obtenir l'activité réelle non biaisée par le volume partiel.

2.6 CLASSIFICATION PARAMÉTRIQUE DES VOXELS

Plusieurs méthodes utilisent les informations des voxels d'une région d'intérêt (*region of interest* (ROI)) autour de la tumeur pour distinguer les voxels appartenant à la tumeur de ceux n'appartenant pas à la tumeur. Comme tous les voxels sélectionnés dans cette ROI participent à cette caractérisation, les segmentations obtenues peuvent donc dépendre de la ROI de départ.

Les segmentations manuelles en TEP dépendent fortement de l'opérateur. Nous aurons donc cherché à utiliser des méthodes semi-automatiques.

Nous développerons dans notre étude une méthode semi-automatique qui consiste à utiliser une ROI de petite taille centrée sur la valeur maximale de la ROI tracée manuellement.

Une méthode appliquée aux images statiques en TEP classifie les voxels à partir de l'histogramme d'un volume d'intérêt (*volume of interest* (VOI)) tracé autour de la tumeur (Aristophanous et al. 2007). Elle repose sur un modèle de mélange gaussien pour la distribution des intensités des voxels : ce modèle suppose que la distribution des intensités observées est constituée de plusieurs distributions gaussiennes. Sa résolution permet de discriminer les voxels des tissus sains, les voxels de la tumeur et les voxels intermédiaires.

L'histogramme de la figure 2.9 représente la fréquence des voxels en fonction de leur intensité. Les voxels des tissus sains sont les plus nombreux (fig. 2.9-Bleu), ils ont une intensité plus faible que les tissus tumoraux. Les voxels appartenant à la tumeur ont l'intensité la plus élevée et sont souvent en plus petit nombre ((fig. 2.9-Jaune)). Nous avons encore ici l'effet de volume partiel qui implique que de nombreux voxels contiennent de l'information à la fois du fond et de la tumeur (fig. 2.9-Vert).

La résolution du modèle de mélange gaussien attribue les voxels à l'une des trois classes de l'histogramme. Ensuite, une deuxième étape de classification consiste à réattribuer les voxels intermédiaires dans les classes de la tumeur et du fond. La définition du volume d'intérêt utilisé pour le calcul de l'histogramme détermine le résultat de la segmentation. Nous utiliserons une extension de ce principe de classification dans notre étude.

CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous avons vu dans ce chapitre le principe de fonctionnement d'un tomographe par émission de positons, la formation des images résultats et leurs utilisations en oncologie cérébrale.

La TEP, en tant que modalité d'imagerie fonctionnelle, permet de quantifier des processus physiologiques *in vivo* et de fournir des informations métaboliques précises. Nous avons défini une méthode de mesure de l'information des images par la *Standardized Uptake Value* et introduit des méthodes d'analyses plus complexes comme l'analyse dynamique que nous exploiterons par la suite.

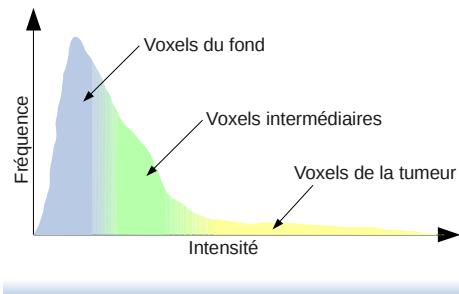


FIG. 2.9 – Histogramme de classification des voxels

3

Tomographie par Résonance Magnétique en neuro-oncologie

3.1	CONTEXTE	47
3.2	PRINCIPE GÉNÉRAL DE L'IRM	47
3.3	CONSTRUCTION DE L'IMAGE	49
3.4	CARACTÉRISTIQUES D'UNE SÉQUENCE IRM	49
3.5	CLASSIFICATION DES SÉQUENCES IRM	49
3.6	SÉQUENCE D'IMAGE ÉCHOPLANAIRE (EPI)	50
3.7	IRM DE PERFUSION DES TUMEURS CÉRÉBRALES	51
3.7.1	Définitions	51
3.7.2	Principe de l'imagerie de perfusion de 1 ^{er} passage en susceptibilité magnétique (DSI)	51
3.7.3	Artéfacts de l'imagerie de perfusion	53
3.7.4	Estimation de la perfusion tumorale	54
3.7.5	Estimation de la fonction d'entrée artérielle	57
3.7.5.1	Localisation de l'AIF	58
3.7.5.2	Méthodes de déconvolution par l'AIF	59
3.7.5.3	Effet de volume partiel affectant l'AIF	59
3.7.5.4	Effet de saturation de l'AIF	61
3.7.6	Incidence de la structure tissulaire (néoangiogenèse) sur le signal	62
3.8	CLASSIFICATION DES GLIOMES DE DAUMAS-DUPORT	65
	CONCLUSION	66

3.1 CONTEXTE

Enjeux et motivations

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM), depuis 1980, est une technique d'exploration *in vivo* non invasive utilisée en pratique clinique ou en recherche. Elle utilise le phénomène de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) découvert en 1946. Nous ne pouvons pas manquer de citer les auteurs que sont E.M. PURCELL et F. BLOCH.

L'IRM est notamment impliquée dans l'imagerie du corps entier et en particulier en imagerie neurologique, musculo-squelettique, cardio-vasculaire, abdominale, et particulièrement en imagerie des tumeurs. Elle permet d'en connaître leur structure anatomique (IRM anatomique), mais également d'en suivre leur fonctionnement (IRM fonctionnelle).

La RMN et l'IRM font appel aux propriétés magnétiques des noyaux des atomes constituant les molécules présentes naturellement dans l'organisme. Elles utilisent un aimant conducteur avec un champ magnétique statique et homogène.

Objectifs et approche générale

Ce chapitre nous amène à comprendre les principes de bases de l'IRM, notamment afin d'obtenir des images de perfusion cérébrale.

Nous commencerons par le fonctionnement général de l'IRM, la technique employée, puis nous continuerais par la notion de protocole et de séquence, pour enfin définir la séquence particulière de perfusion. Une description plus complète peut être trouvée dans le livre "IRM, Imagerie par résonance Magnétique", Doyon et al., 4ième édition, Masson 2004 ([Doyon et al. 2004](#)).

3.2 PRINCIPE GÉNÉRAL DE L'IRM

Le choix du noyaux d'hydrogène en IRM est lié au fait que l'on trouve cet atome en grande quantité dans les molécules qui composent les tissus biologiques et aussi du fait de toutes ces propriétés magnétiques.

Certains noyaux, tels que l'hydrogène (^1H) utilisé en IRM, sont dotés d'un moment magnétique ou spin. Sous l'influence d'un champ magnétique statique \vec{B}_0 d'intensité et de direction \vec{M}_z allant de 1 à 3 Tesla (en clinique) ou plus (en recherche), ils se comportent comme des aiguilles aimantées et s'orientent dans la direction du champ (fig. 3.1).

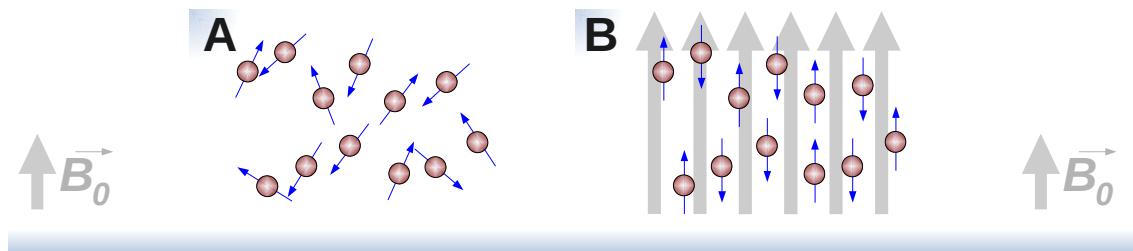


FIG. 3.1 – Influence du champ magnétique permanent sur les protons d'hydrogènes. A — protons libres de moment magnétique aléatoire. B — les mêmes protons dans un champ magnétique \vec{B}_0 .

Au fur et à mesure que les moments magnétiques retrouvent la direction du champ statique z , le signal oscillant qu'ils émettent va en diminuant, jusqu'à disparaître quand tous les moments magnétiques sont de nouveau alignés longitudinalement, c'est-à-dire dans la direction \vec{M}_z (cf. fig. 3.2). Le temps que mettent les moments magnétiques nucléaires à retrouver leur alignement longitudinal (*i.e.*, sur la direction z) est nommé temps de relaxation, noté T_1 . En notant $M_z(0)$ la résultante d'aimantation longitudinale à l'équilibre (lorsque tous les spins sont alignés), on peut donner la loi d'évolution de la « repousse » de l'aimantation longitudinale après avoir appliqué une excitation de direction transversale \vec{B}_1 par rapport à celle de \vec{B}_0 qui aurait fait basculer tous les moments magnétiques au temps $t = 0$:

$$M_z(t) = M_z(0) \cdot (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (3.1)$$

Ce phénomène de relaxation suit une dynamique exponentielle, il faudrait alors un temps infini pour que tous les spins se retrouvent alignés, c'est pourquoi on définit le temps T_1 comme le temps mis pour retrouver 63% de l'aimantation longitudinale à l'équilibre (fig. 3.2).

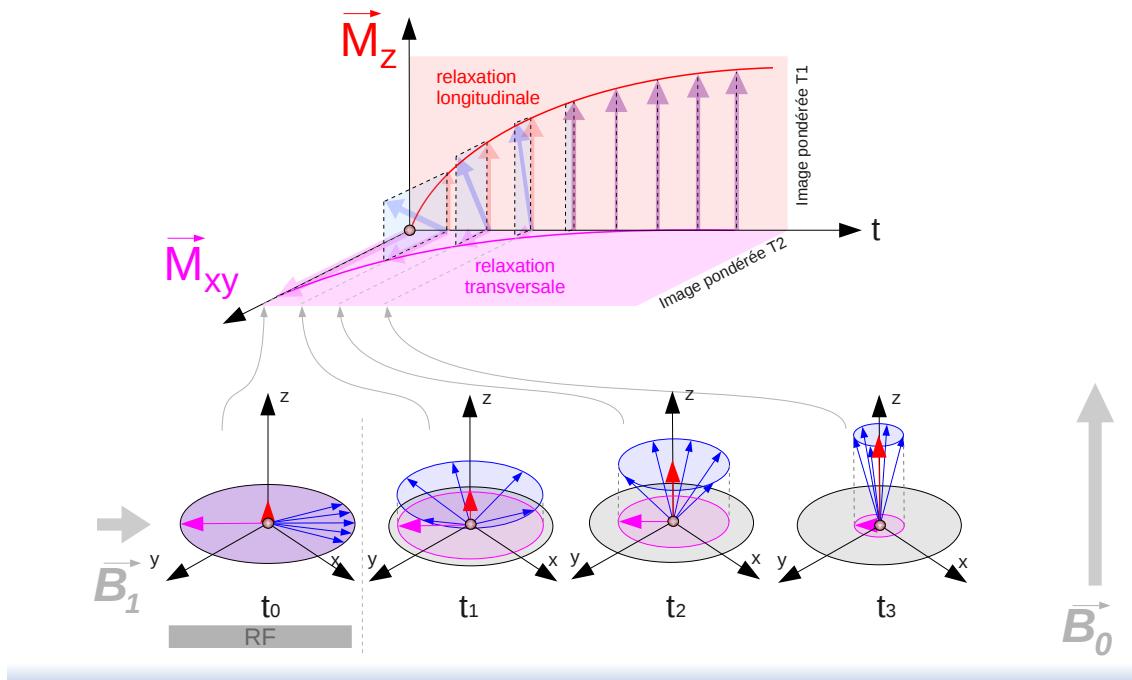


FIG. 3.2 – Relaxation longitudinale et transversale

La relaxation est caractérisée par les constantes de temps T_1 pour la relaxation longitudinale et T_2 pour la relaxation transversale qui dépendent des propriétés physico-chimiques des tissus.

Ce temps T_2 mesure la disparition de l'aimantation transversale, c'est-à-dire de l'aimantation résultant du fait que les moments magnétiques sont synchrones dans leur rotation dans le plan transversal, perpendiculaire à \vec{B}_0 , où ils ont été amenés par l'onde excitatrice oscillante \vec{B}_1 . Le temps T_2 correspond à 63% de perte de l'aimantation transversale. Là encore, il s'agit d'un phénomène qui suit une loi exponentielle (décroissante cette fois) :

$$M(t) = M(0) \cdot (e^{-\frac{t}{T_2}}) \quad (3.2)$$

D'autres modalités d'acquisition permettent de mesurer les constantes T2* : relaxation T2 avec hétérogénéité de B_0 , notamment utilisées en IRM de perfusion.

3.3 CONSTRUCTION DE L'IMAGE

Pour obtenir une image, le principe consiste à appliquer un gradient de champ magnétique élevé dans l'espace de sorte que la fréquence de résonance change d'un point à l'autre de l'objet pour un même type de noyau. Avec une onde de fréquence fixe, seule une région entrera en résonance et fournira du signal.

Le signal RMN "brut" est stocké dans une matrice appelée "espace k ". Les données de l'espace k (ou plan de Fourier, espace fréquentiel) permettent ensuite de reconstituer l'image. En décalant le champ magnétique, une région différente de l'espace k se trouvera en situation de résonance. Ceci permet de sonder une autre zone de l'objet. Le signal ainsi acquis contient l'information de résonance codée en phase et en fréquence, et permet de reconstruire par transformation de Fourier inverse une image présentée en coupes successives pour accéder à la 3D.

3.4 CARACTÉRISTIQUES D'UNE SÉQUENCE IRM

Les éléments indispensables à toute séquence d'imagerie IRM sont :

- une impulsion RF d'excitation, nécessaire au phénomène de résonance magnétique;
- des gradients qui vont permettre le codage spatial (2D ou 3D), et dont l'agencement va déterminer la manière dont est rempli l'espace K ;
- une lecture du signal, qui peut combiner un ou plusieurs types d'échos (écho de spin, de gradient, stimulé...) déterminant le type de contraste (influence plus ou moins importante des temps de relaxation T1, T2 et T2*).

Nous devons choisir les paramètres de la séquence (TR, TE, angle de bascule, facteur turbo, matrice champ de vue...) afin d'obtenir le meilleur compromis entre contraste, résolution spatiale et vitesse.

3.5 CLASSIFICATION DES SÉQUENCES IRM

Il existe deux grandes familles de séquences, en fonction du type d'écho enregistré :

- les séquences d'écho de spin, caractérisées par la présence d'une impulsion RF de 180° de repasage;
- les séquences d'écho de gradient.

Dans chacune de ces familles, de nombreuses variantes ont été développées, principalement pour augmenter la vitesse d'acquisition :

- séquences d'écho de spin rapide (*fast spin echo*) et ultra-rapide;
- séquences d'écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle (*spoiled gradient echo* et *ultrafast gradient echo*), groupe des séquences d'écho de gradient avec état d'équilibre de l'aimantation transversale résiduelle (*steady state gradient echo*) et ses dérivés (avec contraste augmenté et gradients équilibrés), *echo planar imaging* (EPI).

Certaines séquences sont hybrides, mélangeant écho de spin et écho de gradient (GRASSE, SE-EPI). Dans ce manuscrit, nous détaillerons la séquence EPI utilisée pour l'imagerie de perfusion.

3.6 SÉQUENCE D'IMAGE ÉCHOPLANAIRE (EPI)

L'échoplanar imaging (EPI) est la méthode d'acquisition la plus rapide en IRM (100 ms / coupe), mais avec une résolution spatiale limitée.

Elle repose sur :

- une impulsion d'excitation, éventuellement précédée d'une préparation de l'aimantation ;
- une acquisition continue du signal sous la forme d'un train d'échos de gradient, pour acquérir l'espace K en totalité ou en partie (Acquisition *single shot* ou segmentée) ;
- des gradients de lecture et de phase adaptés pour le codage spatial de l'image, avec plusieurs trajectoires possibles pour remplir l'espace K (gradient de codage de phase constant ou intermittent, acquisition spiralée...) ;

Nous utilisons le contraste T2* EPI avec une seule impulsion RF d'excitation (et sans préparation de l'aimantation) dans les séquences de perfusion.

Pour constituer un train continu d'échos de gradient, un gradient de lecture est appliqué en permanence, avec des alternances positives et négatives.

Dans le cas d'une forme en créneaux (*blipped* et *nonblipped EPI*), l'espace K va être balayé de gauche à droite et vice-versa à chaque écho. Dans le même temps, le gradient de codage de phase pourra être permanent et constant (*nonblipped*) ce qui donnera une trajectoire globale en forme de zigzag, ou être intermittent (*blipped*) à chaque début d'écho, ce qui donnera une trajectoire en "créneaux verticaux".

Dans le cas d'un remplissage spiralé de l'espace K, les gradients de codage de phase et de lecture ont une forme sinusoïdale d'enveloppe croissante.

Dans tous les cas, la lecture continue du signal impose de régulariser l'espace K par des interpolations mathématiques, plus ou moins complexes en fonction de la trajectoire du remplissage suivie, les valeurs d'un plan de Fourier matriciel sont calculées avant que l'image puisse être reconstruite. Les séquences d'échoplanar exigent des gradients performants, intenses (pour lire rapidement le signal), avec des temps de montée courts (car les commutations de gradients sont fréquentes).

La technique de l'IRM est complexe. Elle fait à elle seule l'objet d'innombrables thèses. Notre travail est centré sur les traitements post-acquisition. Nous ne détaillerons donc pas d'avantage la technique générale de l'IRM et nous focaliserons directement sur une de ses spécialisations : l'IRM de perfusion.

3.7 IRM DE PERFUSION DES TUMEURS CÉRÉBRALES

3.7.1 Définitions

L'imagerie de perfusion est une technique d'imagerie fonctionnelle utilisant des séquences d'imagerie ultra rapides comme l'échoplanar que nous venons de décrire, qui permet l'étude de la microcirculation cérébrale. Cette microcirculation cérébrale est quantifiée grâce à de multiples paramètres hémodynamiques tels que :

- le volume sanguin cérébral : CBV^1 ;
- le temps de transit moyen : MTT^2 ;
- le débit sanguin régional cérébral : CBF^3 .

Il a été clairement démontré que toutes les tumeurs de haut grade ne se rehaussent pas obligatoirement en séquence classique pT1 après injection de gadolinium et que certaines tumeurs de bas grade sont rehaussées par le produit de contraste (Aronen et al. 1994, Knopp et al. 1999, Le Bas et al. 2005). Cette information de rehaussement manque donc à la fois de sensibilité et de spécificité.

L'imagerie morphologique associée à l'imagerie CBV pallie cette insuffisance et permet la différenciation haut grade / bas grade des tumeurs cérébrales avec plus de sensibilité et spécificité.

De nombreuses publications sont ambiguës concernant le "r" placé devant le CBV . Le "r" est parfois traduit par *regional* alors qu'il doit signifier *relative*. Le terme régional est toujours sous entendu dans ce type d'imagerie. En effet, dans toute transcription de valeur d'image, le voxel (si sa résolution n'est pas infinie) est une quantité non isolée qui prend en compte l'influence positive ou négative des voxels qui lui sont voisins ; effet identique dans toute modalité d'imagerie (cf PVE p. 41). Il faudrait pour être rigoureux rajouter ce "r" en permanence à tout type de paramètre extrait des images. Certains, pour éviter cette confusion écrivent $rrCBV$ pour *regional relative*.

Pour ne pas alourdir les notations, et pour éviter toute ambiguïté dans la suite de cet écrit, nous utiliserons les notations suivantes en omettant volontairement le terme *regional* :

Notation du CBV : CBV . Cerebral Blood Volume (valeur du voxel);
 $rCBV$. relative Cerebral Blood Volume (valeur du voxel par rapport à une référence);
 $crCBV$. corrected relative Cerebral Blood Volume (correction supplémentaire);
 $aCBV$. absolute Cerebral Blood Volume;
 $caCBV$. corrected absolute Cerebral Blood Volume (correction supplémentaire).

3.7.2 Principe de l'imagerie de perfusion de 1^{er} passage en susceptibilité magnétique (DSI)

L'imagerie de perfusion étudie la microcirculation cérébrale grâce à un traceur endogène ou exogène dont le passage vasculaire cérébral modifie le signal localement.

¹Nous utiliserons la dénomination anglaise : *Cerebral Blood Volume*, CBV en abrégé.

²Nous utiliserons la dénomination anglaise : *mean transit time*, MTT en abrégé.

³Nous utiliserons la dénomination anglaise : *regional cerebral blood flow*, CBF en abrégé.

Les traceurs endogènes sont des protons artériels excités. Cette technique est récente et non invasive. Le flux artériel en amont de la région d'intérêt est marqué (l'aimantation est inversée) et, typiquement au bout d'une seconde et demi, plusieurs images de coupes sont acquises dans le volume d'intérêt. L'acquisition est répétée sans marquage cette fois-ci. La soustraction des volumes "marqué – non marqué" permet d'obtenir les images de perfusion. L'intérêt émergent de cette séquence réside aussi dans l'évaluation des traitements anti-angiogéniques et anti-vasculaires, ouvrant de nouvelles possibilités d'avenir pour l'imagerie moléculaire (Huwart et al. 2007). Cette technique directe et rapide oblige à une interprétation en temps réel des images afin de choisir les multiples zones d'études (sans en oublier) et donc la présence du médecin durant l'examen. Cette solution n'est pas retenue dans cette étude où tous les traitements sont différés de l'acquisition et où la perfusion est acquise sur l'ensemble du parenchyme cérébral et non pas en une ou quelques coupes d'amplitude plus restreinte.

Les traceurs exogènes sont des agents paramagnétiques. La technique, en relation avec ces traceurs, mise au point avec l'imagerie TEP ou TEMP s'est développée avec l'IRM. Cependant la relation entre les variations de signal et la concentration en produit de contraste est moins directe en IRM (facteur k) qu'en médecine nucléaire. Le passage de l'agent de contraste dans le système vasculaire cérébral répond au modèle monocompartimental. Après injection en bolus, le passage vasculaire du produit de contraste induit une variation du champ magnétique local avec un déphasage artificiel des spins (effet R, noté $R2^*$ en pondération $T2^*$) dans un rayon équivalent à celui du vaisseau. Cette susceptibilité magnétique induit un raccourcissement du temps de relaxation avec une chute importante de signal (fig. 3.3).

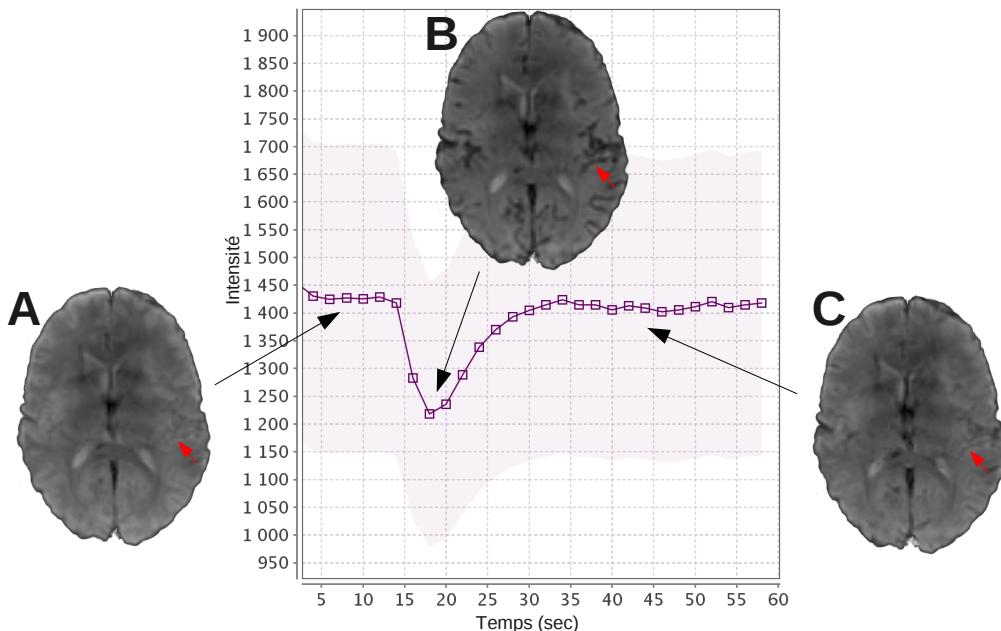


FIG. 3.3 – Signal de perfusion en pondération $T2^*$ provoquée par le passage d'un bolus de gadolinium sur l'ensemble des hémisphères cérébraux (courbe). La coupe $pt2^*$ donne un aperçu des images à des temps charnières. Les flèches rouges marquent une localisation de vaisseau. A — avant. B — pendant. C — après le bolus.

En pratique, la recirculation influence la mesure avant que la totalité de l'agent de contraste ne soit sorti du système vasculaire cérébral. Pour s'affranchir de cette recirculation la courbe de concentration est ajustée par une fonction polynomiale. Le produit

de contraste utilisé est considéré comme localement non diffusible durant le temps de la mesure et restant confiné dans l'espace intravasculaire cérébral. L'acquisition est donc réalisée lors du premier passage pour éviter une dilution du produit de contraste et, surtout, pour que la diffusion extravasculaire due à une éventuelle rupture de barrière hémato-encéphalique ne modifie pas l'intensité du signal. Cette imagerie requiert donc une séquence ayant une forte sensibilité à la susceptibilité magnétique, tel que l'échoplanar en écho de gradient.

Nous utiliserons cette technique d'IRMp dans notre étude.

3.7.3 Artéfacts de l'imagerie de perfusion

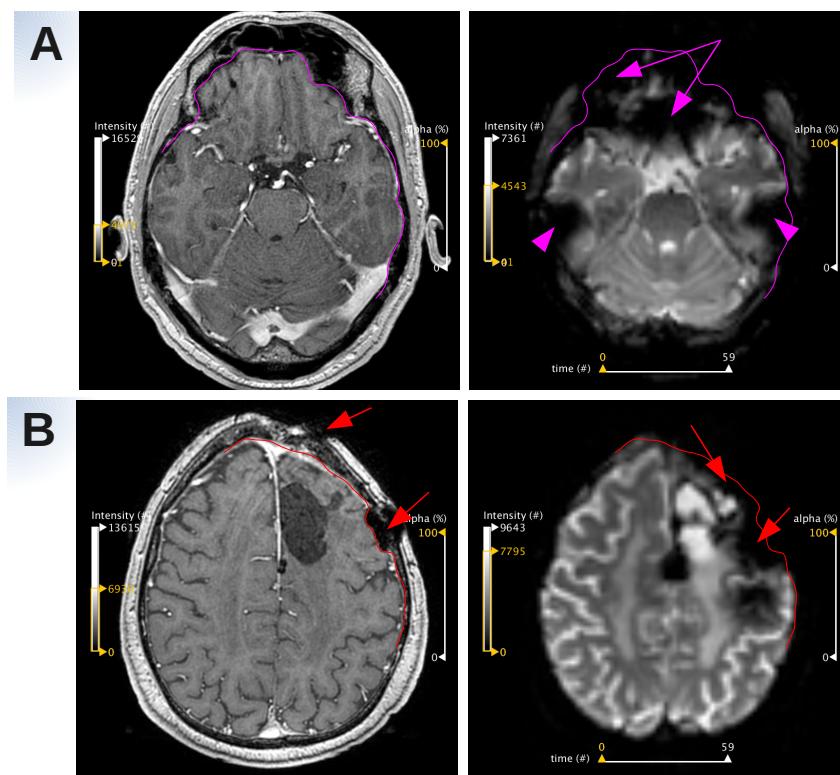


FIG. 3.4 – Artéfact en séquence $pT2^*$ EPI.

A — Artéfact parenchyme/air, 3D $pT1$ IV (image gauche), $pT2^*$ EPI (image droite), due au sinus sphénoïdal (flèches longues) et due aux rochers (têtes de flèches).

B — Artéfact post-chirurgicaux liés au remaniement de la voie d'abord. La région intéressée se trouve dans la zone d'artéfact de séquence d'IRMp. 3D $pT1$ IV (image gauche), $pT2^*$ EPI (image droite).

Les artéfacts en séquence échoplanar sont liés à la sensibilité de la susceptibilité magnétique, qui peut être amoindrie grâce à l'emploi de séquences segmentées au lieu de séquences single-shot, mais au prix d'une augmentation du temps d'acquisition et des imperfections dans les gradients (courants induits en particulier) qui perturbent le codage spatial, à l'origine d'images fantômes.

Le repliement ou *aliasing* correspond à une erreur de codage spatial par sous-échantillonnage, à l'origine de la superposition de structures hors champ sur l'image. Il posait essentiellement problème dans la direction de codage de phase. Depuis les récents algorithmes (~ 2008) des IRM, cet artéfact est corrigé.

En raison des phénomènes de susceptibilité magnétique inhérents à la technique d'écho de gradient utilisée, les images sont habituellement artefactées aux interfaces parenchyme/os ou parenchyme/air, en particulier au voisinage des rochers (fig. 3.4-A) et des cavités aériennes de la face et de la base (jugum frontal), ou des pôles temporaux (Aronen et al. 1994, Knopp et al. 1999).

La chirurgie peut laisser des particules ferromagnétiques (trace qu niveau des agrafes, poudre d'os) ajoute un remaniement de la voie d'abord (fig. 3.4-B) impliquant des pertes de signal. Le matériel ferromagnétique (corps étrangers ferromagnétiques :balles,...) implique aussi des pertes de signal sur la séquence d'imagerie de diffusion en écho de spin.

3.7.4 Estimation de la perfusion tumorale

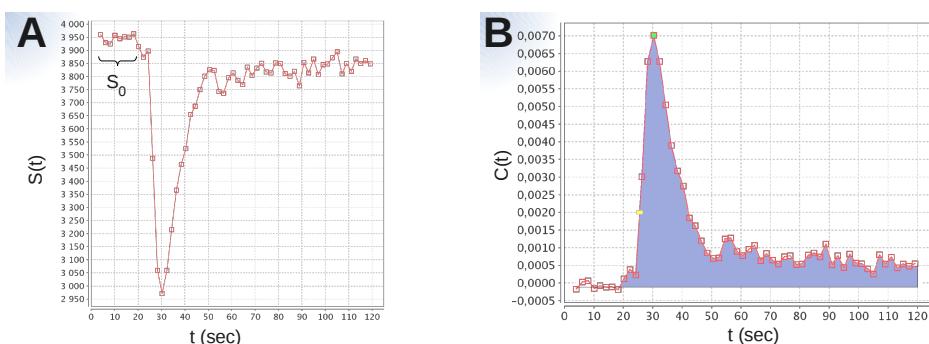


FIG. 3.5 – Signal d'IRM_p et courbe de concentration. **A** — Courbe d'intensité de signal IRM_p. Notons S_0 la ligne de base du signal. **B** — Courbe correspondante de concentration relative.

En l'absence de phénomène de recirculation de l'agent de contraste ou de passage de la BHE, le CBV est proportionnel à l'aire sous la courbe (*area under curve AUC*) (fig. 3.5) de la concentration de l'agent de contraste en fonction du temps.

Cette concentration (éq. 3.3) est proportionnelle à la variation du déphasage de la relaxation transversale $\Delta R2^*$ de $\frac{S(t)}{S_0}$, calculée selon l'équation suivante :

$$C(t) \propto \Delta R2^*(t) = \frac{-k}{TE} \cdot \ln \frac{S(t)}{S_0} \quad (3.3)$$

k : facteur de proportionnalité (=problème de l'IRM pour rendre des valeurs absolues);
 S_t : intensité du signal à l'instant t ;

S_0 : ligne de base de l'intensité du signal avant injection;

TE : temps d'écho de la séquence.

Le rapport signal/bruit maximum pour ce type de courbe est obtenu quand le signal minimum est à 37% de l'intensité de signal S_0 (Smith et al. 2003).

Nous caractérisons une courbe de bolus, que l'on appelle aussi courbe de 1^{er} passage par des valeurs clés : *BAT*, *TTP*, *MTT*, *AUC* et *FWHM* définies sur la figure 3.6

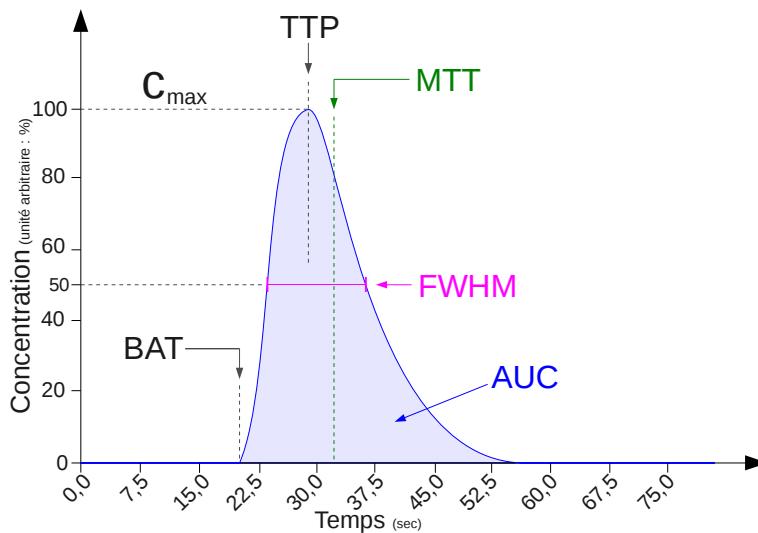


FIG. 3.6 – Caractéristiques d'une courbe de bolus.

BAT — bolus arriving time : donne le temps "top départ" du passage du bolus.

AUC — area under curve : aire sous la courbe de concentration du produit = CBV.

FWHM — full-width at half maximum : intervalle de temps correspondant à la largeur du pic à mi-hauteur.

MTT — mean transit time : temps moyen qu'il faut au produit pour passer dans les vaisseaux.

TTP — time to peak : temps mis par le produit pour être au maximum de sa concentration (C_{max}).

Afin de calculer avec précision le $rCBV$, le choix du volume d'intérêt dans la zone pathologique est primordial.

Le choix du volume d'intérêt (VOI) en zone pathologique : Nous devons essayer de choisir ce VOI dans la zone où le CBV apparaît le plus élevé (Grand et al. 2007). C'est en effet dans la zone d'angiogenèse maximum qu'il est préférable de caractériser la lésion.

Pour ce faire, il faut que le VOI soit placé en dehors des gros vaisseaux corticaux, et en dehors de zones qui incluraient des vaisseaux profonds ou une partie des plexus choroïdes. Nous nous aidons pour cela des coupes axiales en pT1 qui auront été acquises en général à distance de l'injection pour apprécier la prise de contraste conventionnelle de ceux-ci.

La taille du VOI devrait inclure plusieurs pixels pour éviter les erreurs de SNR. En déplaçant ce VOI, nous pouvons apprécier les variations de ce paramètre dans différentes zones de la lésion, apprécier aussi l'allure de la courbe de premier passage et la qualité de l'ajustement pour faire un choix qui soit cohérent. Ce travail est fait sur les différentes coupes qui passent par la tumeur d'où la notion de volume d'intérêt.

Notons tout de même que la localisation de ce VOI est difficile à préciser lorsque la tumeur est infiltrante du fait de la perte de la limite anatomique de la lésion.

Théorème du volume central : Compte tenu de ces définitions, nous prenons comme calcul de référence le théorème du volume central en analyse compartimentale pour un traceur paramagnétique non diffusible (le chélate de gadolinium dans notre étude) (Ostergaard et al. 1996b;a).

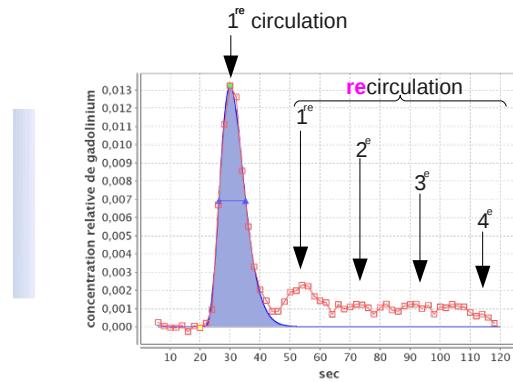


FIG. 3.7 – Recirculation du produit de contraste. Le signal réel (courbe rouge) présente plusieurs pics dus à la recirculation du produit. La fonction gamma (courbe bleue) estimée sur le 1^{er} pic ne présente plus de recirculation.

Considérons un bolus de traceur non diffusible à l'instant $t = 0$. Ce bolus peut être considéré comme étant l'apport, ou l'entrée, à un VOI de tissu. Les particules du traceur suivent des chemins différents à travers le VOI et leurs temps de transit ont donc une distribution caractéristique de flux en fonction de la structure vasculaire (entrée → tissu → sortie). La fonction de densité de probabilité de ces temps de transit est notée $h(t)$, fonction de transfert. Quand une entrée artérielle $C_{AIF}(t)$ est donnée au VOI, la concentration du traceur dans la sortie veineuse (*Veinous Output Function* (VOF)), $C_{VOF}(t)$, de la région est donc donnée par (éq. 3.4) :

$$C_{VOF} = C_{AIF}(t) \otimes h(t) = \int_0^t C_{AIF}(\tau) h(t - \tau) d\tau \quad (3.4)$$

MTT : Le MTT pour les particules du traceur est défini en terme de densité de fonction (éq. 3.5) :

$$MTT = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} \tau h(\tau) d\tau}{\int_{-\infty}^{+\infty} h(\tau) d\tau} \quad (3.5)$$

La distinction entre ce MTT et le BAT de la courbe obtenue à partir de l'imagerie intravasculaire des passages de bolus est cependant cruciale dans les tentatives qui utilisent des traceurs intravasculaires pour mesurer le flux absolu (Weisskoff et al. 1993).

Le calcul du MTT basé sur une notion de volume, comme le CBV, est aussi sujet au phénomène de recirculation de l'agent de contraste que nous traitons dans le paragraphe suivant.

Phénomène de recirculation : Les phénomènes de recirculation sont toujours présents à des degrés divers (fig. 3.7.4). Ils sont pris en compte (plus exactement supprimés) par une fonction mathématique de correction de type « gamma-variée incomplète» (Numerical Recipes in C, seconde édition 1992, Press et al. (1992) p.216) :

$$\Gamma(t) = K_{scale} (t - t_0)^\alpha \cdot e^{\beta(t-t_0)}. \quad (3.6)$$

avec K_{scale} un facteur d'agrandissement, t_0 le temps au BAT, α et β les paramètres de la fonction gamma incomplète. Cette fonction est ajustée sur la courbe de concentration du bolus de perfusion en employant la méthode de minimisation itérative de descente de gradient de Levenberg et Marquardt.

Le choix de la VOI en zone saine : Plusieurs possibilités sont envisageables (Grand et al. 2007) :

- soit retenir en zone saine un VOI symétrique à celui choisi en zone pathologique quand c'est possible ;
- soit choisir systématiquement un VOI dans une zone de substance blanche repérable sur la même coupe ;
- soit choisir un VOI qui englobe la majeure partie de l'hémisphère controlatéral à la tumeur.

En pratique dans notre étude, nous utilisons la solution plus rapide et mieux définie de placer un VOI dans la substance blanche.

On calcule ensuite par simple division le rapport entre le volume sanguin cérébral dans la lésion (*tum*) et le volume sanguin cérébral en zone normale (*ref*). Cette valeur CBV_{tum}/CBV_{ref} est considérée par la suite. On la notera *rCBV*.

Il est clair que la mesure faite dans ces conditions est sujette à des variations inter et intra observateurs assez importantes, de l'ordre de 20% à 30% (Grand et al. 2007). Ces variations seront d'autant plus importantes que la lésion est hétérogène et angiogénique car il y a alors un problème supplémentaire dû à la segmentation de la tumeur.

Valeurs *rCBV* retrouvées dans la littérature : Nous considérons un seuil du rapport *rCBV* qui se situe entre 1,5 et 2 pour définir une néoangiogenèse comme significative.

Quelques valeurs de *rCBV* obtenues lors de travaux portant sur la différenciation des gliomes BG/HG sont données dans le tableau 3.1.

TAB. 3.1 – Valeurs de *rCBV* de gliome issues de la littérature

	(n patients) <i>rCBV_{BG}</i>	(n patients) <i>rCBV_{HG}</i>	p-value
Hakyemez et al. (2005)	(11) $1,69 \pm 0,51$	(22) $6,50 \pm 4,29$	$p < 0,001$
Knopp et al. (1999)	(3) $0,92 \pm 2,19$	(26) $5,07 \pm 2,79$	$p < 0,001$
Shin et al. (2002)	(6) $2,00 \pm 1,54$	(11) $4,91 \pm 1,81$	$p < 0,05$
Lee et al. (2001)	(4) $1,75 \pm 1,51$	(18) $3,97 \pm 0,56$	$p < 0,01$

Voici les valeurs de *aCBV* mesurées chez des sujets sains (Rempp et al. 1994) :

Substance grise : $aCBV = 8,0 \pm 3,1 \text{ mL / 100g de tissu}$

Substance blanche : $aCBV = 4,2 \pm 1,0 \text{ mL / 100g de tissu}$.

3.7.5 Estimation de la fonction d'entrée artérielle

L'estimation de la fonction d'entrée artérielle *AIF* est toujours en 2011 un problème épique de la perfusion en IRM. Cette AIF permet une quantification absolue du *CBV* (cf. paragraphe 11.3 p.186). Elle suscite de nombreuses études, méthodes et questions afin de localiser le meilleur signal d'entrée.

En effet, en vertu du théorème du volume central, la quantité de traceur intravasculaire (éq. 3.7) dans un VOI est déterminée par (Rempp et al. 1994) :

$$aCBV_{VOI} = \int_{-\infty}^{+\infty} C_{VOI}(\tau) d\tau \Big/ \int_{-\infty}^{+\infty} C_{AIF}(\tau) d\tau \quad (3.7)$$

Cette formulation implique la connaissance précise de l'AIF.

Plusieurs localisations d'AIF sont possibles. Les AIF locales au tissu ou les AIF dans l'artère cérébrale moyenne (MCA) comme moyenne générale au parenchyme cérébral, d'autres recherchent par des algorithmes automatiques le signal qui pourra faire office d'AIF avec certains critères de recherche.

La figure 3.8 schématise les calculs pour obtenir les *CBF*, *CBV* et *MTT*.

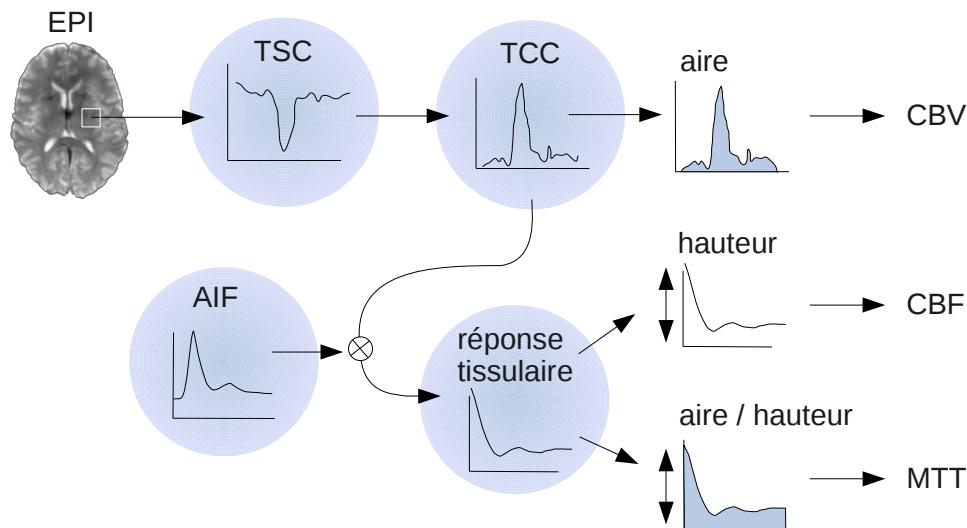


FIG. 3.8 – Schéma de déconvolution du signal temporel par l'AIF. — EPI :echo planar imaging ; TSC :time signal curve ; TCC :time concentration curve ; AIF :arterial input function ; CBV :cerebral blood volume ; CBF :cerebral blood flow ; MTT :mean transit time.

3.7.5.1 Localisation de l'AIF

L'AIF optimale peut être localisée par plusieurs approches. La méthode peut être globale (sur tout le parenchyme) ou locale (VOI ciblé généralement sur les carotides internes). Voici à titre d'exemples quelques publications récentes qui évoquent différentes mises en œuvre.

L'analyse par minimisation d'un critère permet de localiser une AIF dans tout le parenchyme. [Ducreux et al. \(2006\)](#) compare plusieurs méthodes de segmentation de l'AIF basées sur des VOI de 158 mm^3 (9 voxels). Les méthodes les plus intéressantes sont celles qui ajoutent un facteur multi-critères aux valeurs de l'AIF qui est cherchée dans l'artère cérébrale moyenne gauche puis droite et dans l'artère cérébrale postérieure gauche puis droite. Ce facteur supplémentaire provient d'une recherche de courbe optimale sur l'ensemble du parenchyme pour laquelle :

- C_{max} est la plus grande ;
- la localisation est la plus au centre de l'image (artères recherchées) ;
- le TTP le plus tôt.

Aucun *gold standard* pour les VOI d'AIF pris dans les artères cérébrales ne permet de valider ces exemples. Cette technique est implantée dans le programme *Diffusion Perfusion TOOL* (DPTOOL) associé que nous utiliserons dans cette étude.

L'analyse par composantes indépendantes (ICA en anglais) permet aussi de localiser une AIF. Calamante et al. (2004) démontrent ainsi un *MTT* plus court et un *CBF* plus élevé comparativement à d'autres méthodes (importance accrue pour les ischémies cérébrales).

3.7.5.2 Méthodes de déconvolution par l'AIF

La prise en compte de l'AIF pour l'interprétation des courbes de concentration de la perfusion s'effectue en déconvoluant ces courbes par l'AIF estimée. Plusieurs méthodes de déconvolution existent.

Nous les citons sans les développer dans ce manuscrit car nous n'utiliserons pas ces méthodes de déconvolution dans cette étude. Certains utilisent une approximation exponentielle (Keeling et al. 2009), d'autres emploient la décomposition en valeurs singulières (SVD) (Salluzzi et al. 2005, Smith et al. 2000), des méthodes de minimisation des moindres carrés (MSE) (Li et al. 2003) ou encore la transformée de Fourier (FT) (Salluzzi et al. 2005, Smith et al. 2000).

3.7.5.3 Effet de volume partiel affectant l'AIF

L'effet du volume partiel de l'EPI est un sujet difficile en IRMp. Des publications évoquent ainsi une multitude de méthodes de corrections. Voici un récapitulatif de quelques unes d'entre elles (d'avant 2010) traitant ce sujet :

Celle de Bleeker et al. (2009) incite à rechercher une AIF juste à l'extérieur de la lumière du vaisseau, pour y trouver une mesure de concentration de gadolinium qui suivrait alors seulement une relation linéaire. L'hypothèse sous-entendue est que le flux empêche une relation linéaire dans la lumière du vaisseau (fig. 3.9).

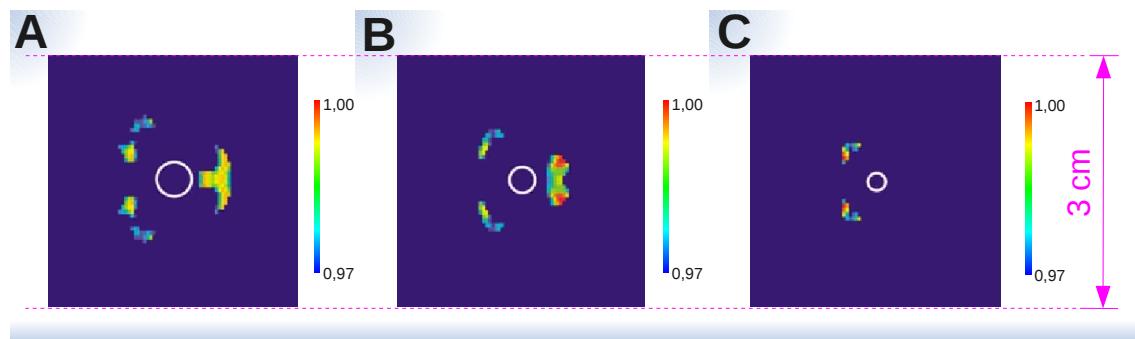


FIG. 3.9 – Localisation optimale de l'AIF en IRM 3T (1 excitation EPI + segmentation) avec un fantôme d'artère cérébrale moyenne (BHE intacte) et une injection de Gadolinium à 88 L/mmol/sec en relaxation transversale et 3,3 L/mmol/sec en relaxation longitudinale (source Bleeker et al. (2009)). A — Vaisseau de 4 mm de diamètre. B — Vaisseau de 3 mm de diamètre. C — Vaisseau de 2 mm de diamètre.

Celle de Chen et al. (2005a) propose de minimiser l'effet de volume partiel sur l'AIF, par une réduction du pic de l'AIF (fig.3.10). Cette réduction n'est pas linéaire et demande une correction plus importante si la fraction du volume artériel est importante dans le voxel. La fraction artérielle est fixée en prenant un intervalle d'intensité de 20% à 50% par rapport à l'intensité maximale et un autre de 10% à 85%. Lorsque la fraction est à 100%, le volume de sang est identique au volume du voxel lui-même et aucun facteur de correction n'est nécessaire (égal à 1). Lorsque cette fraction est à 0%, il n'y a que du tissu dans le volume du voxel et donc une concentration à 0 en gadolinium.

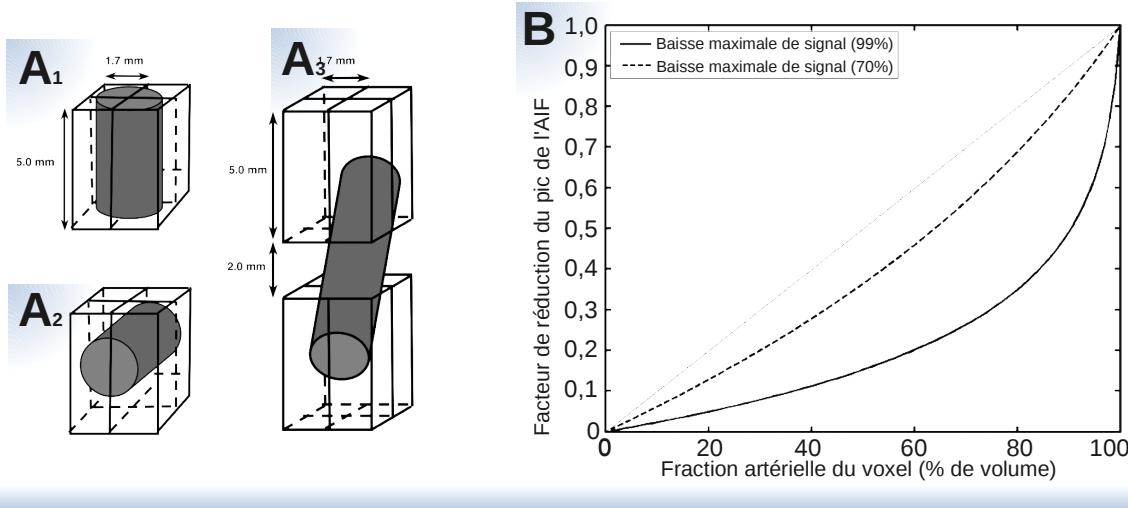


FIG. 3.10 – Effet de volume partiel en IRMP. A1,2,3 — Représentations possibles de la position de l’artère cérébrale moyenne de 2 mm dans un voxel de 1,7 × 1,7 × 5,0 mm. B — Facteur de correction (réduction du pic de l’AIF en fonction de la densité artérielle du voxel (100%, 85%, 50%, 20%, 10%) pour deux concentrations en gadolinium données 99% et 70%. (source [Chen et al. \(2005a\)](#))

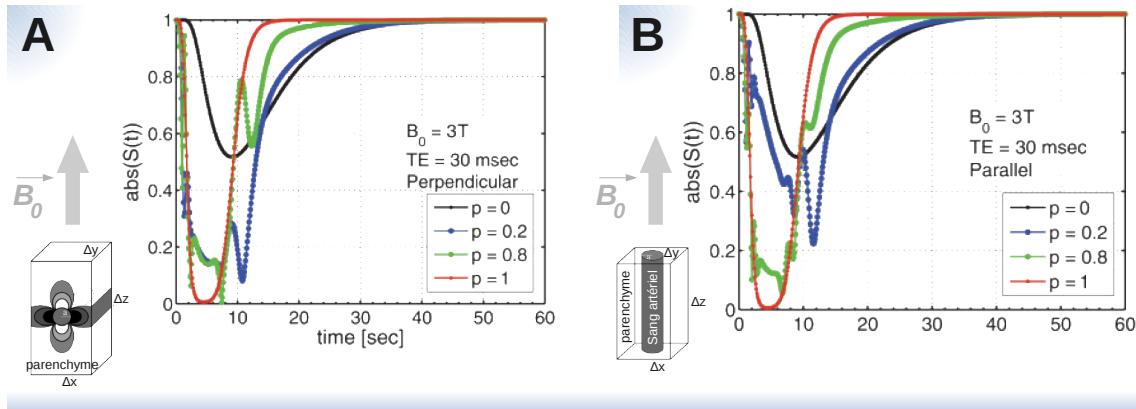


FIG. 3.11 – Effet de volume partiel en IRMP avec différentes contributions de volume de tissu. A — Effet de volume partiel quand l’artère est parallèle à \vec{B}_0 . B — Effet de volume partiel quand l’artère est perpendiculaire à \vec{B}_0 . (source [Kjolby et al. \(2009\)](#))

Celle de [Kjolby et al. \(2009\)](#) qui étudient l’effet de volume partiel suivant que l’artère est parallèle ou perpendiculaire à \vec{B}_0 dans le voxel étudié. Un $p=1$ correspond à 100% de sang artériel, $p=0,8$ correspond à 80% de sang artériel et 20% de tissu, $p=0,2$ correspond à 20% de sang artériel et 80% de tissu et $p=0$ correspond à 100% de tissu. Nous retenons principalement de cette publication que les courbes d’AIF ont approximativement la même amplitude lorsque p est strictement supérieur à 20% de sang artériel en topologie parallèle. Cette remarque ne s’applique pas lorsque l’artère est perpendiculaire à \vec{B}_0 (fig. 3.11, courbe avec $p=0,2$). Pour limiter l’effet de volume partiel affectant l’AIF, les auteurs proposent de prendre les VOIS dans les artères parallèles à \vec{B}_0 dans lesquelles aucune saturation du signal n’est observée.

Quelques limitations persistent cependant :

- seuls deux angles de recherche 0° et 90° sont testés dans cette étude ;
- les effets de relaxation dans les tissus et encore plus dans le sang sont dépendants du taux d’hématocrite ;
- les artères larges montrent un décalage de signal dans la direction de la phase lors du passage du bolus, décalage non pris en compte dans cette étude.

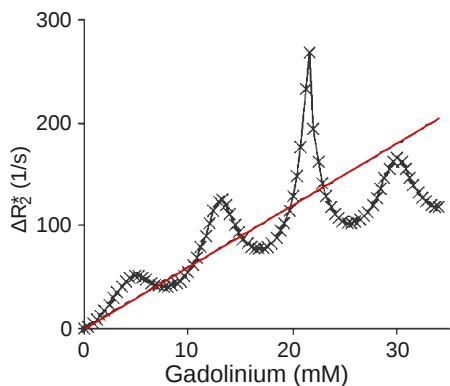


FIG. 3.12 – Signal, gadolinium et composition tissulaire : 100% de sang (droite rouge), 70% sang et 30% de tissu (croix) (source [van Osch et al. \(2001\)](#)).

Celle de [van Osch et al. \(2001\)](#) indique que l'effet de volume partiel dépend linéairement de la concentration de gadolinium, mais indique aussi une contribution des tissus environnants de l'AIF. Les auteurs proposent une correction afin de corriger (linéariser) le facteur de variation de concentration du gadolinium (le passage de la courbe des croix vers la droite rouge (fig. 3.12)).

D'autres effets s'ajoutent à l'effet de volume partiel, notamment un effet de saturation du signal lors de la chute de celui-ci quand le bolus passe dans le voxel que nous décrivons dans la partie suivante.

3.7.5.4 Effet de saturation de l'AIF

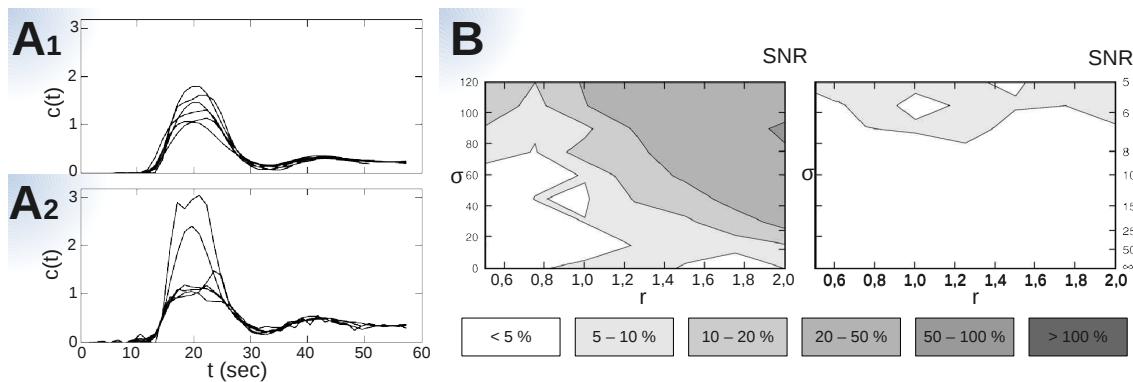


FIG. 3.13 – Effet de saturation de l'AIF. (r : relative bolus dosage, σ : écart-type du bruit, SNR : rapport signal-bruit, attention graphique à deux échelles) A1(A2) — AIFs de 6 patients à partir de VOI dans le segment M3(M1) de l'artère cérébrale moyenne. B — Altération relative (niveau de gris en %) du $rCBV$ causée par l'effet de saturation de l'AIF pour différents SNR (graphique droit) et différents écart-types du bruit δ (graphique gauche) (source [Brunecker et al. \(2007\)](#)).

l'application d'un cadre théorique basé sur une théorie de transport-diffusion et l'utilisation des bolus-forme dans le tissu.

[Brunecker et al. \(2007\)](#) ont effectué une simulation de Monte Carlo avec des modèles basés sur les transports de molécules en diffusion et la forme de bolus dans les tissus pour mettre en évidence la saturation du signal dans la MCA. Ils ont pour cela pris un VOI dans les segments M1, puis M3 de la MCA (cf. MCA fig. 1.3, p.13) de 6 patients (fig. 3.13-A1, A2). Les résultats après application d'une correction basée sur des calculs de variances montrent l'altération relative du $rCBV$. Nous observons ainsi l'importance de leur correction en fonction de la concentration du gadolinium par l'augmentation de

la surface d'altération inférieure à 5% avant et après correction (fig. 3.13–B gauche, puis droite).

3.7.6 Incidence de la structure tissulaire (néoangiogenèse) sur le signal

Le signal de perfusion peut présenter différents aspects en IRM. Nous pouvons les résumer de la manière suivante, en reprenant la figure 1.10 page 21 et les étapes qu'elle illustre.

Le signal que nous retrouvons dans l'ensemble du parenchyme cérébral sain (fig. 3.14) se décrit par le passage du bolus suivi d'un phénomène de recirculations successives de ce même bolus de plus en plus dilué dans le volume vasculaire.

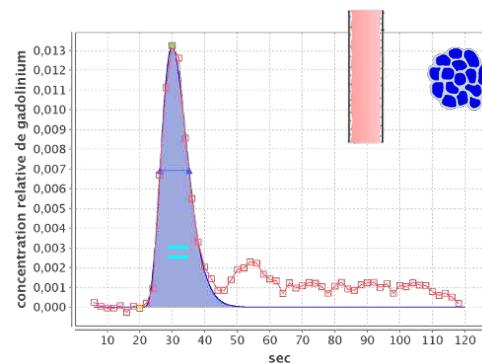


FIG. 3.14 – Courbe relative à la néoangiogenèse (Étape A)

Le signal représenté par une descente sous la ligne de base (S_0) après le passage du bolus (fig. 3.15) définit une fuite d'agent de contraste (destruction de la lame basale du capillaire). Cela correspond à une rupture de la BHE.

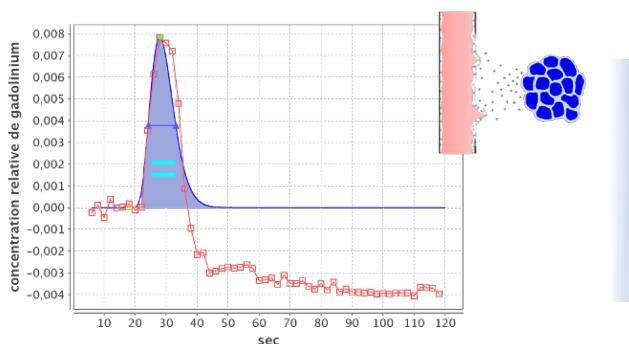


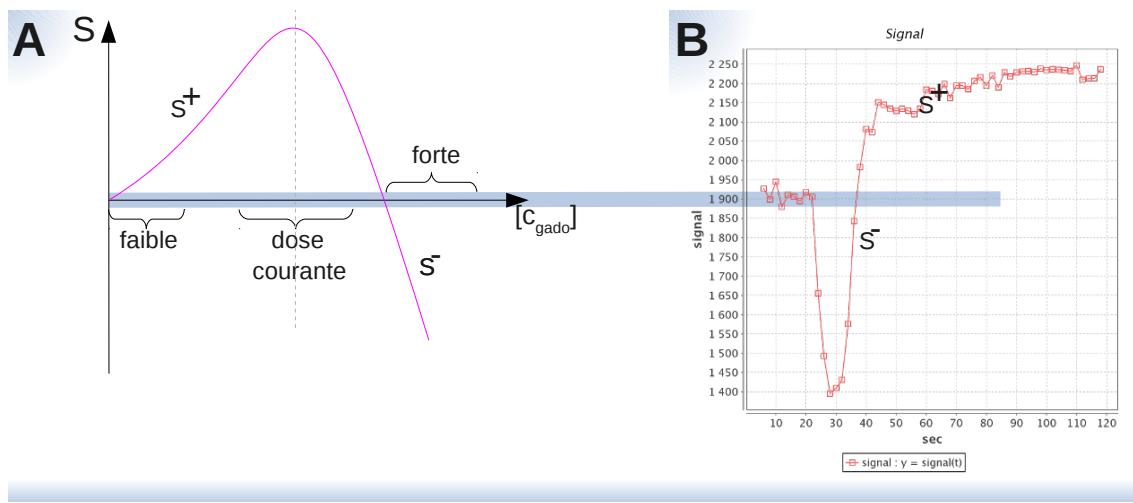
FIG. 3.15 – Courbe relative à la néoangiogenèse (Étape B). La fuite capillaire par extravasation entraîne un effet pT1 et une augmentation du signal supérieure à la ligne de base provoquant paradoxalement des valeurs aberrantes de concentrations qui apparaissent négatives.

En effet celui-ci est composite et fait intervenir de façon non linéaire le T1, le T2 et les paramètres d'acquisition des séquences.

Les calculs montrent à faible concentration un effet positif ("s+") sur le signal, et à forte concentration, un effet négatif ("s-"). Aussi doit-on inclure la notion supplémentaire que les produits de contraste paramagnétiques sont des agents de contraste positifs ou négatifs en fonction de la concentration utilisée (fig. 3.16).

Nous observons ainsi dans la *durée de vie du bolus* un phénomène de forte concentration au départ jouant un rôle négatif sur le signal.

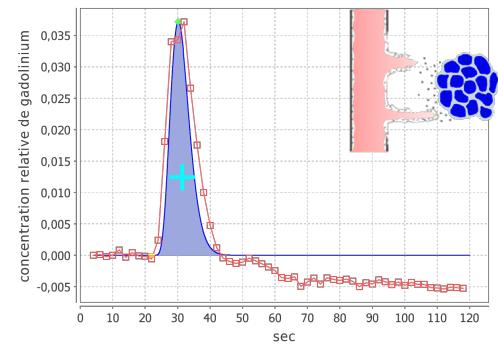
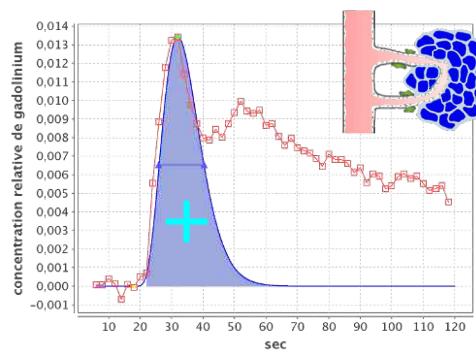
Progressivement le bolus se dilue dans le volume vasculaire. La concentration en gadolinium diminue, et si nous retrouvons un effet positif sur le signal en fin de séquence, cela traduit un reste de gadolinium dilué dans le tissu cérébral (d'où la déclaration d'une fuite du compartiment vasculaire) (fig. 3.17).

FIG. 3.16 – *Signal et concentration en gadolinium*

L’accumulation des informations peut faire correspondre une courbe ayant une augmentation du *rCBV* (symbolisé par le “*s+*” dans l’aire sous la courbe) avec une chute de signal supplémentaire sous la ligne de base.

Les effets paramagnétiques des agents de contraste paramagnétiques exogènes tels les chélates de Gadolinium obéissent aux mêmes règles que ceux de la déoxyhémoglobine.

La différence de susceptibilité magnétique entre les vaisseaux remplis d’agents de contraste paramagnétiques exogènes, d’hématies chargées de déoxyhémoglobine, et le milieu interstitiel diamagnétique induit un gradient local de champ magnétique qui s’étend au delà de la paroi vasculaire ([Villringer et al. 1988](#)).

FIG. 3.17 – *Courbe relative à la néoangiogénèse (Étape C)*. Le plus “+” (bleu) symbolise une augmentation de la surface sous la courbe par rapport à l’étape B (attention à l’échelle).FIG. 3.18 – *Courbe relative à la néoangiogénèse (Étape D)*. Le plus “+” (bleu) symbolise une augmentation de la surface sous la courbe par rapport à l’étape B (attention à l’échelle).

Une vascularisation désordonnée, tortueuse (et avec fuite), peut engendrer un non retour à la ligne de base du signal ([d’Arcy et al. 2006](#)). Nous retrouvons ce même type de courbe dans des zones contenant de nombreux vaisseaux ou à quelques millimètres des gros vaisseaux par effet de volume partiel (fig.3.18).

La fig. 3.19 résume l'ensemble des courbes que nous venons de décrire en localisant la position du signal respectif sur une coupe d'IRM de perfusion du patient n°2 (Glioblastome de grade IV de l'OMS).

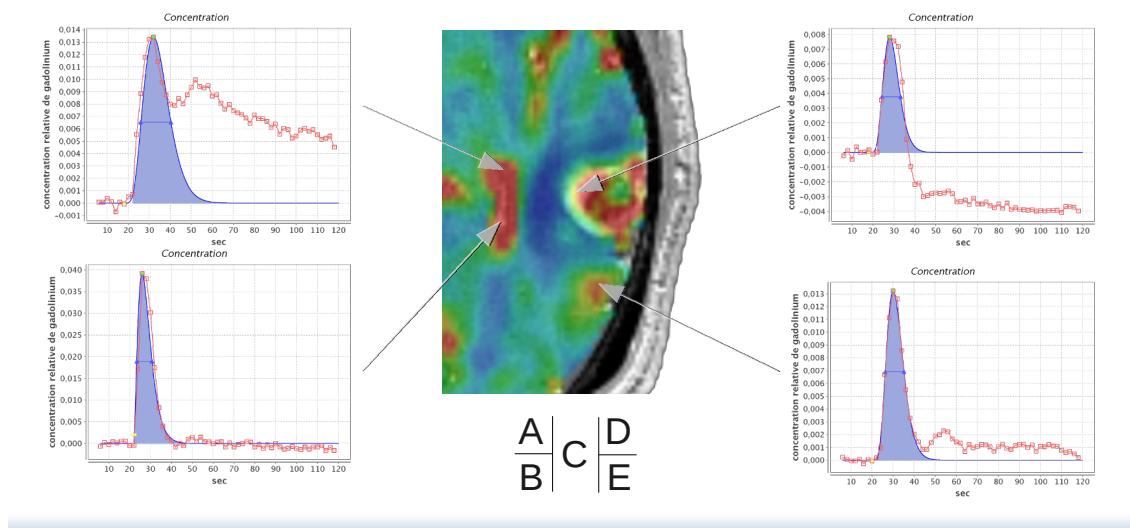


FIG. 3.19 – Exemples de courbe d'IRM de perfusion. A — Signal de mélange de vaisseaux et de tissus avec effet de volume partiel. B — Signal de vaisseaux. C — IRM de perfusion (couleur) sur IRM 3D injectée (niveau de gris). D — Signal de fuite de gadolinium (rupture de la BHE). E — Signal de tissu sans vaisseau.

L'estimation de la perfusion et de la perméabilité (*microvascular leakage*, MVL) ont récemment été corrélées avec l'agressivité et l'angiogenèse des gliomes (Dhermain et al. 2010). L'étude porte sur 46 patients souffrant, de gliomes de grade II de l'OMS, incluant 30 oligodendrogiomes et 16 oligoastrocytomes/astrocytomes (biopsie 51%, résection partielle 65%) (tab. 3.2).

TAB. 3.2 – Survie en fonction des caractères étudiés (Dhermain & al.)

Courbes*	Groupes (n)	Perméabilité	Rehaussement	survie médiane (mois)	survie à 2 ans
—	22	-	-	45	86%
—	12	+	-	32	57%
—	12	+	+	13	19%

* couleur des lignes en relation avec la figure 3.20

Les estimations des *rCBV* pour les gliomes de HG sont abaissées artificiellement par une extravasation de contraste à travers une BHE en mauvais état (Boxerman et al. 2006). Nous supposons que les *rCBV* corrigés des fuites de l'agent de contraste (*crCBV*) ont une corrélation significative avec le grade tumoral histopathologique par rapport à un *rCBV* non corrigé.

Notons que même la courbe de premier passage est décalée pour tenir compte des fuites qui surviennent précocement au cours de ce 1^{er} passage (fig. 3.22). Sans correction, l'*AUC* est sous-estimée, même pour les techniques d'intégration qui s'arrêtent au passage à zéro ou avec l'utilisation d'une fonction gamma. L'étude de Boxerman et al. porte sur un total de 43 patients, incluant 11 tumeurs de bas grade et 32 tumeurs de haut grade.

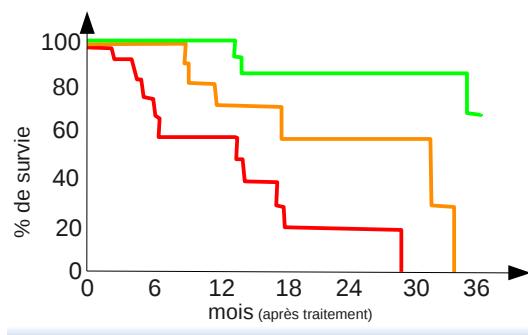


FIG. 3.20 – Progression de la survie après traitement. Vert — pas de perméabilité ni de rehaussement. Orange — pas de rehaussement mais présentant de la perméabilité. Rouge — rehaussement et perméabilité. (source Dhermain & al.)

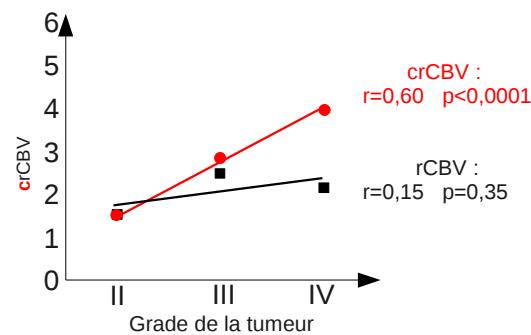


FIG. 3.21 – Différenciation des grades tumoraux en fonction du rCBV corrigé ou non. (Résultats moyennés avec l'amplitude de la caractérisation tumorale de grade II, III, IV de l'OMS)

Les $rCBV$ corrigés de l'extravasation de produit de contraste ($crCBV$) sont corrélés significativement avec le grade des gliomes en utilisant une corrélation de Spearman, alors que le $rCBV$ non corrigé n'est pas corrélé (fig. 3.21). L'écart est attribuable principalement à un niveau artificiellement bas des estimations non corrigées de $rCBV$ dans les tumeurs de HG qui découle de la concurrence des effets T1 de la fuite à travers la BHE lésée.

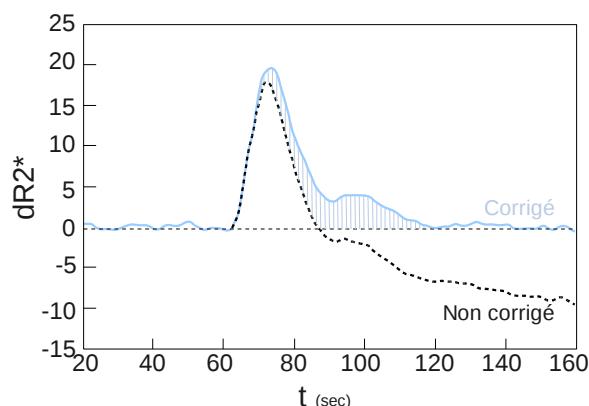


FIG. 3.22 – Courbes de $R2^*$ corrigées et non corrigées, extrait de l'étude de Boxerman et al. (2006)

Malgré une corrélation significative, il existe une variabilité modérée du $crCBV$ au sein de chaque grade avec un chevauchement intergrade. Cela confirme l'idée que le classement du grade des gliomes demeure controversé et que de multiples paramètres, y compris la perméabilité vasculaire et la distribution de la taille des vaisseaux, seront probablement nécessaires pour un pronostic précis.

Les différences moyennes entre les $rCBV$ corrigés et non corrigés sont de 2% pour les grades II de l'OMS, 16% pour les grades III de l'OMS et 74% pour les grades IV de l'OMS (Boxerman et al. 2006).

3.8 CLASSIFICATION DES GLIOMES DE DAUMAS-DUPORT

Daumas-Duport a proposé une classification des gliomes intégrant les données de l'imagerie (Daumas-Duport et al. 1997b;a; 2005). Cette classification utilise deux critères : le rehaussement de contraste et la présence d'une hyperplasie endothéiale.

On distingue dans cette classification deux grades de malignité :

- le grade A, caractérisé par l'absence de rehaussement de contraste et d'hyperplasie endothéliale (médiane de survie : 11 ans) ;
- le grade B, caractérisé par la présence d'une hyperplasie endothéliale ou d'un rehaussement tumoral (médiane de survie : 3,5 ans).

Les oligodendrogiomes infiltrants, non rehaussés, sont classés de grade A tandis que les oligodendrogiomes mixtes sont classés de grade B. Le simple rehaussement de contraste tumoral suffit au classement en grade B.

Selon la classification de Daumas-Duport actuelle, le diagnostic de glioblastome (comme celui du paragraphe précédent) repose sur la présence d'une différenciation astrocytaire certaine et exclusive. Elle intègre aussi des critères histologiques classiques tels que l'atypie nucléaire, la mitose et la nécrose.

CONCLUSION DU CHAPITRE

La détermination de la perfusion cérébrale en IRM nécessite des analyses de signal sophistiquées, en comparaison aux images anatomiques à lecture immédiate. Au même titre que les images d'IRM fonctionnelle ou celles de spectroscopie, les images paramétriques résultantes ne s'interprètent qu'avec une compréhension totale des calculs afin de ne pas faire de contre-sens dans le diagnostic.

Nous avons présenté dans ce chapitre les processus physiques des images d'IRM de perfusion. Nous avons motivé leurs utilisations par des exemples choisis dans la littérature. Nous avons vu l'importance d'une telle acquisition dans le suivi des tumeurs ainsi que dans la découverte des tumeurs primitives, pour en caractériser le plus précocement possible le grade tumoral.

Nous avons évoqué la difficulté de la sélection des zones d'intérêt correspondant à la tumeur et à la zone de référence dans la mise en œuvre du calcul du *rCBV*.

Nous traitons de la fusion de l'imagerie TEP et IRM dans le chapitre suivant.

4

Recalage des modalités :

IRM cérébrale et TEP/TDM cérébrale

4.1	CONTEXTE	69
4.2	GÉNÉRALITÉ SUR LE RECALAGE EN IMAGERIE MÉDICALE	69
4.3	PROCÉDURE COMMUNE AUX RECALAGES	70
4.4	MODÈLES DE TRANSFORMATIONS	71
4.5	MESURES DE SIMILARITÉ	72
4.5.1	Caractéristiques géométriques	72
4.5.2	Intensité des voxels	72
4.5.2.1	Notations	73
4.5.2.2	Différence d'intensité	73
4.5.2.3	Corrélation	73
4.5.2.4	Uniformité du rapport d'image	74
4.5.3	Théorie de l'information	75
4.5.3.1	L'entropie / entropie conjointe	76
4.5.3.2	L'information mutuelle	78
4.5.3.3	Choix de la mesure de similarité dans cette étude	78
4.6	ALGORITHMES D'OPTIMISATION	79
4.7	VALIDATION	80
4.7.1	Définitions	80
4.7.2	Caractéristiques des algorithmes	80
4.7.3	Validation par des points de repères ponctuels	81
4.7.4	Validation par une boucle de consistance	81
4.8	PERSPECTIVES TECHNOLOGIQUES	81
4.9	BIBLIOGRAPHIE	83
	CONCLUSION	83

4.1 CONTEXTE

Objectifs et approche générale

Associer des images issues de modalités différentes telles que TEP et IRM nécessite une mise en correspondance spatiale (recalage) d'images. En effet, les images présentent des différences d'orientations, de tailles, qui rendent difficile la localisation simultanée des zones d'intérêts avec une simple superposition des images.

Ainsi, l'objectif du recalage est d'établir une correspondance point à point la plus exacte possible entre les voxels des différentes images concernées. Il est possible d'aligner les images manuellement, mais cela demande trop de temps à l'utilisateur, et c'est peu reproduit. Il est par conséquent souhaitable de disposer de moyens de recalage d'images entièrement automatiques.

Nous évoquerons dans les paragraphes de départ, les principes généraux des recalages en imagerie avec trois critères de réalisation possibles : critère géométrique, critère d'intensité et critère de théorie de l'information. Nous sélectionnons deux critères dans notre étude (géométrique et théorie de l'information) détaillés dans les parties suivantes.

4.2 GÉNÉRALITÉ SUR LE RECALAGE EN IMAGERIE MÉDICALE

Les algorithmes de recalage automatique des images ont fait l'objet de très nombreuses publications. Quelques critères permettent de choisir la méthode de recalage la plus appropriée à notre application.

Parmi les nombreuses publications, celle de Hutton et al. (2002) propose une analyse complète du recalage du point de vue de la médecine nucléaire et celle de Hill et al. (2001) donne une vision plus mathématique et plus détaillée des concepts de base du recalage. Nous souhaitons ici apporter un point de vue général et schématique des aspects les plus pertinents dans ce domaine en approfondissant seulement les méthodes utiles à cette étude. Nous ne traitons pas de l'impact des mouvements respiratoire et cardiaque pour nos études focalisées sur les zones cérébrales. Nous ne détaillerons donc qu'un seul cas : le recalage rigide d'images cérébrales (IRM et TEP/TDM).

Les divers problèmes de recalage d'images peuvent être classés selon le nombre de sujets et le nombre de modalités mis en jeu Hutton et al. (2002) :

Intra-sujet, intra-modalité : le recalage d'études d'un même individu et d'une même modalité (et/ou temporelle), dans le contexte de la médecine nucléaire, s'applique surtout au recalage d'images de TEP ou de TEMP. Dans le contexte de l'IRM, citons le cas des images d'activité fonctionnelle (IRMf) ou des images de perfusion (IRMP).

Intra-sujet, inter-modalité : le recalage d'images issues d'un même sujet examiné au moyen de modalités différentes s'observe dans les cas les plus habituels qui sont :

- le recalage d'images fonctionnelles (TEP ou TEMP) et d'images anatomiques (TDM ou IRM), à des fins de diagnostic, en pré-radiothérapie, ou pour réaliser une correction d'atténuation ;
- le recalage d'images utilisant différents radionucléides, représentant des processus biologiques différents ;
- le recalage d'images entre la TDM et l'IRM en pré-radiothérapie ;

- le recalage d’images entre la TDM et l’IRM en pré-opératoire.

Inter-sujets, intra-modalité : le recalage de différents individus mais d’une même modalité se rencontre typiquement dans le cas d’une comparaison de groupes par cartographie paramétrique (SPM, *statistical parametric mapping*).

Inter-sujets, inter-modalité : le recalage de différents sujets et de différentes modalités est le domaine de recalage le plus difficile. Une application possible est le recalage d’une image fonctionnelle avec un atlas d’IRM de type *Montreal Neurological Institute* (MNI) ([Mazziotta et al. 1995](#)) ou Talairach ([Talairach and Tournoux 1988; 1993](#)). Dans ces domaines particuliers, l’erreur de recalage due à la générativité des modèles devient non négligeable ([Lancaster et al. 2007](#)).

Nous considérons, dans cette étude, les recalages correspondant au recalage intra-sujet (nos patients au cas par cas), inter-modalité (TEP et IRM) et les recalages correspondant au recalage intra-sujet, intra-modalité pour les images d’IRMp.

4.3 PROCÉDURE COMMUNE AUX RECALAGES

La procédure commune du recalage d’images (fig. 4.1) consiste à appliquer une transformation τ à la deuxième image (image flottante B) pour pouvoir la superposer à la première image (image de référence A). La plupart des algorithmes procèdent par itération en ajustant les paramètres de la transformation τ de façon à maximiser une mesure de similarité ou à minimiser une fonction de coût calculée, à partir de l’image de référence A et de l’image flottante transformée B^τ . La recherche de la transformation la plus adéquate se fait en général par un algorithme d’optimisation.

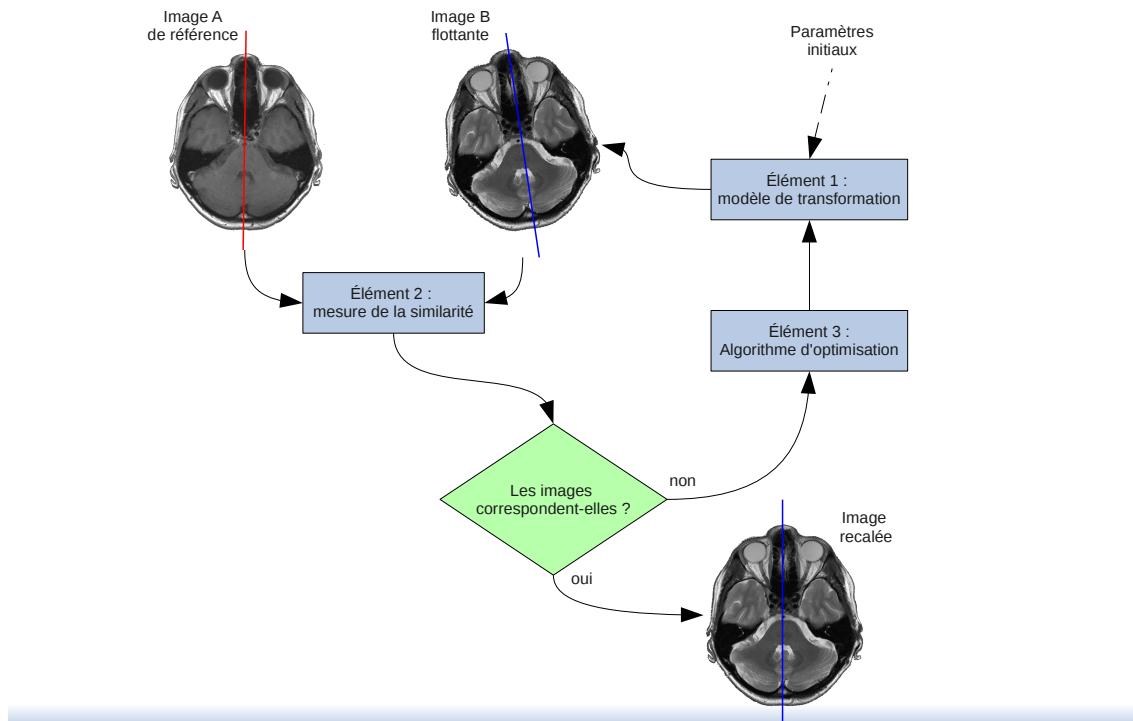


FIG. 4.1 – Diagramme général d’un recalage d’images. On choisit les valeurs initiales des paramètres de la transformation et on applique cette transformation à l’image flottante. On calcule une mesure de similarité entre l’image de référence et l’image flottante transformée et on poursuit avec un nouvel ensemble de paramètres jusqu’à ce que la mesure de similarité soit maximisée.

Les algorithmes de recalage incluent trois éléments (fig. 4.1) :

élément 1 : un modèle de transformation qui spécifie le type de transformation applicable à l'image flottante ;

élément 2 : une mesure de similarité qui quantifie le degré d'alignement des deux images ;

élément 3 : un algorithme d'optimisation qui fait varier les paramètres de la transformation pour maximiser la mesure de similarité.

4.4 MODÈLES DE TRANSFORMATIONS

Du point de vue des transformations, les problèmes de recalage peuvent être classés en deux groupes :

- d'une part ceux pour lesquels il est possible, par une transformation spatiale rigide, de mettre en relation de façon suffisamment exacte les structures apparaissant sur les images comme les pièces osseuses rigides ; il est possible d'utiliser des transformations rigides quand les structures concernées sont osseuses ou délimitées par de l'os. La région anatomique pour laquelle cette transformation est la plus utilisée est bien évidemment le crâne ;
- d'autre part ceux pour lesquels cette condition ne peut pas être garantie dû, par exemple, au fait que de nombreux organes se déforment considérablement (cœur, poumons, ...). De plus, même s'il n'y a pas de déformation des organes, l'hypothèse précédente peut être invalide du fait des distorsions géométriques, générées par le dispositif d'imagerie, qui peuvent varier d'une acquisition à l'autre.

Dans cette étude, nous considérons les transformations rigides à 6 degrés de liberté (matrice 4×3) comme étant suffisantes pour le recalage cérébral. Nous n'avons aucune déformation géométrique visible sur les images d'IRMa qui ont une haute résolution, ni aucune déformation visible sur les images de TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa.

Dans un espace euclidien à 3 dimensions, les matrices de rotations suivantes correspondent à des rotations autour des axes x, y et z (respectivement) :

$$R_x(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\alpha) & -\sin(\alpha) \\ 0 & \sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \quad R_y(\beta) = \begin{pmatrix} \cos(\beta) & 0 & \sin(\beta) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\beta) & 0 & \cos(\beta) \end{pmatrix} \quad R_z(\theta) = \begin{pmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) & 0 \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

et complétées par le vecteur de translation $\begin{pmatrix} t_x \\ t_y \\ t_z \end{pmatrix}$ en 4^e colonne pour obtenir la matrice de transformation (4×3) τ .

La transformation linéaire revient alors à une multiplication matricielle :

$$\tau \star x = Rx + t \tag{4.1}$$

4.5 MESURES DE SIMILARITÉ

Nous détaillons trois mesures de similarité : 1) basées sur des caractéristiques géométriques des objets à recalier, 2) sur l'intensité des voxels des images, et enfin, 3) sur la théorie de l'information.

4.5.1 Caractéristiques géométriques

Ce type d'algorithme définit une transformation τ à partir de certaines caractéristiques des images A et B , extraites quasi automatiquement ou de façon interactive.

Les caractéristiques les plus courantes sont les points et les surfaces :

- les points peuvent être :

extrinsèques (ex : pastilles collées sur le crâne) : ils sont peu pratiques, et il est difficile de garantir leur immobilité lorsque les études sont éloignées dans le temps. Ces points présentent l'inconvénient de rendre le recalage rétrospectif des images impossible ;

Anatomiques : ils ne sont pas toujours facile à localiser avec précision. Leur détection automatique est difficile. Une méthode, plus simple, basée sur ce même principe résulte en la visualisation par effet de calque (avec transparence) des deux images à recalier. En actionnant l'une par rapport à l'autre dans les 3 plans de l'espace (2 à 2), la recherche de la transformation est facilitée par l'œil humain ([Lee et al. 2000](#)) ;

géométriques : ils sont déduits des caractéristiques géométriques singulières dans les images et détectables automatiquement par le biais d'opérateurs mathématiques.

- les surfaces exigent un pré-traitement des images permettant de segmenter les surfaces en 2D ou en 3D. Les mesures de similarité quantifient le décalage entre les surfaces identifiées sur chaque image. Les algorithmes de segmentation sont très fiables si les surfaces délimitent des zones très contrastées, par exemple : le tissu et l'air.

Les algorithmes basés sur les caractéristiques géométriques sont écartés le plus souvent au profit de ceux basés sur l'intensité des voxels décrits ci-après.

4.5.2 Intensité des voxels

Les algorithmes de ce type déterminent, à chaque itération, une transformation τ en optimisant une mesure de similarité qui utilise l'intensité des voxels de l'image (ou des valeurs statistiques qui en sont dérivées), et non plus des structures dérivées à partir des images comme les points ou les surfaces vus précédemment.

Différentes méthodes de mesures de similarité sont possibles :

- par différence d'intensité ;
- par corrélation ;
- par uniformité du rapport d'image.

Ces mesures sont décrites dans les paragraphes suivants. Nous commençons cependant par donner les significations des notations employées par la suite.

4.5.2.1 Notations

Nous utiliserons les notations mathématiques suivantes dans les paragraphes de recalage.

A	image de référence
B	image flottante
τ	matrice rigide de transformation
B^τ	image flottante transformée
Ω_A	domaine indices de l'image A (sans l'air)
x_A	indices dans l'image A
$A(x_A)$	valeur des indices x_A dans l'image A
\bar{A}	moyenne des valeurs de A dans Ω_A
Ω_{B^τ}	domaine indices de l'image B^τ (sans l'air)
$B^\tau(x_A)$	valeur des indices x_A dans l'image B^τ
\bar{B}	moyenne des valeurs de B dans Ω_B
Ω_{A,B^τ}	domaine de chevauchement de l'image A et B^τ
N	nombre d'indices dans le domaine de chevauchement = $\sum_{\Omega_{A,B^\tau}} 1$

4.5.2.2 Différence d'intensité

Lors de l'élaboration des mesures de similarité, il est crucial de faire la distinction entre recalage intra-modal et inter-modal. En effet, lorsque les images proviennent de la même modalité, les valeurs des pixels sont très similaires sur les deux images, ce qui permet d'utiliser des mesures de similarité qui comparent directement ces valeurs (somme des différences d'intensité des voxels en valeur absolue et au carré SSD^1 , Woods (2000)). La SSD (éq. 4.2) est optimale quand les images diffèrent uniquement par leur bruit.

$$SSD = \frac{1}{N} \sum_{x_A \in \Omega_{A,B^\tau}} |A(x_A) - B^\tau(x_A)|^2 \quad (4.2)$$

Il est nécessaire de diviser par le nombre de voxels N dans le domaine de chevauchement (cardinalité de Ω_{A,B^τ}) car $N = \sum_{\Omega_{A,B^\tau}} 1$ varie en fonction de chaque estimation de τ .

4.5.2.3 Corrélation

Les algorithmes basés sur des techniques de corrélation selon lesquelles les voxels des images recalées ont des valeurs similaires. On peut donc aussi les appliquer au recalage inter-modalité. La nouvelle hypothèse est que, une fois les images recalées, il existe une relation linéaire entre les valeurs de leurs voxels. La mesure de similarité est le coefficient de corrélation (CC) (Andersson et al. 1995) calculé comme suit (éq. 4.3) :

$$CC = \frac{\sum_{x_A \in \Omega_{A,B^\tau}} (A(x_A) - \bar{A})(B^\tau(x_A) - \bar{B})}{\sqrt{\sum_{x_A \in \Omega_{A,B^\tau}} (A(x_A) - \bar{A})^2 (B^\tau(x_A) - \bar{B})^2}} \quad (4.3)$$

où \bar{A} est la valeur moyenne des voxels de l'image $A|\Omega_{A,B^\tau}$ et \bar{B} celle de l'image $B^\tau|\Omega_{A,B^\tau}$. Le coefficient de corrélation peut être considéré comme une version normalisée

¹Nous utiliserons la dénomination anglaise : *Sum of Squared intensity Differences*, SSD en abrégé.

sée de la mesure de corrélation croisée C largement utilisée dans beaucoup de domaines autres que l'imagerie (éq. 4.4) :

$$C = \sum_{x_A \in \Omega_{A,B^\tau}} A(x_A) B^\tau(x_A) \quad (4.4)$$

Le premier algorithme de recalage inter-modalité utilisé de façon répandue, basé sur l'intensité des voxels, est celui proposé par Woods et al. (1998) pour le recalage IRM-TEP. Cet algorithme fait l'hypothèse que tous les voxels de l'image IRM de même intensité correspondent au même type de tissu et que, par conséquent, les voxels correspondants sur l'image TEP doivent être aussi similaires entre eux. La gamme d'intensités de l'image IRM est volontairement divisée en 256 niveaux de gris et l'ensemble des voxels correspondant à chaque niveau est extrait. La mesure de similarité reflète l'uniformité des intensités de chaque ensemble de voxels dans l'image TEP.

Dans certains cas de recalage inter-modalité, même si l'intensité des voxels est très différente sur les deux images, il est possible d'estimer une transformation F qui, appliquée à l'une des images, égalise les intensités entre les deux images à recaler. De cette façon, il devient possible d'appliquer les mesures de similarité étudiées au recalage intra-modalité.

C'est le cas pour l'algorithme de recalage qu'utilise SPM (statistical parametric mapping, Kiebel et al. (1997)). L'approche est analogue à celle de l'algorithme SSD sauf que, dans ce cas, ce sont les différences entre l'image flottante B et l'image de référence A qui sont évaluées, leurs intensités étant transformées par la fonction F qui peut être déduite à partir des propriétés des images que l'on souhaite recaler. Par exemple, dans le cas du recalage d'images IRM-TEP du cerveau, on peut estimer que le signal des images de TEP provient majoritairement de la substance grise. La fonction F segmente alors la substance grise et diminue la résolution de l'IRM pour ressembler à une image de TEP.

4.5.2.4 Uniformité du rapport d'image

L'uniformité du rapport d'image RIU² est un algorithme qui a été initialement introduit par Woods et al. (1992) pour le recalage des images TEP, mais a été largement utilisé aussi pour le recalage des images d'IRM (Woods et al. 1998, Holden et al. 2000) sous le nom de *Automated Image Registration* (AIR de R.P. Woods). L'algorithme considère le rapport d'images dérivées calculées à partir des images A et B . Une méthode itérative est utilisée pour trouver la transformation τ qui maximise l'uniformité de ce rapport d'images, quantifié par la dérivée normalisée des voxels. L'acronyme RIU n'a pas été introduit lors de la publication de l'algorithme et il apparaît parfois sous le nom de variance des rapports d'intensité.

L'algorithme RIU (éq. 4.7) est plus facile à définir en ajoutant un rapport d'images intermédiaires R_{AB^τ} (éq. 4.5) comprenant N voxels au sein du domaine Ω_{A,B^τ} , et en ajoutant la moyenne \bar{R}_{AB^τ} (éq. 4.6). L'équation résultant est une variante de celle du SSD :

$$R_{AB^\tau}(x_A) = \frac{A|_{\Omega_{A,B^\tau}}(x_A)}{B^\tau|_{\Omega_{A,B^\tau}}(x_A)} \quad (4.5)$$

$$\bar{R}_{AB^\tau} = \frac{1}{N} \sum_{x_A \in \Omega_{A,B^\tau}} R_{AB^\tau}(x_A) \quad (4.6)$$

²Nous utiliserons la dénomination anglaise : *Ratio Image Uniformity*, RIU en abrégé.

$$RIU = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{x_A \in \Omega_{A,B^\tau}} (R_{AB^\tau}(x_A) - \bar{R}_{AB^\tau})^2}}{\bar{R}_{AB^\tau}} \quad (4.7)$$

Nous décrivons maintenant la dernière mesure de similarité basée sur la théorie de l'information.

4.5.3 Théorie de l'information

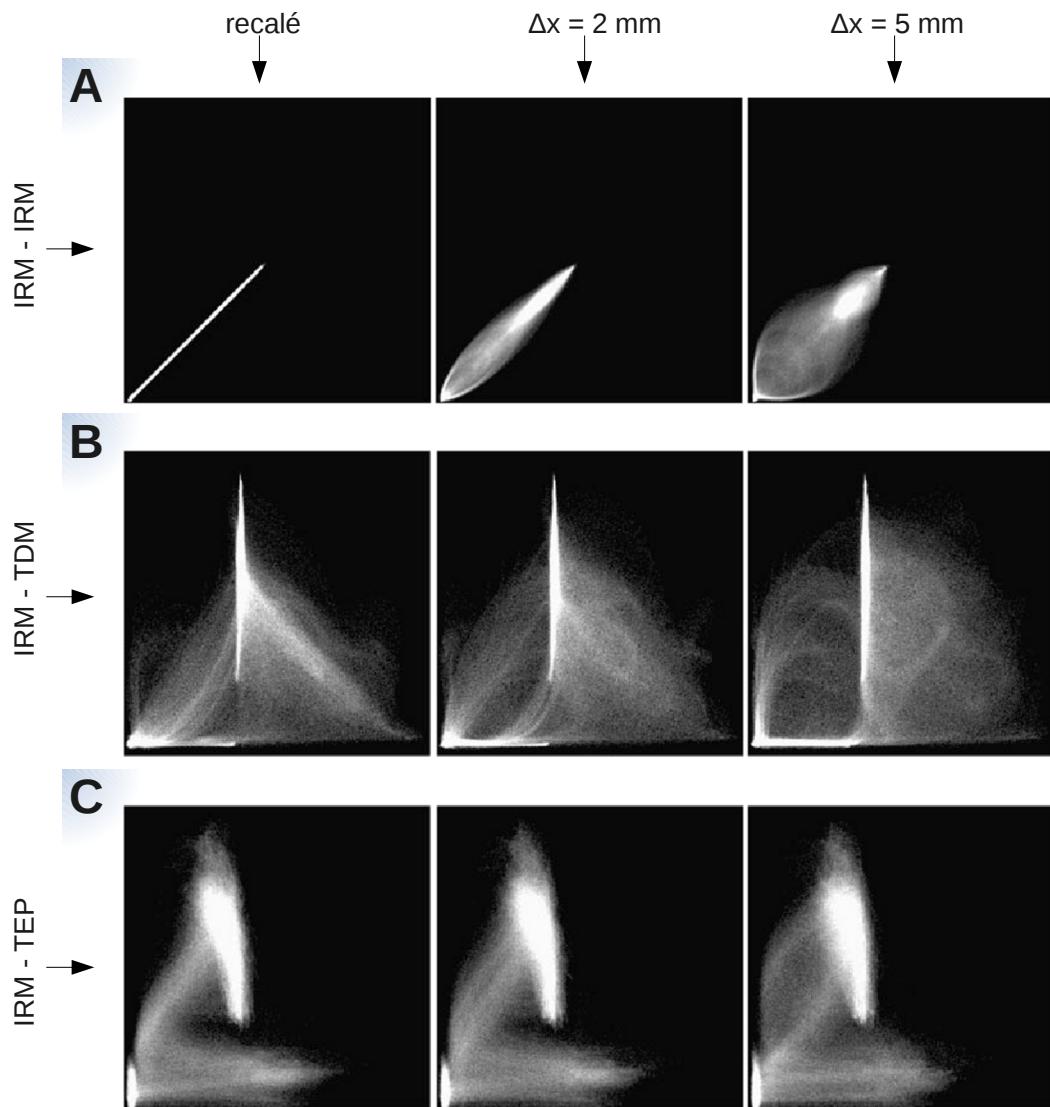


FIG. 4.2 – Histogrammes 2D conjoints de deux images cérébrales A et B générés quand les images sont recalées (colonne de gauche), générés avec une translation de 2 mm (colonne du milieu) et générés avec une translation de 5 mm (colonne de droite). Les rotations entre images donnent des effets d'histogrammes similaires.

A — images d'IRM identiques ($img\ A = img\ B$);

B — images d'IRM ($img\ A$) et de TDM ($img\ B$);

C — images d'IRM ($img\ A$) et de TEP ($img\ B$);

images extraites de [Hill et al. \(2001\)](#)

Les techniques de ce type sont plus récentes et combinent l'entropie conjointe et l'information mutuelle. Une description détaillée de ces techniques figure dans [Hill et al. \(2001\)](#) et dans la thèse de Roches (2001) à l'INRIA - [Recalage d'images médicales par inférence statistique](#).

Le concept d'entropie conjointe peut être expliqué au moyen d'un histogramme conjoint d'intensités (fig. 4.2) ; il s'agit d'une façon de quantifier la qualité des informations communes aux images que l'on souhaite recalier. Les axes de l'histogramme représentent l'intensité des voxels sur chaque image ; chaque point $[a,b]$ du plan correspond à une intensité $[a]$ sur l'image A et à une intensité $[b]$ sur l'image B^τ . On attribue à chaque point $[a,b]$ un niveau de gris dans une palette linéaire de niveau de gris, en fonction du nombre total de voxels.

Lorsque les images sont alignées, certains points de l'histogramme ont un niveau de gris élevé (blanc), puisque beaucoup de voxels (quantité en nombre de voxels) coïncident. Si en outre les images sont identiques, les niveaux de gris sont distribués le long d'une droite (cf. l'image A-gauche, de la fig. 4.2).

En revanche, lorsque les images ne sont pas bien alignées, le nombre de coïncidences diminue et les niveaux de gris se dispersent sur la surface de l'histogramme (cf. l'image A-milieu et l'image A-droite, de la fig. 4.2). Pour quantifier cette dispersion, nous utilisons l'entropie conjointe. Lorsque les images sont mal alignées, la dispersion des éléments de l'histogramme combiné est importante et l'entropie augmente.

Le recalage, par conséquent, peut être considéré comme une méthode permettant de trouver la transformation qui maximise la netteté de l'histogramme et minimise l'entropie conjointe. L'information mutuelle peut se comprendre de façon qualitative comme une mesure des informations qu'une image parvient à donner sur l'autre et, contrairement à l'entropie conjointe, l'information mutuelle est maximale lorsque les images sont alignées.

Les méthodes de recalage basées sur la théorie de l'information présentent l'avantage de ne faire aucune hypothèse sur les corrélations entre les intensités des pixels. Cela les rend extrêmement flexibles et applicables aussi bien au recalage inter-modal qu'intra-modal ; elles sont actuellement très répandues dans le domaine de la médecine nucléaire et de la radiologie.

4.5.3.1 L'entropie / entropie conjointe

L'entropie. Une mesure couramment utilisée en traitement du signal ou de l'image est l'entropie H de Shannon-Wiener ([Shannon 1948](#)), initialement développée dans un cadre de la théorie de l'information en 1948 (éq. 4.8).

$$H = - \sum_i p_i \log p_i \quad (4.8)$$

H est la moyenne de l'information fournie par un ensemble de n probabilités données, les $p_1, p_2, p_3, \dots, p_n$.

L'entropie conjointe. Dans le recalage d'images, nous avons deux images A et B à aligner. Nous avons deux valeurs de voxel à chaque endroit de l'estimation de la transformation τ . L'entropie conjointe ([Shannon 1948](#)) mesure la quantité d'information obtenue dans les deux images combinées.

Si les images A et B sont totalement indépendantes, l'entropie conjointe sera la somme des entropies des images individuelles. A l'inverse, plus les images sont similaires (c'est-à-dire moins indépendantes) et plus l'entropie conjointe $H(A, B)$ diminuera par rapport à la somme des entropies individuelles (4.9).

$$H(A, B) \leq H(A) + H(B) \quad (4.9)$$

Le concept de l'entropie conjointe peut être visualisé à l'aide d'un histogramme conjoint calculé à partir des images A et B^τ (Holden et al. 2000). Pour tous les voxels dans les régions de chevauchement des images A et B , ($x_A \in \Omega_{A,B^\tau}$), nous traçons l'intensité $A(x_A)$ de ce voxel dans l'image A , en fonction de l'intensité du voxel correspondant dans l'image B^τ .

L'histogramme conjoint peut être normalisé en divisant par le nombre total de voxels N dans Ω_{A,B^τ} , et considéré comme une fonction de densité de probabilité conjointe (p_{AB^τ}) des images A et B . Nous utilisons l'exposant τ pour souligner que p_{AB^τ} change avec τ . En raison de la quantification des valeurs d'intensité de l'image, la p_{AB^τ} est discrète, et les valeurs de chaque élément représentent la probabilité des valeurs paires combinées des images. L'entropie conjointe (et conditionnelle) $H(A, B)$ est donc donnée par (éq. 4.10) :

$$H(A, B) = - \sum_a \sum_b p_{AB^\tau}(a, b) \log p_{AB^\tau}(a, b) \quad (4.10)$$

Le nombre d'éléments dans la p_{AB^τ} peut être déterminé par la gamme de valeurs d'intensité dans les deux images, ou d'un cloisonnement des valeurs d'intensité en bloc. Par exemple des images IRM et TDM pourraient avoir jusqu'à 4096 (12 bits) valeurs d'intensité, conduisant à une p_{AB^τ} très clairsemée de 4096 par 4096 éléments. L'utilisation de 256 blocs est suffisante et la plus fréquemment utilisée. Dans l'équation ci-dessus, nous avons remplacé x_A par a et b car, sous ces variables peuvent être représentées deux notions, soit l'intensité de l'image d'origine, soit les blocs d'intensités.

Nous pouvons comprendre $H(A, B)$ d'une autre manière, comme étant basée sur des probabilités conditionnelles $p_{AB^\tau}(a|b)$. $p_{AB^\tau}(a|b)$ représente la possibilité pour qu'une valeur de gris a dans l'image A corresponde à un voxel d'une valeur de gris b dans l'image B^τ .

La forme simple de l'équation de l'entropie conjointe (éq. 4.10) peut cacher une limitation importante de cette mesure. Comme nous l'avons souligné avec l'exposant τ sur les probabilités conjointes, l'entropie conjointe dépend de τ . En particulier, p_{AB^τ} est très dépendant du chevauchement Ω_{A,B^τ} , ce qui n'est pas souhaitable. Par exemple, un changement de τ peut modifier la quantité d'air entourant le patient qui se chevauche alors dans les images A et B^τ . La région correspondant à l'air est la plus bruitée et à tendance à occuper le plus de bloc (exemple $a = 0, b = 0$) à faible intensité. La modification du chevauchement peut modifier la probabilité conjointe $p_{A,B^\tau}(0,0)$. Si le chevauchement de l'air augmente, la $p_{A,B^\tau}(0,0)$ va augmenter, et l'entropie conjointe $H(A, B)$ va se réduire. Si le chevauchement de l'air diminue, la $p_{A,B^\tau}(0,0)$ va diminuer, et $H(A, B)$ va augmenter. Un algorithme de recalage qui cherche à minimiser l'entropie conjointe aura tendance, par conséquent, à maximiser la quantité d'air avec τ , ce qui peut entraîner une solution erronée.

Pour éviter ces solutions erronées, il faut considérer les informations apportées par chaque image dans la zone de superposition en même temps que l'entropie conjointe, pour définir une nouvelle mesure de similarité appelée information mutuelle ([Smith 2002, Pluim et al. 2003](#)).

4.5.3.2 L'information mutuelle

Une solution au problème de chevauchement est d'examiner la contribution du chevauchement d'images dans chaque image séparément. L'information apportée par chaque image est l'entropie de la portion de chevauchement d'une image sur l'autre (éq. [4.11](#) et [4.12](#)) :

$$H(A) = - \sum_a p_A(a) \log p_A(a) \quad (4.11)$$

$$H(B) = - \sum_b p_{B^\tau}(b) \log p_{B^\tau}(b) \quad (4.12)$$

où p_A et p_{B^τ} sont les distributions de probabilité marginales, qui peuvent être considérées comme la projection de la densité de probabilité conjointe p_{AB^τ} sur les axes correspondant aux intensités de l'image de A et de B respectivement. Il est important de se rappeler que les entropies marginales ne sont pas constantes au cours du processus de recalage. Bien que le contenu de l'information des images à recaler soit constant (sous réserve de légères modifications causées par l'interpolation lors de la transformation), le contenu de l'information de la partie de chaque image qui chevauche l'autre l'image changera à chaque estimation de la transformation de recalage.

En maximisant l'information mutuelle, nous cherchons des solutions qui ont une faible entropie conjointe avec de hautes entropies marginales (éq. [4.13](#) et [4.14](#)) :

$$I(A, B) = \sum_a \sum_b p_{AB^\tau}(a, b) \log \frac{p_{AB^\tau}(a, b)}{p_A(a) \cdot p_{B^\tau}(b)} \quad (4.13)$$

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (4.14)$$

Dans le traitement d'images médicales, l'information mutuelle est souvent utilisée comme 1) une mesure de similarité pour le recalage d'images acquises à des temps différents ou selon des modalités différentes et 2) pour la combinaison de plusieurs images afin de construire des modèles 3D. En 1996-1997, [Studholme et al. \(1997\)](#) réalisent 900 recalages TEP/IRM de tête avec un taux de réussite de 98,8%, et [Studholme et al. \(1996\)](#) ont montré en recalage IRM/TDM avec la matrice identité I des résultats comparables ou supérieurs à ceux basés sur des recalages avec des points manuels.

4.5.3.3 Choix de la mesure de similarité dans cette étude

Nous utiliserons deux mesures de similarité dans cette étude.

La 1^{re} mesure choisie est celle basée sur des caractéristiques géométriques (dans l'ordre : peau, périphérie du parenchyme, ventricules). Étant facilement réalisable, elle a pu être implémentée assez rapidement. En outre, elle possède l'avantage d'être robuste à 100% puisque c'est l'œil humain qui affine ce recalage. Elle peut donc rendre possible l'exploitation d'examens pour lesquels le recalage automatique est parfois impossible.

La 2^e mesure choisie est celle basée sur l'information mutuelle. Pour des images cérébrales, elle possède une excellente robustesse approchant les 100%. Plus difficile à mettre en œuvre, elle a ensuite été implémentée dans notre application.

4.6 ALGORITHMES D'OPTIMISATION

La plupart des algorithmes de recalage doivent suivre un processus d'optimisation pour obtenir les paramètres de la transformation qui fournira la meilleure valeur d'une mesure de similarité déterminée. Ces algorithmes doivent être rapides, mais surtout suffisamment robustes pour ne pas rester bloqués sur les minima locaux de la mesure de similarité (fig. 4.3) (ou maxima locaux d'une fonction de coût), qui ne sont pas des valeurs optimales (Powell 1964). Certains de ces minima peuvent être très éloignés de la solution optimale et peuvent être causés par des artefacts d'interpolation, des coïncidences locales accidentelles ou tout simplement le bruit de l'image. Ces minima locaux peuvent être éliminés en lissant préalablement les images avant le recalage, ou en utilisant une procédure hiérarchique dans laquelle nous recalons tout d'abord les images à basse résolution (Jenkinson and Smith 2001). Puis nous utilisons le résultat comme estimation de départ pour le recalage à plus haute résolution.

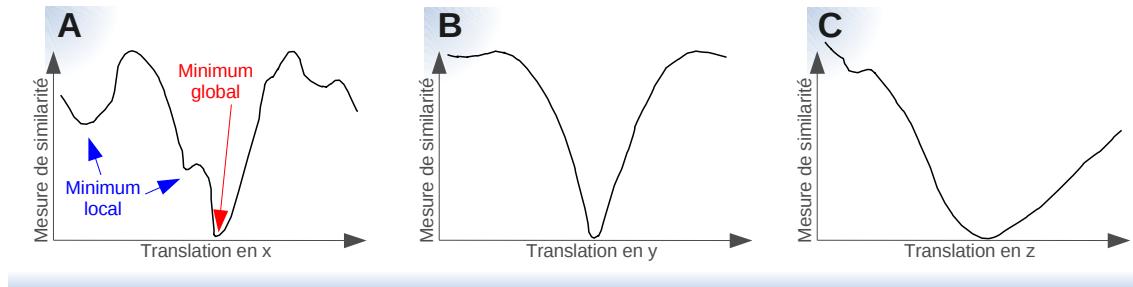


FIG. 4.3 – Fonction de coût (ex. corrélation). Les courbes (A, B et C), correspondent à la variation d'un paramètre (translation x, y, z) en gardant tous les autres constants.

Cependant, cela n'élimine pas complètement les minima locaux dans l'espace des paramètres. Pour pallier à ce problème, nous pouvons partir de plusieurs estimations initiales des paramètres et choisir la solution qui correspond à la plus petite valeur de la mesure de similarité. Cette approche fonctionne bien avec des algorithmes de superposition de surfaces mais, pour les algorithmes utilisant des mesures de similarité basées sur l'intensité des voxels, le minimum souhaité n'est pas toujours le minimum global. Si nous reprenons les exemples cités dans les paragraphes précédents, concernant le cas d'un recalage par entropie conjointe ou information mutuelle, la solution qui utilise une valeur optimale de la mesure de similarité peut en fait ne faire se superposer que les zones d'air des images.

Pour éviter que la procédure d'optimisation reste bloquée dans des minima locaux, nous ajoutons une notion de "fourchette de paramètres initiaux". C'est-à-dire que plusieurs estimations initiales des paramètres sont proposées et doivent inclure le minimum recherché.

La fourchette est l'ensemble des estimations initiales des paramètres qui font que la solution de l'algorithme soit le minimum global. En principe, les fourchettes sont inconnues, mais l'on peut supposer que si l'estimation initiale est suffisamment proche de la solution finale, elle sera comprise dans la fourchette. En recalage cérébral, une fourchette de départ de [-30 à +30] dans les 3 angles, effectuée entre les images A et B est suffisante.

Un contrôle visuel suffit souvent pour déterminer si l'algorithme est parvenu à une solution incorrecte. Dans ce cas, il faut répéter la procédure en partant d'un alignement manuel initial plus représentatif ou effectuer le recalage visuellement (cf. Caractéristiques géométriques, paragraphe 4.5.1, p.72).

4.7 VALIDATION

La validation des algorithmes est un des aspects fondamentaux du recalage d'images, pour l'usage clinique. Il est surtout nécessaire de garantir avec un vocabulaire particulier que les algorithmes sont suffisamment exacts, précis et robustes.

4.7.1 Définitions

Exactitude : L'exactitude décrit le degré selon lequel l'estimation d'une quantité n'est pas affectée par un biais résultant d'une erreur systématique. Elle correspond à l'erreur moyenne de l'algorithme de recalage.

Précision : La précision est déterminée par la capacité de l'algorithme à reproduire un résultat après avoir recalé les mêmes images plusieurs fois. Le résultat final n'est pas toujours le même : il fluctue autour d'une valeur centrale avec une certaine déviation qui rend compte de la précision de l'algorithme.

Robustesse : La robustesse de l'algorithme fait référence à sa capacité à obtenir un résultat cohérent indépendamment des conditions de départ. Par exemple, un algorithme peu robuste peut donner un résultat acceptable pour certaines valeurs des paramètres initiaux et un résultat incohérent pour des valeurs légèrement différentes de ces paramètres. Un algorithme peu robuste peut donner des résultats incohérents selon le type des images recalées.

4.7.2 Caractéristiques des algorithmes

Les caractéristiques des algorithmes dépendent de nombreux paramètres et peuvent en outre être différentes sur des zones hétérogènes des images.

Par exemple, un algorithme donné peut avoir une bonne exactitude sur les zones osseuses, mais peut être plus médiocre sur des zones correspondant à des organes déformables.

Cela conduit à l'existence de multiples méthodes de validation et à l'absence actuelle d'un consensus sur les méthodes les plus efficaces.

Du fait de l'absence de standards de validation des algorithmes de recalage, il est impossible de comparer les résultats des différents auteurs. De plus, les conclusions des méthodes de validation ne sont généralement vraies que dans des conditions très particulières et ne quantifient pas la qualité de l'algorithme dans toutes les situations possibles.

4.7.3 Validation par des points de repères ponctuels

Il existe une forme directe de validation qui utilise des points de repère ponctuels à l'intérieur du patient (marques anatomiques). Cette méthode est judicieuse pour les algorithmes utilisant des transformations rigides et appliqués à des images anatomiques de haute résolution, qui permettent de localiser précisément ces marques.

Ce n'est pas le cas des images fonctionnelles de TEP/TDM en 128×128 voxels et des images d'IRMP 128 × 128 voxels. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire d'utiliser d'autres types de tests de validation.

La validation par une boucle de consistance est une des méthodes de mesure de l'erreur entre deux transformations rigides. Elle est présentée maintenant.

4.7.4 Validation par une boucle de consistance

Aucune norme standard (*gold standard*) réaliste existe pour le recalage intermodal. Les algorithmes sont souvent testés en effectuant une mesure de cohérence des transformations (Freeborough et al. 1996, Woods et al. 1998, Holden et al. 2000). A partir de trois images du même sujet, A, B et C, trois transformations peuvent être comparées $T_{A \rightarrow B}$, $T_{B \rightarrow C}$ et $T_{C \rightarrow A}$.

Appliquer les trois transformations sur les images 2 à 2 complète une boucle (4.15), et donne une matrice identité dans le cas d'un algorithme parfait.

$$\tau_{boucle} = \tau_{A \rightarrow B} \star \tau_{B \rightarrow C} \star \tau_{C \rightarrow A} \quad (4.15)$$

Pour tout algorithme réel, bien sûr, τ_{boucle} ne sera pas l'identité.

L'erreur par rapport à l'identité donne une indication de la consistance, *i.e.* des erreurs cumulées des trois recalages. Si les recalages sont statistiquement indépendants, les variances (ou covariances) des erreurs de transformation TE des trois recalages s'additionnent (4.16) et on a donc :

$$\sigma_{boucle}^2 = \sigma_{A \rightarrow B}^2 + \sigma_{B \rightarrow C}^2 + \sigma_{C \rightarrow A}^2 \quad (4.16)$$

Cependant dans ce type de boucle, une image est commune entre chaque transformation, les erreurs sont donc corrélées. Les erreurs estimées de cette façon auront tendance à sous-estimer la véritable erreur de l'algorithme.

4.8 PERSPECTIVES TECHNOLOGIQUES

Nous montrons dans ce paragraphe que des technologies récentes de scanners TEP et IRM peuvent rejoindre le concept de fusion d'images multimodales.

Il a été démontré récemment que l'IRM et la TEP peuvent être techniquement intégrés dans un système hybride unique TEP/IRM (ex fig 4.4, Herzog et al. (2010)) ou micro-TEP/IRM (Hawkes et al. 2010). D'autres systèmes existent, avec des techniques différentes. Notamment celui de Siemens TEP/Magnetom Trio (ex fig 4.5), qui est une IRM 3T avec la partie TEP cérébrale dans la lumière de l'IRM, et l'antenne tête de l'IRM dans

la lumière du TEP. Les acquisitions parallèles TEP et IRM sont possibles, le temps global d'examen peut être diminué.

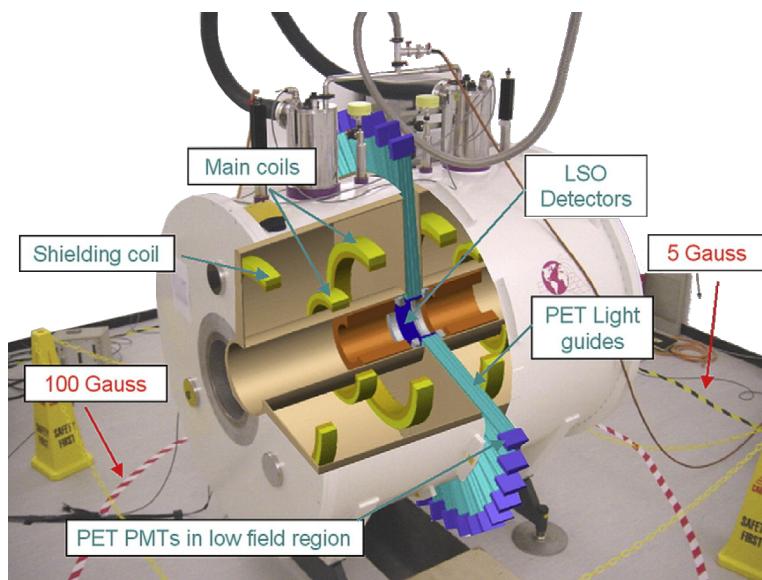


FIG. 4.4 – Schéma d'un micro-TEP basé sur des détecteurs TEP inclus dans une IRM 1T construit à l'Université de Cambridge. Les photomultiplicateurs (classical photomultiplier, PMT) du TEP sont délocalisés des cristaux d'oxyorthosilicate de lutécium (lutetium oxyorthosilicate, LSO) à l'extérieur du champ magnétique par des connections en fibre optique (PET Light guides) de 1,2 m (Herzog et al. 2010).

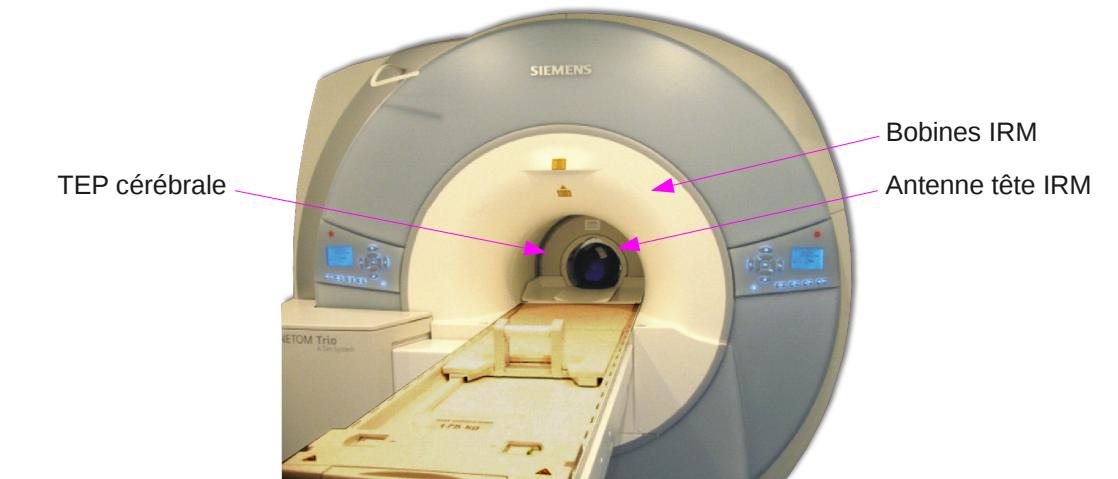


FIG. 4.5 – IRM 3T/TEP spécialisée en tête humaine, localisée à Forschungszentrum Jülich, Allemagne (Herzog et al. 2010).

Plusieurs études ont montré que l'imagerie simultanée d'informations morphologiques et fonctionnelles permettent d'améliorer la caractérisation tissulaire, notamment celle de Zaidi et al. (2010) qui reprend les modalités TDM/IRM, TEMP/TDM et TEP/TDM.

Toutefois, une difficulté subsiste dans la correction d'atténuation (CA) : une CA des images TEP est incomplète si la FOV en IRM n'inclut pas l'ensemble du patient (Delso et al. 2010). Des méthodes de construction d'une image de remplacement de TDM com-

mencent à être développées (Schreibmann et al. 2010) par combinaison de reconnaissance de forme et d'atlas, remodelant globalement l'anatomie, afin de prévoir des images pseudo-TDM (Hofmann et al. 2008).

Des questions demeurent : les besoins non satisfaits de la radiologie sont-ils traités par ce nouveau système ? Le défi technologique est-il raisonnable ? La TEP/IRM peut-elle atteindre plus de précision par rapport à l'imagerie distincte ? Est-elle économiquement viable ? (Schlemmer et al. 2009). L'avenir y répondra.

Ces technologies TEP/IRM font parties d'un domaine particulier sortant de notre contexte.

4.9 BIBLIOGRAPHIE

Nous ne pouvons établir de bibliographie concernant la fusion des données *CBV* (ou *rCBV*) et *SUV* en ^{18}F -Dopa pour les gliomes. Aucune n'existe. Seule à notre connaissance, la publication de Sadeghi et al. (2006) étudie la complémentarité des informations *rCBV* et *SUV* pour des examens TEP à la méthionine chez des patients atteints de gliomes.

En prenant le *rCVB* et le *SUV* de la méthionine dans quelques VOIs visuellement définis dans les deux modalités (Sadeghi et al. 2006), les auteurs ont mis en évidence une corrélation de grade tumoral avec 10 gliomes de BG et 8 gliomes de HG pour un $p < 0,05$.

CONCLUSION DU CHAPITRE

Dans ce chapitre, nous avons détaillé les méthodes de mise en relation des informations fournies par différentes modalités d'imagerie. Ces méthodes que nous appelons "recalage" ne posent plus de problème en 2011 dans le domaine cérébral et n'ont pas posé de problème dans notre étude actuelle.

Néanmoins, nous avons vu qu'il existe plusieurs types de recalage, soit basés sur des caractéristiques géométriques, soit sur l'intensité des voxels ou bien encore sur la théorie de l'information (entropie et information mutuelle), celle que nous avons implémentée dans notre étude.

Nous devons retenir de ce chapitre que si il existe une multitude de méthodes de recalage, elles sont bien toutes nécessaires, mais ne recalent pas toutes la même information. Le bon résultat dépend essentiellement du choix de la méthode exécutée. Celle-ci doit être choisie en fonction du type d'images à recaler.

Après un recalage, nous avons décrit une validation possible par une boucle de consistance. Nous avons aussi rapidement présentées les nouvelles machines de recherche combinant déjà les deux modalités (TEP et IRM) qui permettraient de simplifier le problème de la fusion d'images.

Deuxième partie

Méthodologie

et

mise en œuvre

5

Patients de l'étude

5.1	SÉLECTION DES PATIENTS	89
5.1.1	Critères d'inclusion	89
5.1.2	Critères d'exclusion	89
5.1.3	Aspect administratif	89
5.1.4	Sélection de patients complémentaires pour l'étude	90
5.2	TUMEURS	90
5.2.1	Caractéristiques générales	90
5.2.2	Caractéristiques individuelles	92
5.2.3	Imageries des tumeurs de haut grade en pT1 et pT2 ou pT2 FLAIR (Sélection)	93
5.2.4	Imageries des tumeurs de bas grade en pT1 et pT2 ou pT2 FLAIR (Sélection)	95

5.1 SÉLECTION DES PATIENTS

5.1.1 Critères d'inclusion

Un examen dynamique de TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa dans un service de médecine nucléaire doit relever d'une justification clinique complémentaire à la demande d'IRM. Cet examen n'est pas encore en routine clinique de par l'acquisition dynamique qu'il nécessite (appartenant encore au domaine de la recherche) et parce qu'il n'a pas d'AMM dans le cas des tumeurs primitives initiales. Cet examen est coûteux (~ 900 euros) de par l'éloignement du cyclotron (Autriche). C'est donc l'examen limitant dans notre étude.

Ainsi, les tumeurs recherchées pour cette étude sont celles pour lesquelles la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa apporte un intérêt médical supplémentaire par rapport à l'IRM faite systématiquement.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la ^{18}F -Dopa ([IASOdopa 2009](#)) se limite à la différenciation nécrose/tumeur cérébrale ainsi qu'à l'étude de tumeurs cérébrales récidivantes déjà caractérisées. Nous avons dû, pour mener à bien cette étude, élargir l'utilisation de la ^{18}F -Dopa aux tumeurs primitives initiales. Les publications récentes sur le sujet justifient l'écart de notre pratique, puisque plusieurs établissent une efficacité exceptionnelle sur la différenciation des tumeurs HG *vs* BG des tumeurs primitives initiales([Chen et al. 2006](#), [Tripathi et al. 2009](#), [Fueger et al. 2010](#)).

Nous incluons donc dans cette étude toutes les tumeurs primitives, qu'elles soient nouvellement diagnostiquées ou récidivantes. La TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa est réactive aussi bien pour les tumeurs de HG que celles de BG, avec un intérêt notable lorsque la tumeur de BG est difficile à caractériser en IRM.

A l'hôpital du Val-de-Grâce, le nombre de patients pour notre étude atteints de tumeurs de BG des services d'imagerie médicale et de médecine nucléaire est insuffisant. Les services de neurochirurgie et de neuroradiologie du groupe hospitalier de la Salpêtrière ont complété notre corpus de tumeur de BG. Ces patients sont donc reçus en ambulatoire à l'hôpital du Val-de-Grâce pour l'examen de TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa. Les images d'IRM et notamment les images d'IRMP des patients du groupe hospitalier de la Salpêtrière sont récupérées au format *Digital Image Communication in Medicine* (DICOM) pour compléter l'analyse à l'hôpital du Val-de-Grâce.

Un critère d'inclusion dans notre étude concerne aussi la caractérisation histologique par biopsie (exérèse totale ou partielle) qui doit avoir été pratiquée sur toutes les tumeurs primitives initiales et être connue pour toutes les tumeurs récidivantes.

5.1.2 Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude, les patients qui présentent des tumeurs neuro-endocrines, les carcinoïdes et les lymphomes qui sont non retenus en raison de leurs comportements prolifératifs et infiltrants.

5.1.3 Aspect administratif

Un consentement éclairé a été signé pour tous les patients (cf. annexe p.[250](#)). Un formulaire explicatif supplémentaire leur a été délivré afin de répondre aux mieux à leurs interrogations (cf. annexe p.[251](#)).

Un projet de recherche clinique (PRC) intitulé : "Imagerie multimodalité TEP/TDM/IRM de perfusion pour la caractérisation des tumeurs cérébrales" a été soumis au comité scientifique de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA).

En septembre 2009, ce PRC a été accepté lors de la réunion du comité scientifique de IRBA avec en supplément un financement global de 14,6k€ échelonné sur deux ans (réf. interne armée n°2078/DEF/DCSSA/AST/REC/2010-RC-14) cf. PRC annexé p.[253](#).

En février 2010, nous avons reçu l'autorisation d'action au nom du promoteur pour constituer le dossier de présentation au Comité de Protection des Personnes (réf. interne armée n°342/DEF/DCSSA/AST/REC).

En février 2010, nous avons reçu l'assurance que, dans les conditions fixées par l'article L.1121.10 du code de la Santé publique, l'État assume l'indemnisation, pour les personnes qui s'y prêtent, des conséquences dommageables de la recherche biomédicale (réf. interne armée n°341/DEF/DCSSA/AST/REC).

Nous avons reçu en février 2010, le numéro d'enregistrement auprès de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) : numéro d'autorisation 2010rc14.

Nous avons eu après réunion du comité d'éthique de l'hôpital l'accord pour effectuer ce PRC en décembre 2009.

5.1.4 Sélection de patients complémentaires pour l'étude

Pour valider la reconstruction de l'AIF (cf. paragraphe [10.4.4](#), p.[170](#)), nous avons considéré des courbes provenant d'une autre étude en ^{18}F (FDG) avec 21 examens supplémentaires de corps entiers en TEP/TDM ^{18}F -Dopa permettant de mesurer les points tardifs entre 48 et 122 minutes post injection. Ces patients proviennent du site clinique du service de Médecine nucléaire de l'hôpital du Val-de-Grâce.

5.2 TUMEURS

5.2.1 Caractéristiques générales

Les 28 patients (âge : 52 ± 16 ans) ont eu un examen d'IRM 3T et de TEP/TDM dans un intervalle de 10 jours. Les tumeurs sont nouvellement diagnostiquées et non métastasées (primitives) ou récidivantes (récidives). Les caractéristiques histopathologiques sont présentées de manière générale (tab. [5.1](#) et fig. [5.1](#)) et détaillée dans le tableau [5.2](#).

TAB. 5.1 – Caractéristiques générales des patients/tumeurs*

Caractéristiques	tous/toutes (n = 28)	initiales (n = 18)	récidives (n = 10)
Sexe			
Femmes	5 (18)	3 (17)	2 (20)
Hommes	23 (82)	15 (83)	8 (80)
Age			
Moyenne \bar{x} (~an)	52	49	50
Intervalle \bar{x} -SD [†] ↔ \bar{x} +SD	29 ↔ 60	29 ↔ 70	39 ↔ 60
Durée de la maladie			
Moyenne \bar{x} (~sem)	133	43	246
Intervalle \bar{x} -SD ↔ \bar{x} +SD	6 ↔ 368	6 ↔ 60	123 ↔ 368
Grade des tumeurs			
Haut-grade	18 (64)	10 (56)	8 (80)
Bas-grade	10 (36)	8 (44)	2 (20)
Histopathologie			
grade II OMS	10 (33)	8 (44)	2 (20)
Gemistocytique-astrocytome	2 (7)	2 (11)	0 (0)
Oligodendrogiome	7 (25)	6 (33)	1 (10)
Oligoastrocytome	1 (4)	0 (0)	1 (10)
grade III OMS	10 (36)	5 (28)	5 (50)
Oligodendrogiome	7 (25)	4 (22)	3 (30)
Oligoastrocytome anaplasique	2 (7)	1 (5)	1 (10)
Astrocytome	1 (4)	0 (0)	1 (10)
grade IV OMS	8 (29)	5 (28)	3 (30)
Glioblastome	7 (25)	5 (28)	2 (20)
Oligodendrogiome	1 (4)	0 (0)	1 (10)

* Les valeurs entre parenthèses sont exprimées en pourcentage

[†] 1 standard deviation

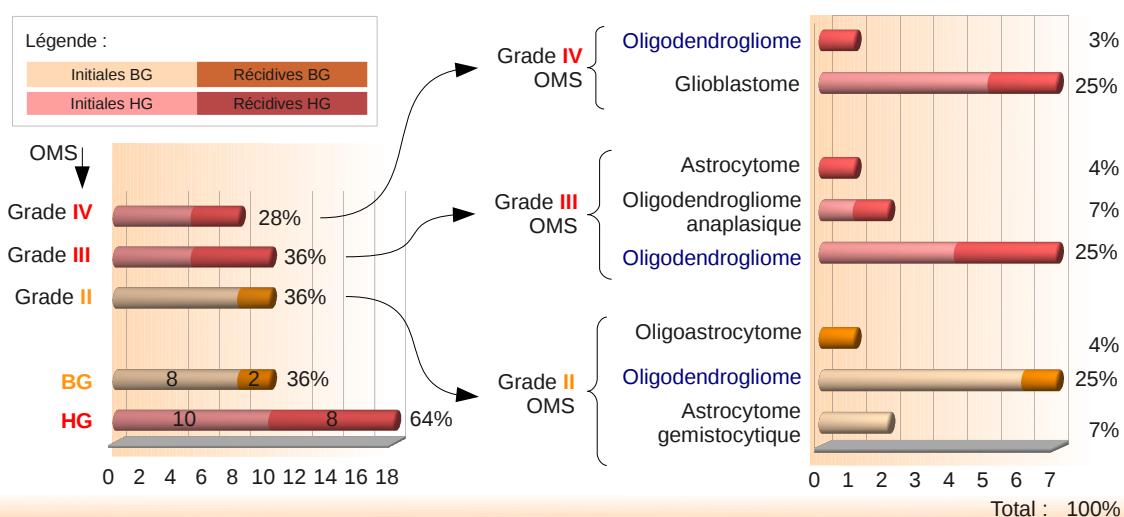


FIG. 5.1 – Représentation graphique des caractéristiques tumorales

5.2.2 Caractéristiques individuelles

TAB. 5.2 – Caractéristiques individuelles des patients

Pat.	age	sexe	localisation [‡]	histologie	Gr. OMS	réc/pri	action*
Tumeurs de haut grade (n=18)							
1	39	F	fronto-parieto-occipitale G	Oligodendrogiome	III	récidive	ex
[†] 2	52	M	cortico-temporale G	Glioblastome	IV	initiale	ex
3	72	M	temporale G	Oligodendrogiome	III	initiale	?
4	46	M	fronto-parietale G	Astrocytome	III	récidive	ex,chi,rth
5	97	M	para median frontale D	Glioblastome	IV	initiale	?
6	56	M	temporale G	Oligodendrogiome	III	récidive	rth,chi
7	42	M	temporo-frontale G	Oligodendrogiome	III	initiale	?
[†] 8	61	M	temporale D	Glioblastome	IV	récidive	ex,chi,rth
9	56	F	temporale G	Oligoastrocytome anaplasique	III	initiale	?
10	64	M	frontale D	Oligoastrocytome Anaplasique	III	récidive	?
[†] 11	42	M	median-centrale G cortico-subcorticale	Oligodendrogiome	IV	récidive	ex,rth
12	64	M	frontale G	Oligodendrogiome	III	récidive	ex,chi,rth
13	59	M	temporo-parieto-occipitale D	Glioblastome	IV	initiale	ex
[†] 14	59	M	frontale D	Glioblastome	IV	initiale	ex
15	35	F	temporale D	Oligodendrogiome	III	initiale	?
22	72	F	temporale G	Glioblastome	IV	récidive	ex,chi,rth
28	73	M	para-centrale G	Oligodendrogiome	III	initiale	
29	58	M	parietal-occipitale G	Oligodendrogiome multifocale	IV	récidive	bio,chi
Tumeurs de bas grade (n=10)							
16	36	F	temporo-parieto-frontale D	Oligodendrogiome	II	initiale	ex
17	67	M	temporo-frontale G	Oligodendrogiome	II	initiale	bio
18	47	M	frontale G	Oligodendrogiome	II	récidive	?
19	23	M	fronto-basale fronto-temporale G	Oligodendrogiome	II	initiale	ex
20	35	M	insula D	Oligoastrocytome	II	récidive	ex
21	29	M	temporale G	Oligodendrogiome	II	initiale	ex
23	41	M	fronto-parietale G	Oligodendrogiome	II	initiale	ex
24	48	M	frontale G	Oligodendrogiome	II	initiale	bio
25	43	M	temporale G	Astrocytome gemistocytique	II	initiale	
26	43	M	temporale G	Astrocytome gemistocytique	II	initiale	

* ex : exérèse partielle ou totale ; rth : radiothérapie ; chi : chimiothérapie ; bio : biopsie.

[†] patient décédé dans l'intervalle de l'étude.[‡] localisation de la tumeur : G : hémisphère gauche ; D : hémisphère droit.

5.2.3 Imageries des tumeurs de haut grade en pT1 et pT2 ou pT2 FLAIR (Sélection)

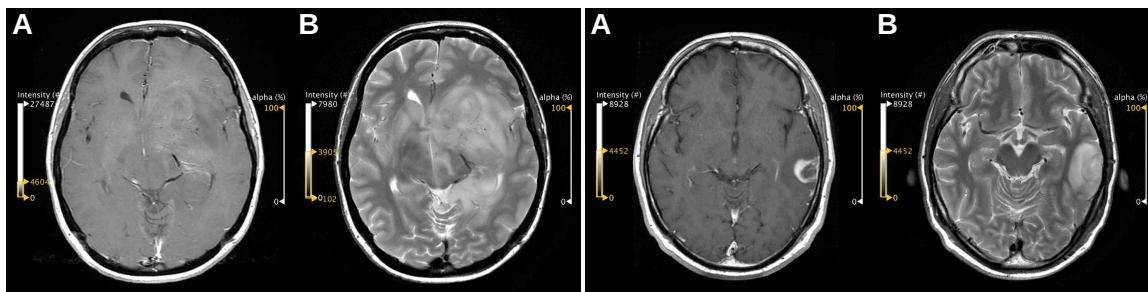


FIG. 5.2 – pat1 - Oligodendrogliome - Gr III.
A — pT1 IV. B — pT2.

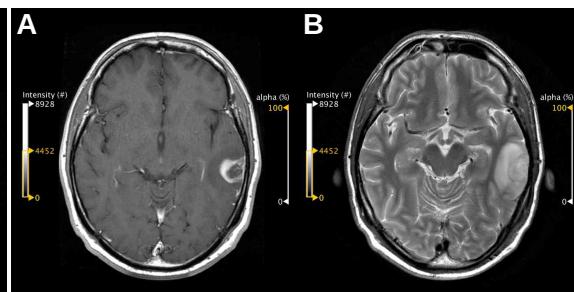


FIG. 5.3 – pat2 - Glioblastome - Gr IV.
A — pT1 IV. B — pT2.

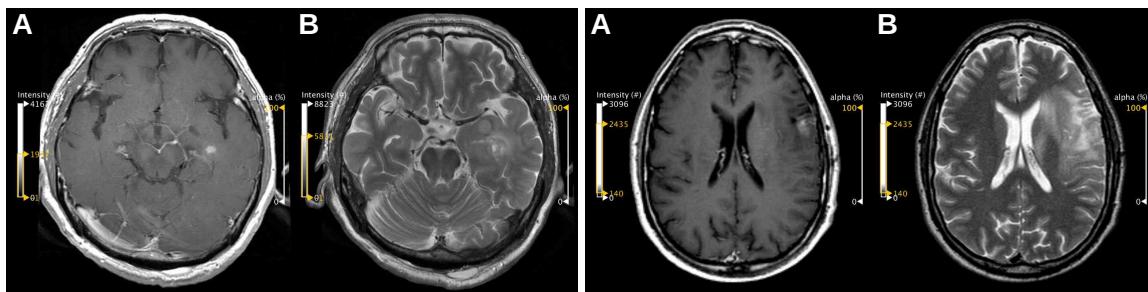


FIG. 5.4 – pat3 - Oligodendrogliome - Gr III.
A — pT1 IV. B — pT2.

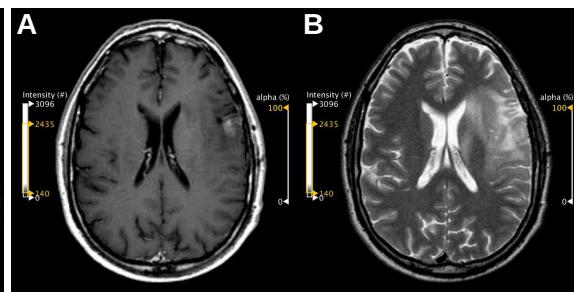


FIG. 5.5 – pat4 - Astrocytome - Gr III.
A — pT1 IV. B — pT2.

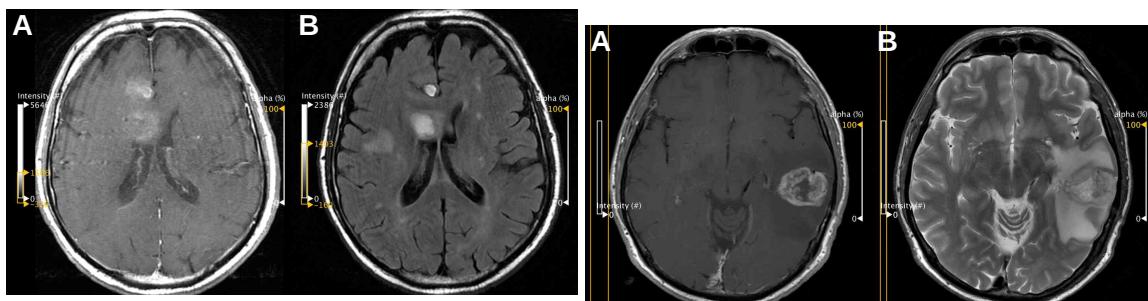


FIG. 5.6 – pat5 - Glioblastome - Gr IV.
A — pT1 IV. B — pT2 FLAIR en IRM (pT2 non dispo).

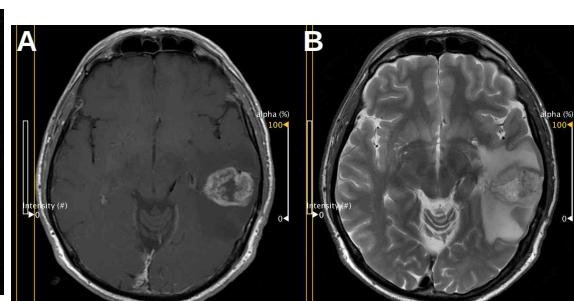


FIG. 5.7 – pat6 - Oligodendrogliome - Gr III.
A — pT1 IV. B — pT2.

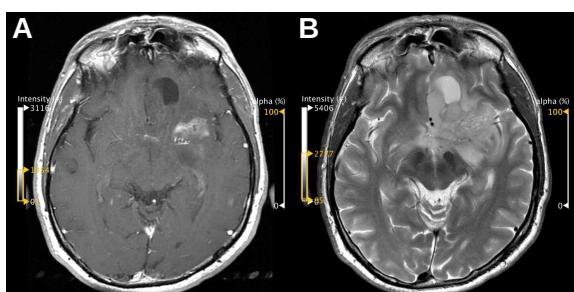


FIG. 5.8 – pat7 - Oligodendrogliome - Gr III.
A — pT1 IV. B — pT2.

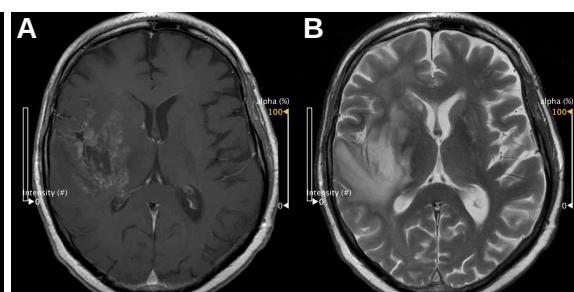


FIG. 5.9 – pat8 - Glioblastome - Gr IV.
A — pT1 IV. B — pT2.

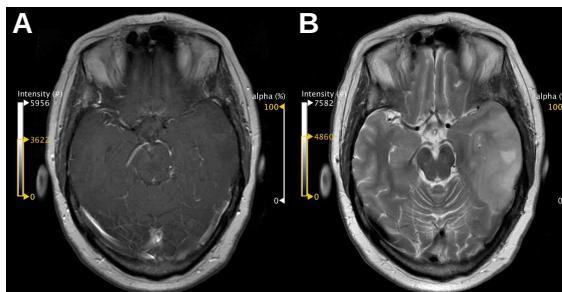


FIG. 5.10 – pat9 - Oligoastrocytoma Anaplasique - Gr III.

A — pT1 IV. B — pT2.

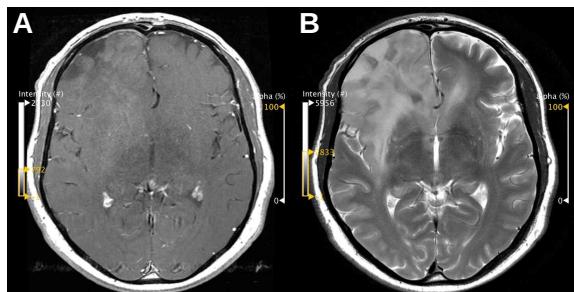


FIG. 5.11 – pat10 - Oligoastrocytome Anaplasique - Gr III.

A — pT1 IV. B — pT2.

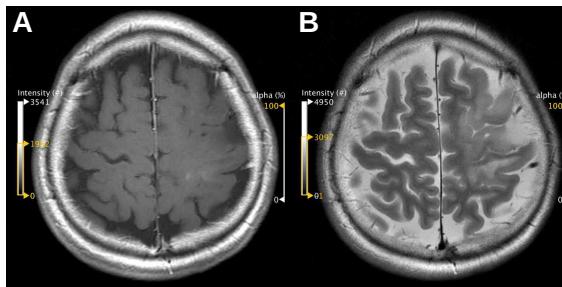


FIG. 5.12 – pat11 - Oligodendrogiome - Gr IV.

A — pT1 IV. B — pT2.

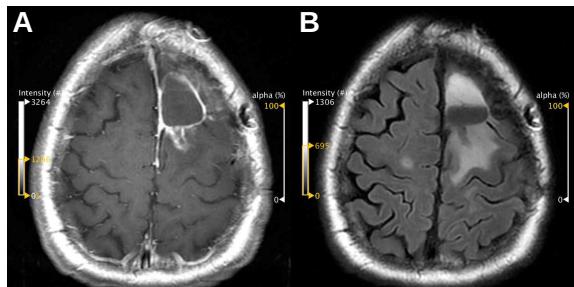


FIG. 5.13 – pat12 - Oligodendrogiome - Gr III.

A — pT1 IV. B — pT2 FLAIR.

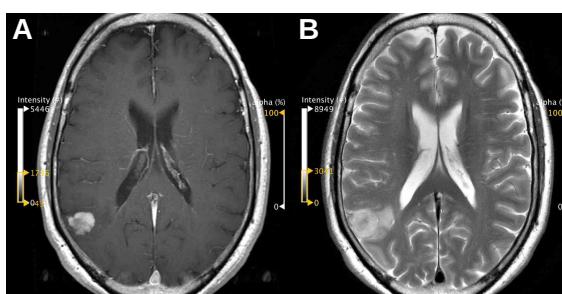


FIG. 5.14 – pat13 - Glioblastome - Gr IV.

A — pT1 IV. B — pT2.

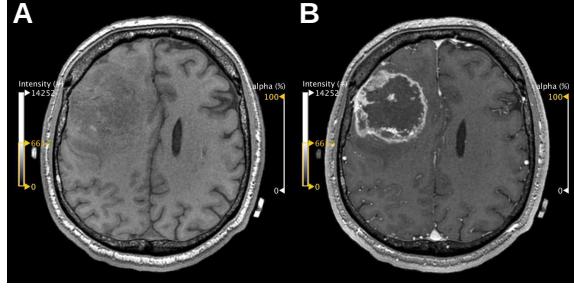


FIG. 5.15 – pat14 - Glioblastome - Gr IV.

A — pT1 en IRM (pT2 non dispo). B — pT1 IV en IRM.

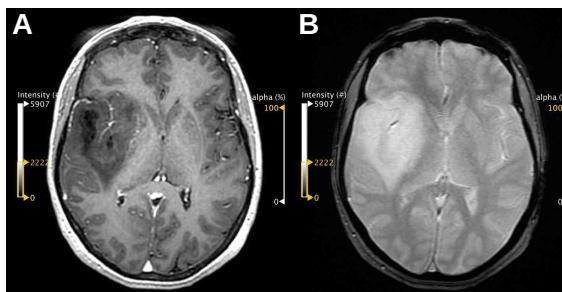


FIG. 5.16 – pat15 - Oligodendrogiome - Gr III.

A — pT1 IV. B — pT2*.

5.2.4 Imageries des tumeurs de bas grade en pT1 et pT2 ou pT2 FLAIR (Sélection)

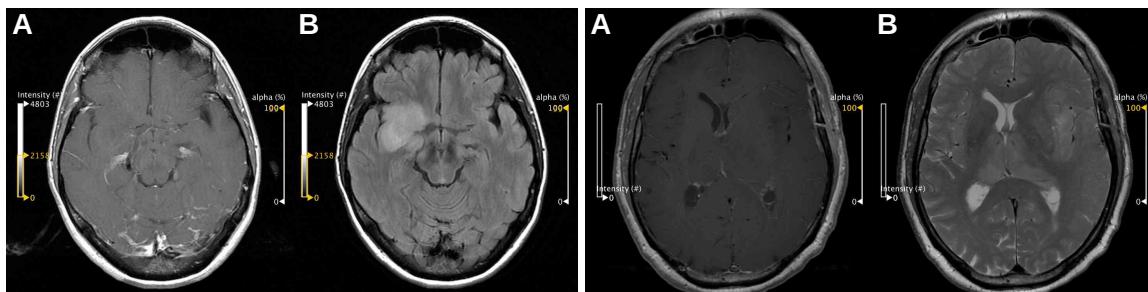


FIG. 5.17 – pat16 - Oligodendrogliome - Gr II.
A — pT1 IV. B — pT2 FLAIR.

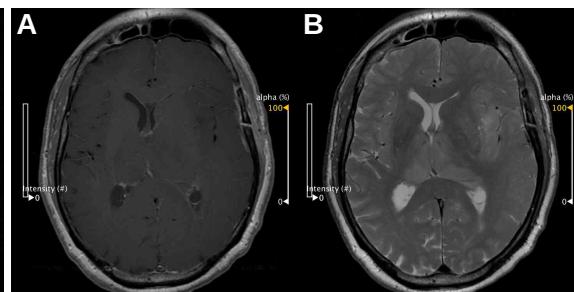


FIG. 5.18 – pat17 - Oligodendrogliome - Gr II.
A — pT1 IV. B — pT2.

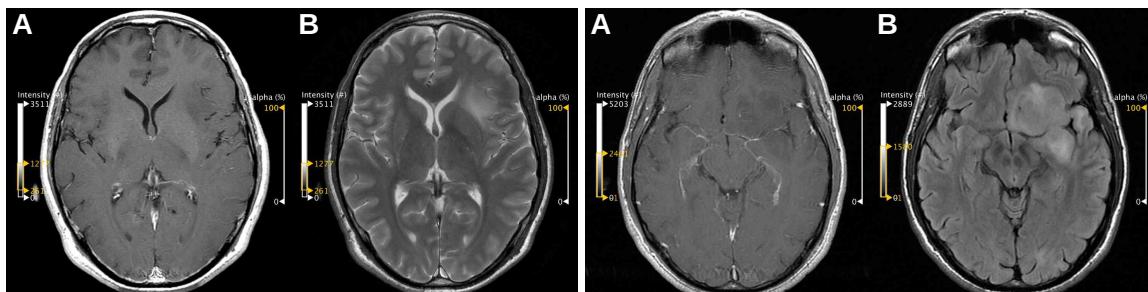


FIG. 5.19 – pat18 - Oligodendrogliome - Gr II.
A — pT1 IV. B — pT2.

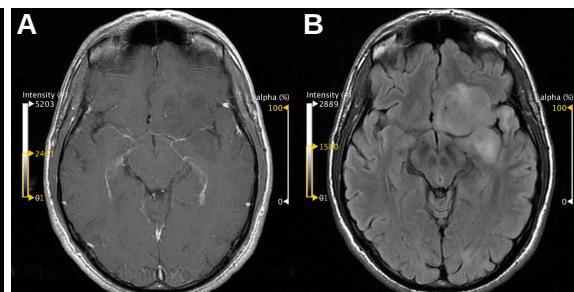


FIG. 5.20 – pat19 - Oligodendrogliome - Gr II.
A — pT1 IV. B — pT2 FLAIR.

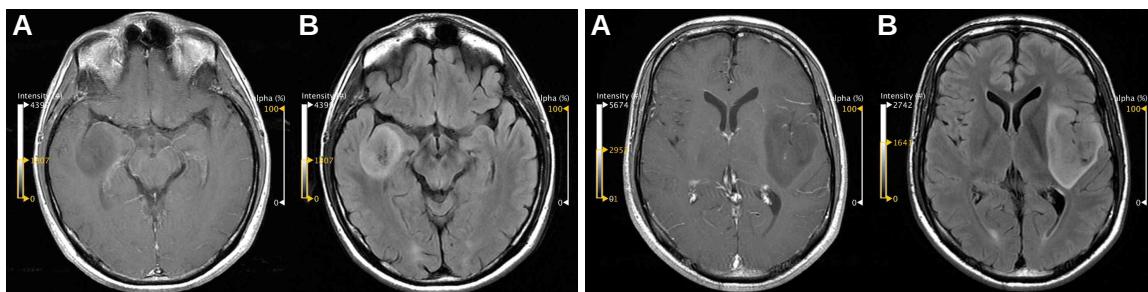


FIG. 5.21 – pat20 - Oligoastrocytome - Gr II.
A — pT1 IV. B — pT2 FLAIR.

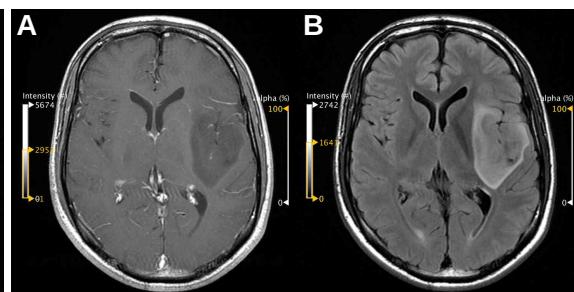


FIG. 5.22 – pat21 - Oligodendrogliome - Gr II.
A — pT1 IV. B — pT2 FLAIR.

6

Imagerie métabolique des tumeurs cérébrales

6.1 IMAGERIE TEP/TDM	99
6.1.1 Système d'acquisition TEP	99
6.1.2 Traceur injecté	99
6.1.3 Ordre des séquences	101
6.1.4 Acquisition TEP/TDM thoracique de début	102
6.1.5 Acquisition TEP/TDM cérébrale	102
6.1.6 Acquisition TEP/TDM thoracique de fin	103
6.2 SIGNAL TEP/TDM	103
6.2.1 Résolution spatiale	103
6.2.2 Analyse des acquisitions thoraciques	103
6.2.3 Analyse des acquisitions cérébrales	104
6.3 MÉTHODE D'ANALYSE DES SÉQUENCES TEMPORELLES	108
6.4 MÉTHODE D'ANALYSE DES ACQUISITIONS DYNAMIQUES	110
CONCLUSION	111

6.1 IMAGERIE TEP/TDM

Objectifs et approche générale

La caractérisation tumorale est effectuée par une méthode d'analyse statique des images TEP et par une méthode d'analyse dynamique.

Plusieurs analyses statiques ont été réalisées pour différents intervalles temporels.

L'analyse dynamique consiste en une analyse compartimentale de l'information délivrée par les images TEP. Ce type d'analyse requiert une acquisition dynamique des images, avec injection d'un traceur en début d'acquisition. Nous devons extraire le signal d'une fonction d'entrée artérielle pour cette analyse, fonction que nous estimons au niveau de l'aorte thoracique descendante (cf. fig. 1.5, p.14).

Nous débuterons ce chapitre par la description des acquisitions réalisées, puis chaque méthode d'analyse sera présentée séparément.

6.1.1 Système d'acquisition TEP

Le système d'acquisition est un TEP/TDM GEMINI TF de la société Philips Healthcare, Cleveland, de l'Ohio. C'est un appareil corps entier et donc non dédié au cerveau. Les données sont acquises en '*mode-liste*' puis reconstruites *a posteriori*.

Le *mode-liste* enregistre pour chaque événement, l'instant de celui-ci et le numéro de la ligne de réponse (*line of response* (LOR)) correspondante. En pratique, la précision avec laquelle les données sont enregistrées est de l'ordre de 600 picoseconde (Surti et al. 2007).

6.1.2 Traceur injecté

Le titulaire de l'AMM en date du 16 novembre 2006 est le laboratoire IASON GmbH, Graz, Autriche. La solution injectée est le IASODopa® de contenu actif la ^{18}F -Dopa. Elle est stabilisée en solution de pH acide et livrée par avion et transporteur depuis Linz.

La solution doit être neutralisée avant d'être injectée dans le système vasculaire. Une dilution est nécessaire afin d'obtenir un pH de 4,5 au minimum. Le volume injecté au patient est compris entre 5 et 7 mL. A noter ici que la proximité d'un cyclotron (et les marchés publics) permettrait d'obtenir un traceur de concentration plus élevée, et de volume plus réduit.

Les difficultés d'approvisionnement et les horaires de livraison non respectées contraignent l'activité réellement injectée. Ces difficultés sont non négligeables lorsque la ^{18}F -Dopa vient d'Autriche. Depuis 2010, celle-ci provient de la société *Advanced Accelerator Applications* située à Troyes, France.

Un bolus est défini pour un volume d'injection si possible inférieur à 1 mL que l'on doit administrer au complet d'un seul coup. Nous ne pouvons qu'essayer de nous en rapprocher. L'injection manuelle est réalisée le plus rapidement possible en minimisant la douleur au patient du fait du pH acide. Elle est inférieure à 40 sec.

L'activité habituellement recommandée chez l'adulte en oncologie est de 4 MBq/kg de masse corporelle, administrée par injection intraveineuse directe lente, sur une durée d'environ une minute. Elle peut être réduite de moitié dans les indications neurologiques où l'on n'envisage pas d'effectuer des images du corps entier ([Iason 2006](#)).

Nous avons pu injecter les patients avec des activités comprises entre 120 et 200 MBq de ^{18}F -Dopa, soit une quantité de ^{18}F -Dopa injectée de $2,2 \pm 0,7$ MBq/kg (tab. 6.1). L'appareil TEP/TDM utilisé étant un appareil de dernière génération incorporant l'information "temps de vol" très sensible qui permet de réduire la dose injectée.

TAB. 6.1 – Activité totale injectée, poids

Pat.	poids (kg)	Grade tumoral (Class. OMS)	activité totale injectée (MBq) [†]	activité injectée (MBq / kg)	Consommation (%)
13	77	HG	87	1,130	1,3
8	80	HG	98	1,226	1,3
14	79	HG	104	1,316	1,3
28	60	HG	105	1,750	1,7
7	75	HG	107	1,427	1,3
16	66	BG	110	1,667	1,5
20	73	BG	110	1,507	1,4
11	72	HG	120	1,667	1,4
19	76	BG	120	1,579	1,3
10	100	HG	129	1,290	1,0
1	52	HG	129	2,487	1,9
12	59	HG	141	2,390	1,7
15	49	HG	148	3,018	2,0
18	65	BG	150	2,308	1,5
29	83	HG	155	1,867	1,2
25	112	BG	160	1,429	0,9
23	83	BG	167	2,012	1,2
2	69	HG	186	2,696	1,4
6	67	HG	189	2,822	1,5
21	69	BG	200	2,899	1,4
3	71	HG	213	3,007	1,4
4	76	HG	214	2,816	1,3
24	83	BG	226	2,723	1,2
22	70	HG	235	3,357	1,4
9	95	HG	240	2,526	1,1
17	76	BG	243	3,197	1,3
5	97	HG	300	3,093	1,0
26	112	BG	310	2,768	0,9
$\mu \pm SD$		73,5 \pm 13	168 \pm 61	2,213 \pm 0,706	*

[†] Tri croissant effectué sur l'activité totale injectée.

* L'activité totale injectée a été triée et découpée en 2 groupes (50% par rapport à la médiane)

La consommation tumorale spécifique est calculée séparément sur les deux groupes : la consommation du 1^{er} groupe est de $1,4 \pm 0,3$, celle du 2^e groupe est de $1,3 \pm 0,2$

Nous notons un rapport entre l'activité injectée maximale et minimale rapportée au poids de $2,7/1,13 = 2,4$ de quantité d'activité injectée. L'incidence de cette différence de quantité injectée sur la consommation tumorale n'a pas été estimée.

6.1.3 Ordre des séquences

La réalisation d'un examen TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa en mode dynamique sort du contexte clinique habituel.

La détermination d'une AIF intracérébrale en TEP/TDM est loin d'être triviale (cf. paragraphe 2.5.3). Nous avons choisi de commencer, préalablement à l'acquisition cérébrale, par une acquisition TEP dynamique sur le thorax. Cette acquisition permet d'extraire directement la fonction d'entrée (IDAIF) sur l'aorte descendante avant de poursuivre l'acquisition cérébrale.

L'acquisition s'effectue donc en deux temps (fig. 6.1) :

- tout d'abord une séquence de 'TEP/TDM thorax' ① centrée sur l'aorte :
 - acquisition TDM du thorax,
 - suivie d'une acquisition TEP dynamique.
- ensuite une séquence de 'TEP/TDM cérébrale' ② centrée sur le cerveau :
 - acquisition TEP dynamique cérébrale,
 - suivie d'une acquisition TDM cérébrale.

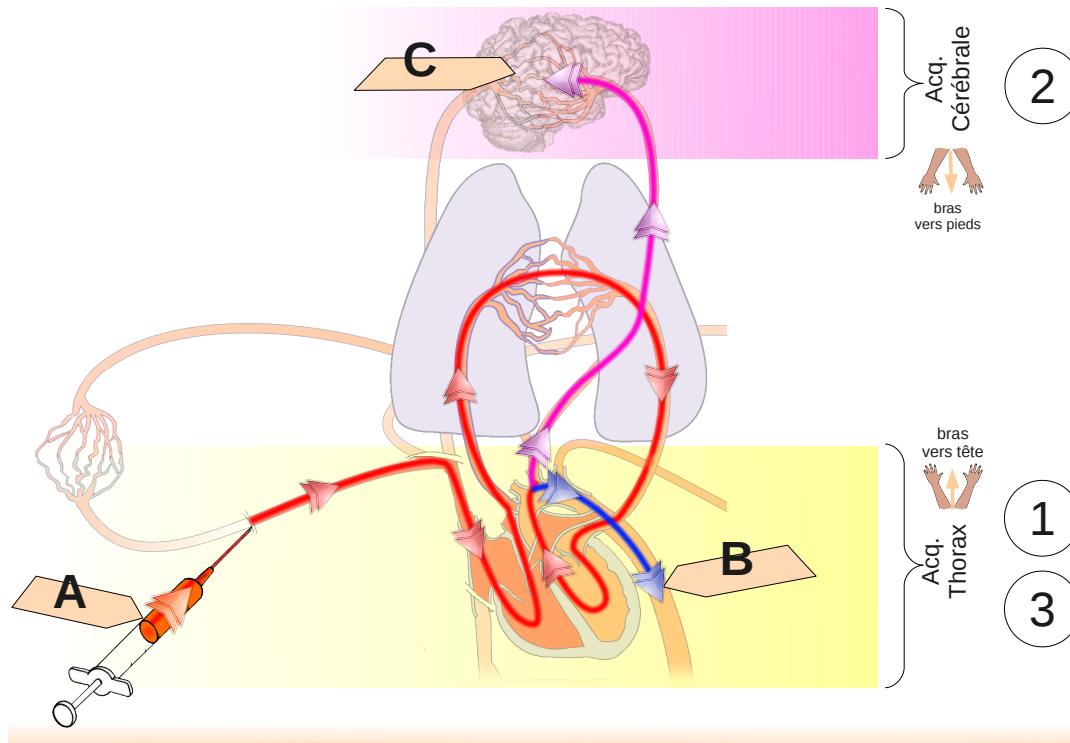


FIG. 6.1 – Injection, réseau vasculaire et séquences d'acquisitions. A — Injection de ^{18}F -Dopa. B — Point d'estimation de l'AIF (aorte descendante). C — Point d'estimation du signal cérébral (tumeur/tissu sain/cervelet).

L'ordre des séquences est établi pour ne pas perdre de temps dans l'acquisition dynamique des images TEP (fig. 6.2). Les séquences de TDM nécessaires à la correction d'atténuation encadrent temporellement l'acquisition dynamique.

Nous revenons dans les parties suivantes sur le détail des acquisitions.

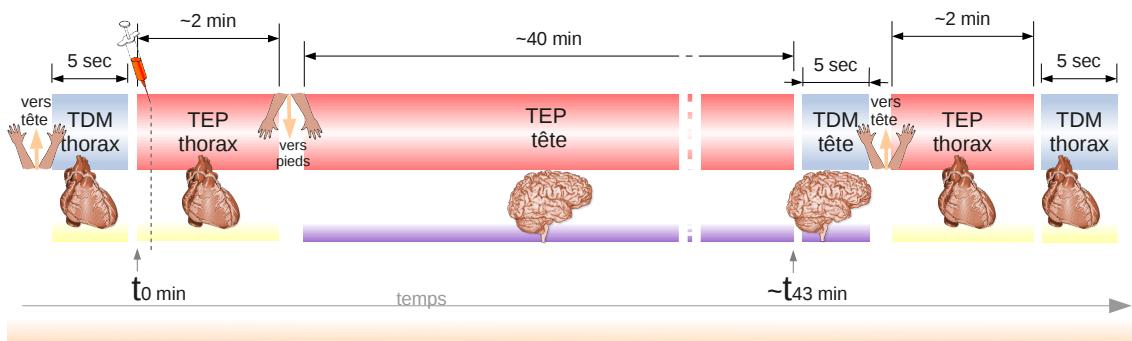


FIG. 6.2 – Schéma temporel des acquisitions TEP et TDM et de leurs localisations. Le temps t_0 correspond au début de l'injection. La position des bras est inversée par rapport à la zone d'exploration : ils sont au-dessus de la tête (vers la tête) lors d'acquisition thoracique et le long du corps (vers les pieds) lors d'acquisition cérébrale.

6.1.4 Acquisition TEP/TDM thoracique de début

Acquisition TDM. L'acquisition TDM du thorax est effectuée en premier. Le patient est en décubitus dorsal, les bras au dessus de la tête, avec une contention de la tête. Cette acquisition fournit une image anatomique afin de placer avec précision un VOI d'AIF. Elle est utilisée aussi pour la correction d'atténuation des images TEP thoracique acquises juste après. L'acquisition du thorax est centrée sur le cœur (FOV : 60 cm, sur 512×512 , soit un pixel de 0,11 mm de côté).

Acquisition TEP. L'acquisition dynamique d'une durée de 1 min 50 sec est lancée au moment de l'injection du traceur. Elle est reconstruite en 10 images de 11 secondes en utilisant l'algorithme 3D RAMLA (Chiang et al. 2004), avec des corrections d'atténuation et de diffusion. La taille de voxel reconstruit est de $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ et correspond à la plus petite taille de voxel réalisable pour une acquisition du thorax.

Nous tentons de minimiser le temps entre les acquisitions (thorax-cerveau). Une intervention près du patient reste nécessaire pour :

- positionner ses bras le long du corps (~ 45 sec d'exécution) ;
- déplacer le lit (~ 15 sec d'exécution) ;
- déclencher la caméra pour l'acquisition cérébrale (~ 30 sec d'exécution).

6.1.5 Acquisition TEP/TDM cérébrale

Acquisition TEP. L'acquisition dynamique du cerveau en TEP est effectuée sur une durée de 40 min, juste après l'acquisition TEP thoracique. La position du lit est centrée sur le cerveau. L'acquisition utilise un champ de vue transaxial de 25,6 cm et commence approximativement 3 min après l'injection de ^{18}F -Dopa. La taille des voxels reconstruits est de $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$. Tous les autres paramètres de reconstruction sont identiques à ceux utilisés pour la reconstruction de l'acquisition du thorax et la taille correspond à la plus petite taille de voxel réalisable pour une acquisition cérébrale.

L'acquisition dynamique de 40 min est stockée en *mode-liste* sur la machine. *A posteriori*, une ou plusieurs reconstructions peuvent être réalisées en variant les paramètres d'échantillonnage. Ainsi, la *mode-liste* est utilisée pour reconstruire 40 images de 1 minute et sert à la modélisation cinétique. Pour l'analyse statique, une unique image TEP correspondant au 40 min d'acquisition est reconstruite. En outre, trois images correspondant aux intervalles 3–20 min, 15–25 min, 38–43 min après l'injection sont reconstruites.

Acquisition TDM. L'acquisition TDM cérébrale est effectuée après l'acquisition TEP (120 kV, 244 mA, *pitch* 1 :1) sans agent de contraste iodé (FOV : 60 cm, images de 512×512 pixels, soit un pixel de $0,11 \times 0,11$ mm). Ces images sont utilisées pour la correction de l'atténuation et comme référence anatomique TEP/TDM lors de la fusion d'images.

6.1.6 Acquisition TEP/TDM thoracique de fin

Les acquisitions suivantes n'ont été réalisées que pour un seul patient de l'étude (le dernier) et permettent une estimation tardive de l'activité aortique de ^{18}F -Dopa afin de valider dans la reconstruction de l'AIF une valeur d'activité non nulle à 40 minutes de l'injection.

Acquisition TEP. L'acquisition dynamique d'une durée de 1 min 50 sec est effectuée en décubitus dorsal, les bras au dessus de la tête. Cette acquisition permet d'avoir un échantillonnage plus complet de l'AIF dans l'aorte. Elle est reconstruite en 10 images de 11 secondes en utilisant l'algorithme 3D RAMLA ([Chiang et al. 2004](#)), avec des corrections d'atténuation et de diffusion. La taille de voxel reconstruit est de $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ et correspond à la plus petite taille de voxel réalisable pour une acquisition du thorax.

Acquisition TDM. Une acquisition TDM du thorax est effectuée en dernier. L'acquisition du thorax est centrée sur le cœur (FOV : 60 cm, sur 512×512 pixels, soit un pixel de $0,11 \times 0,11$ mm) et permet les corrections d'atténuation et de diffusion de l'acquisition précédente.

6.2 SIGNAL TEP/TDM

6.2.1 Résolution spatiale

La résolution spatiale de l'image est mesurée expérimentalement, en utilisant un capillaire de verre rempli de ^{18}F , après l'acquisition et la reconstruction des données en utilisant exactement les mêmes protocoles que ceux utilisés pour les patients. La résolution est mesurée par la FWHM grâce à l'extraction d'un profil dans les 3 directions et par ajustement au moyen d'une fonction gaussienne. Elle est estimée à 6,5 mm dans les 3 directions pour le protocole choisi.

Pour caractériser les tumeurs en TEP/TDM, nous étudions les données reconstruites à partir d'acquisitions statiques ou dynamiques. Dans l'approche dynamique, deux signaux doivent être extraits des images TEP/TDM. Le 1^{er} correspond à celui de l'AIF estimée à partir des acquisitions du thorax (paragraphe suivant). Le 2^o correspond à celui des voxels composant la tumeur ou le tissu de référence.

6.2.2 Analyse des acquisitions thoraciques

VOI pour l'estimation de l'IDAIF. Pour chaque acquisition TEP/TDM thoracique, un VOI dans l'aorte descendante est tracé manuellement en utilisant les données TDM. Ces données sont recalées automatiquement par la console associée à la machine à celles du TEP par la construction assemblée des deux modalités TDM/TEP (cf. [paragraphe 8.2.1, p.136](#)). Ce VOI est utilisé pour estimer la fonction d'entrée artérielle sur la base des mesures d'activité du TEP (fig. [6.3-A-rouge](#)). Il prend en compte la section totale de l'aorte visible sur une hauteur d'environ 1,5 cm tracé en 2D coupe à coupe en suivant la lumière de l'aorte (VOI non cylindrique).

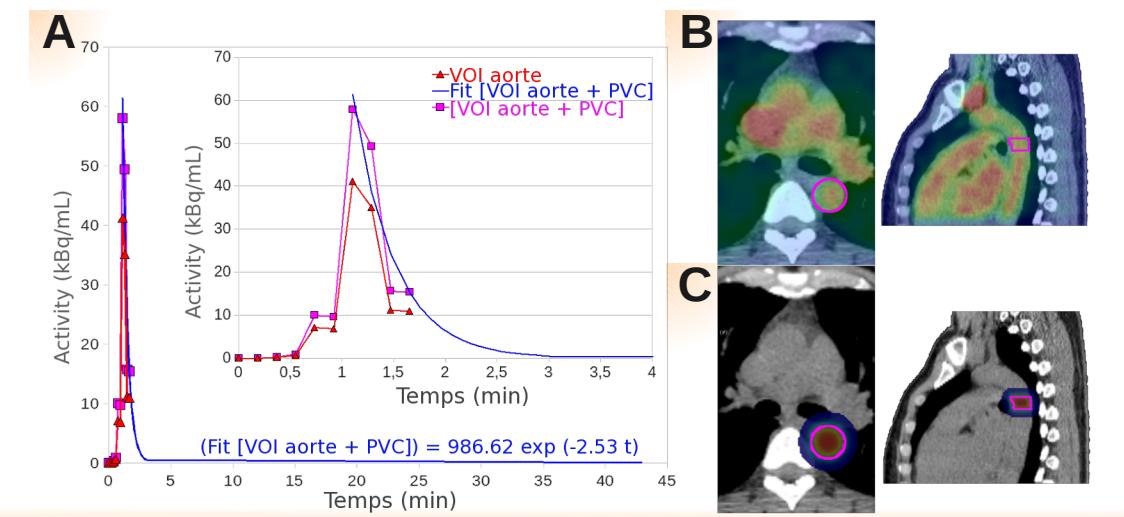


FIG. 6.3 – Courbe temps-activité dérivée et coupes TDM et TEP/TDM correspondant au VOI de l’AIF. A — Courbe temps-activité dérivée du VOI de l’aorte (rouge), avec correction de volume partiel (magenta) et ajustement mono-exponentiel de la partie décroissante de la courbe (bleu). B — TDM ^{18}F -Dopa et VOI de l’AIF entourant l’aorte (magenta). C — TDM et coefficient de recouvrement (échelle de couleur : bleu=0% → rouge=100%).

Estimation de l’IDAIF. Ces mesures sont corrigées de l’effet de volume partiel (fig. 6.3-A-magenta)(cf. p.41) en utilisant un coefficient de recouvrement (fig. 6.3-C). Ce coefficient de recouvrement est estimé par convolution du VOI binaire de l’aorte avec une fonction gaussienne 3D (6,5 mm de largeur à mi-hauteur, cf. paragraphe 6.2.1). Seule l’activité *spilling out* est compensée. Le *spill-in* (l’activité de l’extérieur de l’aorte détectée à l’intérieur de l’aorte VOI) peut être négligé en raison de la faible distribution tissulaire (extra-aortique) du traceur pendant l’acquisition précoce, puisque l’accumulation de la radioactivité est principalement dans l’aorte à ce moment (cf. réduction et correction de l’effet de volume partiel, paragraphe 2.5.4.2, p.42).

Extrapolation du signal de l’AIF. Les programmes d’analyse compartimentale nécessitent un échantillonnage temporel complet pour la fonction d’entrée et les tissus. Il faut donc que le signal de l’AIF soit mesuré sur un intervalle temporel identique à celui du tissu (tumeur), et inversement.

Dans notre cas, le signal de l’AIF et le signal de la tumeur sont acquis successivement (cf. ordre des acquisitions, paragraphe 6.1.3, p.101). Il faut extrapolier le signal de l’AIF jusqu’à 40 min. Pour ce faire, la partie décroissante de la courbe de l’aorte est remplacée par les valeurs d’une fonction mono-exponentielle (éq. 6.1) ajustée sur cette partie décroissante avec un échantillonnage de 30 sec par un algorithme du simplex (Byte Magazine 1984, Press et al. 1992).

$$y = a e^{-b t} + c \quad (6.1)$$

6.2.3 Analyse des acquisitions cérébrales

VOI de la tumeur. Pour chaque acquisition TEP/TDM thoracique, un VOI dans la tumeur est délimité en utilisant les données ^{18}F -Dopa (fig. 6.4-magenta) des 40 minutes (méthode statique) pour disposer du meilleur rapport signal sur bruit. Ce VOI est utilisé pour estimer le signal ^{18}F -Dopa émanant de la tumeur.

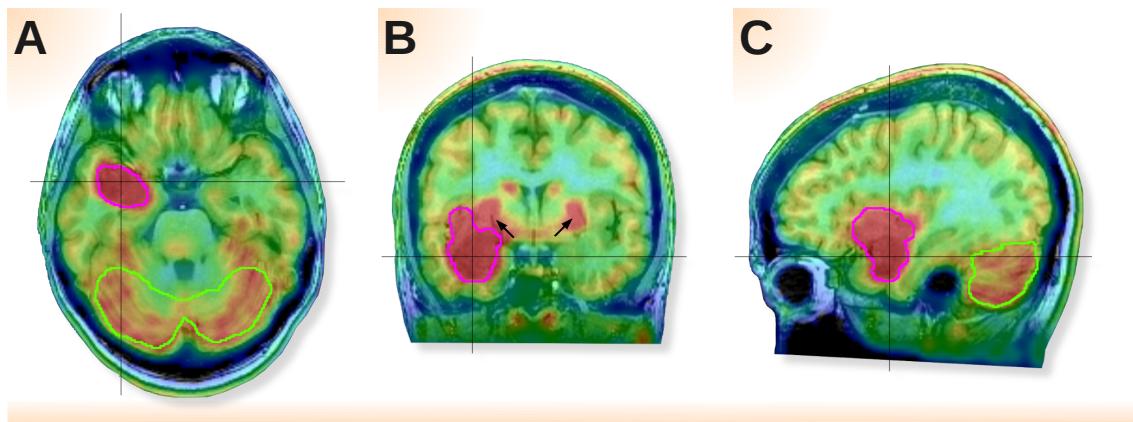


FIG. 6.4 – VOI tumeur (délimitée en magenta) et VOI cervelet (délimitée en vert) sur l'image superposant le TEP/TDM ^{18}F -Dopa de 40 min avec une acquisition 3D IRM. A — axiale, B — coronale, les flèches indiquent la fixation normale de ^{18}F -Dopa dans le putamen, un domaine exclu de la zone tumorale (limitation de la ^{18}F -Dopa pour la sélection tumorale). C — sagittal.

VOI du cervelet. Pour chaque acquisition TEP/TDM cérébrale, un VOI dans le cervelet est délimité (fig. 6.4-vert). Ce VOI est utilisé pour estimer le signal ^{18}F -Dopa dans le cervelet. Il intègre les lobes latéraux (Néocérébellum) et flocculo-nodulaire (Archécérébellum) et prend l'ensemble du cortex cérébelleux sans distinction physiologique.

Les VOI sont définis manuellement (fig. 6.5) sur l'ensemble des patients. A l'heure actuelle, aucune méthode de segmentation en TEP ne peut être considérée comme standard même si les méthodes à base de calibration sont plus utilisées en recherche et les méthodes à seuil fixe en routine clinique (Dewalle-Vignion et al. 2010).

Cependant, nous avons aussi utilisé des régions d'intérêt (ROI) tracées automatiquement dans les tumeurs pour s'affranchir de l'expertise de l'utilisateur. La ROI est alors une petite surface circulaire de 35 mm^3 (l'épaisseur des images cérébrales en TEP/TDM est de 2 mm) centrée sur le pixel correspondant à la valeur du SUV_{max} de l'image statique reconstruite à partir de la totalité de l'acquisition des 40 min. Cette ROI, de par sa petite taille, n'a pas pour vocation d'inclure l'ensemble de la tumeur, mais elle permet néanmoins une analyse du signal avec un rapport signal sur bruit satisfaisant pour la modalité TEP/TDM. Nous appelons cette méthode de sélection la méthode *M* (Max). Cette méthode sera utilisée uniquement pour l'étude métabolique seule. Cette méthode *M* ne sera pas intégrée dans l'étude multimodale pour laquelle il est important de bien encercler l'ensemble de la tumeur.

Une autre méthode *Max of Max (MoM)* de définition de VOI a été utilisée. Elle consiste à sélectionner le pixel de SUV maximal inclus dans le VOI manuel de la tumeur. Autrement dit, nous prenons le VOI manuel que nous appliquons sur l'ensemble des images temporelles. Pour chaque temps, la valeur de SUV_{max} est comparée aux autres valeurs de SUV_{max} de temps différents. La valeur maximale entre toutes est alors considérée comme la valeur Maximale des valeurs Maximales (*MoM*) et la position du pixel correspondant est stockée.

Nous ne pouvons acquérir de signal cérébral au moment de l'injection et juste après étant donné que ce temps est prévu pour l'acquisition du thorax. Aussi, nous devons

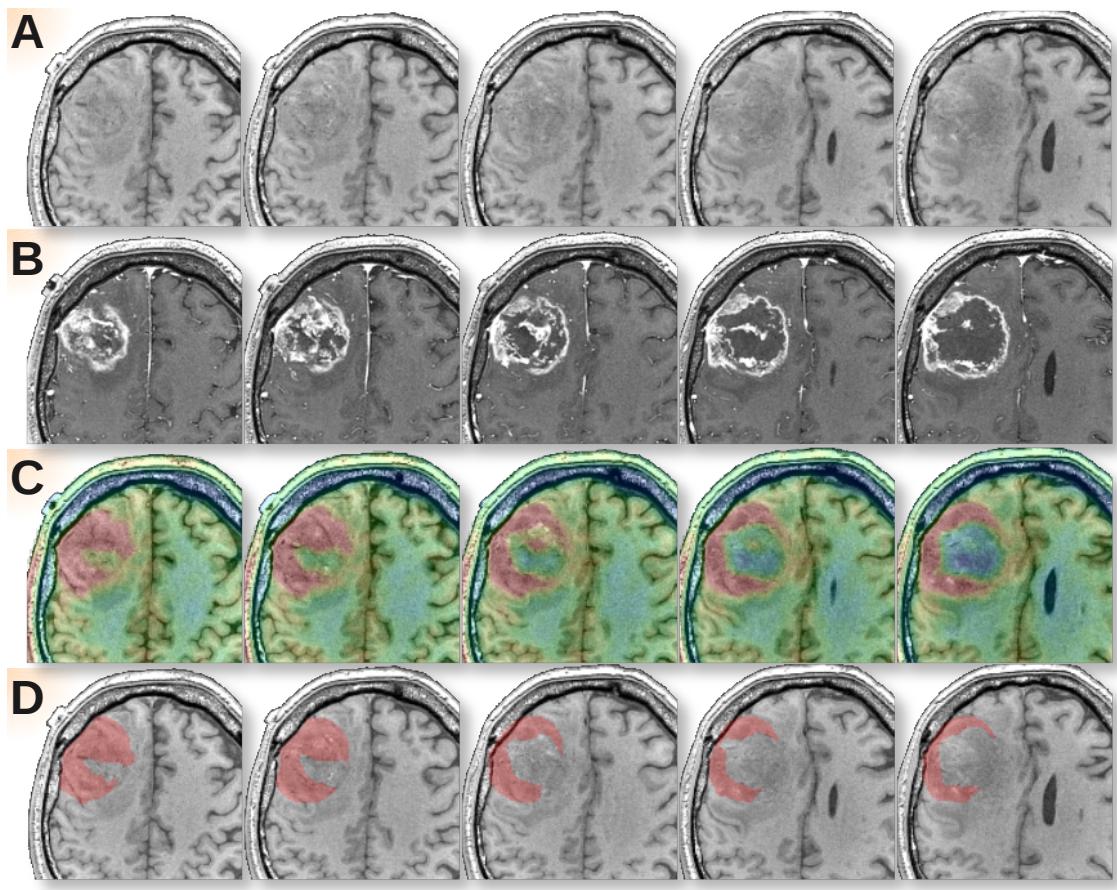


FIG. 6.5 – Imagerie et VOI_{Dopa} d'un glioblastome de grade IV de l'OMS (patient n°14). A — IRM en pondération T1 sans injection (image de référence). B — IRM en pondération T1 avec injection. C — ¹⁸F-Dopa superposée à l'image de référence. D — VOI_{Dopa} superposé à l'image de référence.

compléter le signal mesuré pour les mêmes raisons que nous avons évoquées lors de l'estimation de l'AIF (cf. paragraphe 6.2.2).

Nous extrapolons donc le signal de départ (sur 1 min 50 sec) par une ligne droite partant de 0 kBq/mL d'activité au temps 0 sec (début de l'injection) jusqu'au 1^{er} point réel de l'acquisition.

Il est important de discuter des caractéristiques des VOIs tracés sur l'IRM. L'imagerie anatomique en IRM montre une limite tumorale très difficile à définir surtout lors de tumeurs infiltrantes. L'imagerie en TEP/TDM ¹⁸F-Dopa fournit en comparaison une segmentation plus aisée (pour autant que cela soit bien de la tumeur). En effet, même les tumeurs de bas grade fixent la ¹⁸F-Dopa relativement tôt dans le processus d'évolution tumorale. L'image de la figure 6.6-C montre un exemple de tumeur bas grade dont la seule difficulté se trouve dans la différenciation putamen/tumeur. Ce cas est le plus difficile à résoudre dans la segmentation des images TEP/TDM ¹⁸F-Dopa. Les images d'IRM anatomique et la symétrie cérébrale, lors d'œdème ou de tumeur trop volumineux, aident à résoudre cette différenciation putamen/tumeur lorsqu'elles sont recalées dans les 3 plans des images TEP/TDM ¹⁸F-Dopa.

Note relative à la segmentation commune TEP/IRM : Dans la modalité TEP, le réseau

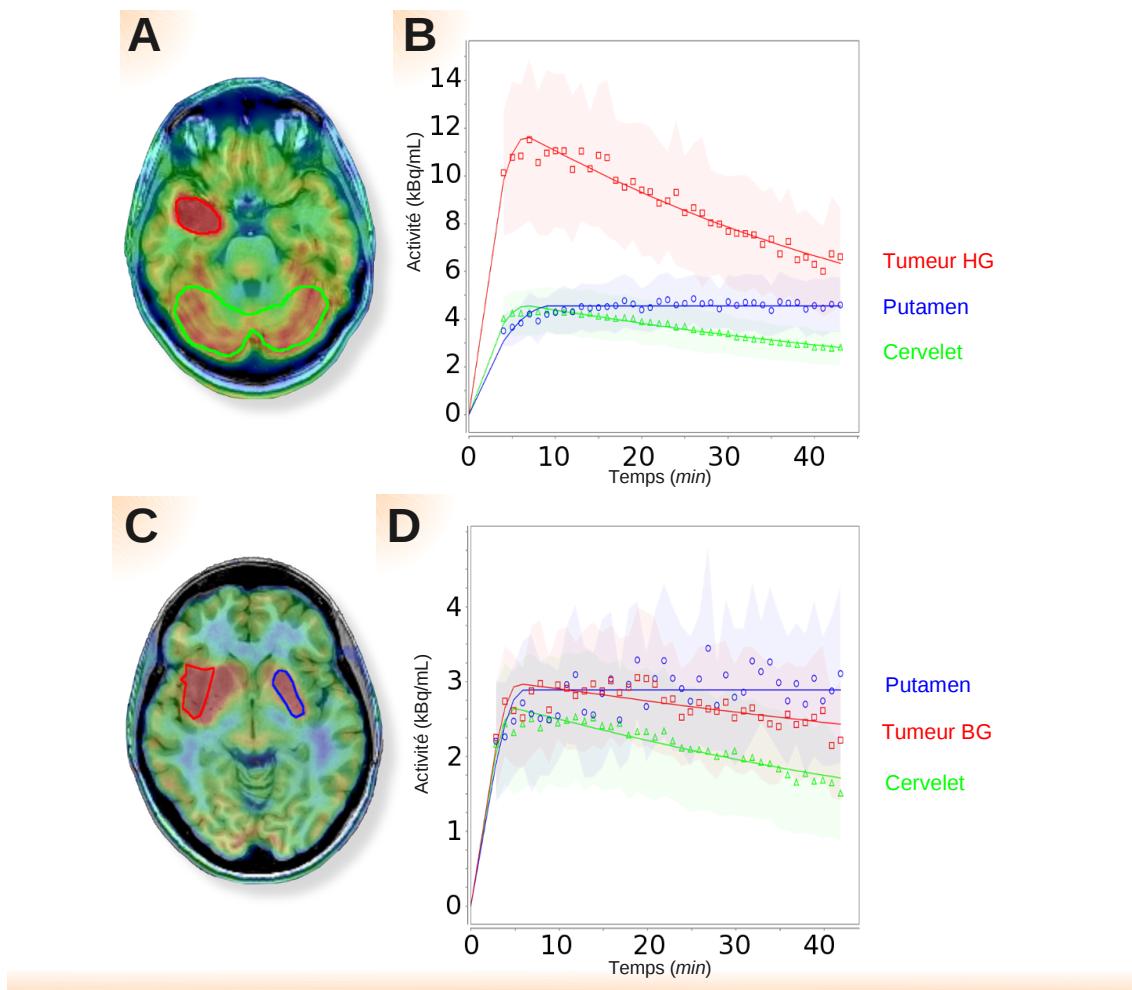


FIG. 6.6 – VOI tumeur, VOI cervelet, VOI putamen et signaux respectifs.

A — Fusion d'un TEP/TDM ^{18}F -Dopa de 40 min et coupe correspondante d'IRM d'un patient de tumeur HG avec un VOI autour de la tumeur de haut grade (délimité en rouge) et un VOI autour du cervelet (délimité en vert).

B — Courbes de temps-activité de ^{18}F -Dopa de la tumeur de haut grade (rouge), du cervelet (vert) et du putamen (bleu). Les ombres de couleurs respectives représentent 1 SD.

C — Fusion d'un TEP/TDM ^{18}F -Dopa de 40 min et coupe correspondante d'IRM d'un patient de tumeur BG avec un VOI autour de la tumeur de bas grade (délimité en rouge) et un VOI autour du putamen (délimité en bleu).

D — Courbes de temps-activité de ^{18}F -Dopa de la tumeur de bas grade (rouge), le cervelet (vert) et le putamen (bleu). Les ombres de couleurs respectives représentent 1 SD.

sanguin normal est supprimé volontairement des volumes de sélection. Cet suppression est due à la finalité des VOIs de Dopa (SUV) et de CBV. Comme nous le verrons par la suite, ces deux VOIs seront réunis en un seul VOI. Nous devons pour cela ne pas déplacer les problèmes de sélection liés à une modalité dans la deuxième modalité quand cela est possible. Un exemple d'astrocytome de grade III selon la classification de l'OMS (fig. 6.7) illustre ce cas de figure. La tumeur est proche d'un vaisseau normal (flèche magenta de la 3^e image de la fig. 6.7–C). Les images de fixation de la ^{18}F -Dopa inciteraient à agrandir le VOI de la tumeur aux abords de ce vaisseau. Nous aurions alors, dans le VOI commun qui en résulterait, une zone dont le CBV serait augmenté artificiellement (flèche noire de la fig. 6.7–D, dernière image)).

L'analyse des acquisitions statiques est la première méthode que nous présentons.

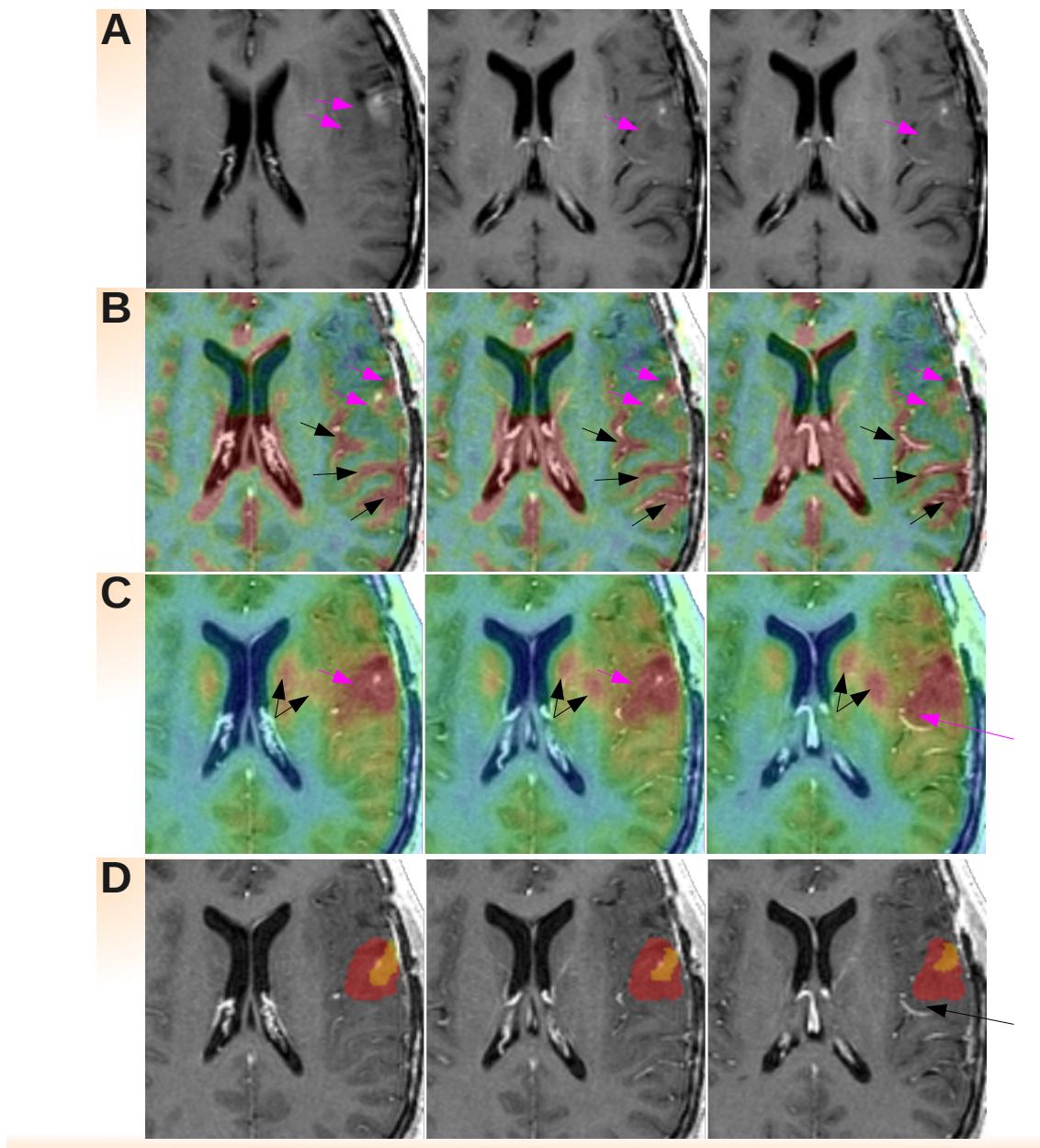


FIG. 6.7 – Imagerie et VOIs d'un astrocytome OMS grade III fronto pariétal gauche (patient n°4). **A** — IRM en pondération T1 avec injection. La lésion (flèches) montre un rehaussement en TI IV (flèche haute). **B** — 3D IRM en pondération T1 injectée et image de CBV superposée. Vaisseaux proches du rehaussement (flèches magenta), et vaisseaux de nature normale (flèches noires). **C** — 3D IRM en pondération T1 injectée et image de ^{18}F -Dopa superposée. Fixation tumorale (flèches magenta) et fixation normale (flèches noires) du putamen et du noyau caudé. **D** — 3D IRM en pondération T1 injectée et ManVOI_{CBV} (jaune), avec le ManVOISUV (rouge).

6.3 MÉTHODE D'ANALYSE DES SÉQUENCES TEMPORELLES

La recombinaison temporelle des données acquises en *liste-mode* permet d'analyser plusieurs intervalles de temps différents. L'analyse des données statiques est intéressante sur plusieurs intervalles. Nous avons donc découpé l'acquisition des 40 images ou assemblé les images d'1 minute que nous possédons par reconstruction du *mode-liste* pour redéfinir des images "statiques" correspondant à différents temps nommés *early*, *median*, *late*, *total* (fig. 6.3), comme indiqué dans le tableau 6.2.

Les intervalles temporels des 40 minutes sont définis et appuyés par l'article de Schiepers et al. (2007) pour qui leur SUV^{late} est de 65 à 75 minutes, le notre est de 38 à 43 minutes ; leur SUV^{early} est de 15 à 25 minutes et correspond à notre SUV^{mean} . Nous ajoutons un SUV^{early} de 2 à 20 minutes de recherche supplémentaire.

Pour des questions de simplification procédurale, la sommation des temps d'acquisitions pour définir des intervalles temporels différents n'est pas tirée du mode-liste directement.

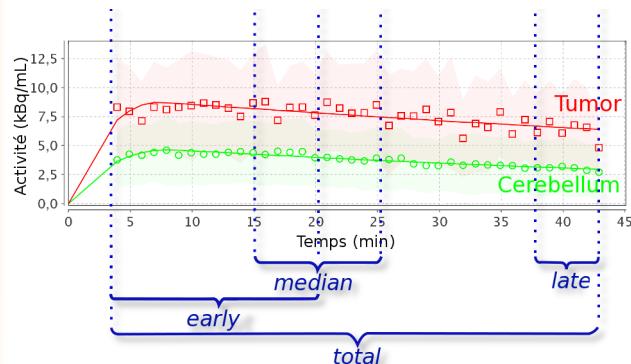
TAB. 6.2 – Découpe temporelle de l'analyse statique

intervalle (inter) (min)	début : t_0	fin : t_{fin}	durée : d_{inter}
<i>early</i>	3	20	17
<i>median</i>	15	25	10
<i>late</i>	38	43	5
<i>total</i>	3	43	40

FIG. 6.8 – Représentation de la découpe temporelle effectuée sur les courbes activité-temps de l'acquisition dynamique de TEP/TDM ^{18}F -Dopa pour une tumeur de haut grade, avec les 4 intervalles de temps post-injection considérés dans cette étude :

- total [3 ↔ 43 min],
- early [3 ↔ 20 min],
- median [15 ↔ 25 min],
- late [38 ↔ 43 min].

Les activités en kBq/mL sont affichées avec leur écart-type 1 SD (les ombres).



Les valeurs obtenues exprimées en SUV sont mesurées pour les tumeurs (SUV_{tum}) et pour le cervelet (SUV_{cer}) à chaque intervalle et pour chaque patient. Nous gardons la dénomination des variables définies dans les tableaux 6.3 et 6.4, notées de manière générale par la formulation $SUV_{methode,localisation}^{intervalle}$.

TAB. 6.3 – Notation de variables de l'analyse statique (mean)

notation (intervalle)	tumeur (tum)	cerveau (cer)	putamen (put)
début	$SUV_{mean,tum}^{early}$	$SUV_{mean,cer}^{early}$	$SUV_{mean,put}^{early}$
médián	$SUV_{mean,tum}^{median}$	$SUV_{mean,cer}^{median}$	$SUV_{mean,put}^{median}$
fin	$SUV_{mean,tum}^{late}$	$SUV_{mean,cer}^{late}$	$SUV_{mean,put}^{late}$
total	$SUV_{mean,tum}^{total}$	$SUV_{mean,cer}^{total}$	$SUV_{mean,put}^{total}$

TAB. 6.4 – Notation de variables de l’analyse statique (max)

notation (<i>intervalle</i>)	tumeur (<i>tum</i>)	cervelet (<i>cer</i>)	putamen (<i>put</i>)
début	$SUV_{max,tum}^{early}$	$SUV_{max,cer}^{early}$	$SUV_{max,put}^{early}$
médian	$SUV_{max,tum}^{median}$	$SUV_{max,cer}^{median}$	$SUV_{max,put}^{median}$
fin	$SUV_{max,tum}^{late}$	$SUV_{max,cer}^{late}$	$SUV_{max,put}^{late}$
total	$SUV_{max,tum}^{total}$	$SUV_{max,cer}^{total}$	$SUV_{max,put}^{total}$

Nous définissons une variable supplémentaire $SUV_{VOI}^{intervalle}$ (éq. 6.2) qui est la moyenne des voxels vx du VOI comportant n voxels sur la durée de l’intervalle choisi.

$$SUV_{mean,localisation}^{intervalle} = \frac{1}{d_{intervalle}} \frac{1}{n} \sum_{t=t_0}^{t_{fin}} \sum_{vx=0}^n SUV(t, vx). \quad (6.2)$$

Nous introduisons aussi le rapport du SUV de la tumeur sur le SUV du cervelet pour éliminer (au mieux) les variations inter-individuelles et intra-parenchymateuses. La notation de ces valeurs est notée $rSUV$. $rSUV_{tum}^{tot}$ est la valeur de SUV normalisée de la tumeur sur le temps total.

Le test de différenciation HG/BG sera établi par un test bilatéral de Student (t-test). Une valeur inférieure à 0,05 sera considérée comme étant significative. Les courbes ROC des indices et intervalles seront élaborées avec l’aide du logiciel ROCKIT (Metz et al. 1998), avec leur AUC et leur erreurs standard respectives. Les performances des index seront comparées par des tests de différences d’AUC (Hanley and McNeil 1982).

Le paragraphe suivant introduit une méthode d’analyse des acquisitions dynamiques sur le même jeu de données.

6.4 MÉTHODE D’ANALYSE DES ACQUISITIONS DYNAMIQUES

Nous présentons l’analyse en trois étapes distinctes : 1) l’estimation des entrées, considérées pour l’analyse comme les valeurs réelles ; 2) le traitement lui-même ; et 3) l’estimation des résultats, nos valeurs de retour.

Entrées. Reprenons le schéma général de l’analyse compartimentale vue au paragraphe *Analyse cinétique* p.38 et, ajoutons y les données préparées au paragraphe *d’extraction du signal d’acquisition du thorax* p. 103 avec le fichier d’entrée de la fonction artérielle, et les données d’entrées préparées au paragraphe *d’analyse des acquisitions cérébrales* p. 104 avec les fichiers d’entrées des tumeurs ou du cervelet.

Traitement. Les logiciels employés pour cette étude ont été développés dans le cadre du projet du *Turku Medical Cyclotron project* et sont distribués par le Turku-Pet-Center (Finlande) (fig. 6.9-vert). Dans ces modèles de calculs, nous utilisons un logiciel de *Full compartmental model fit* nommé *lhsol v2.0.1*. Sa documentation est consultable en annexe (A.7 p.268).

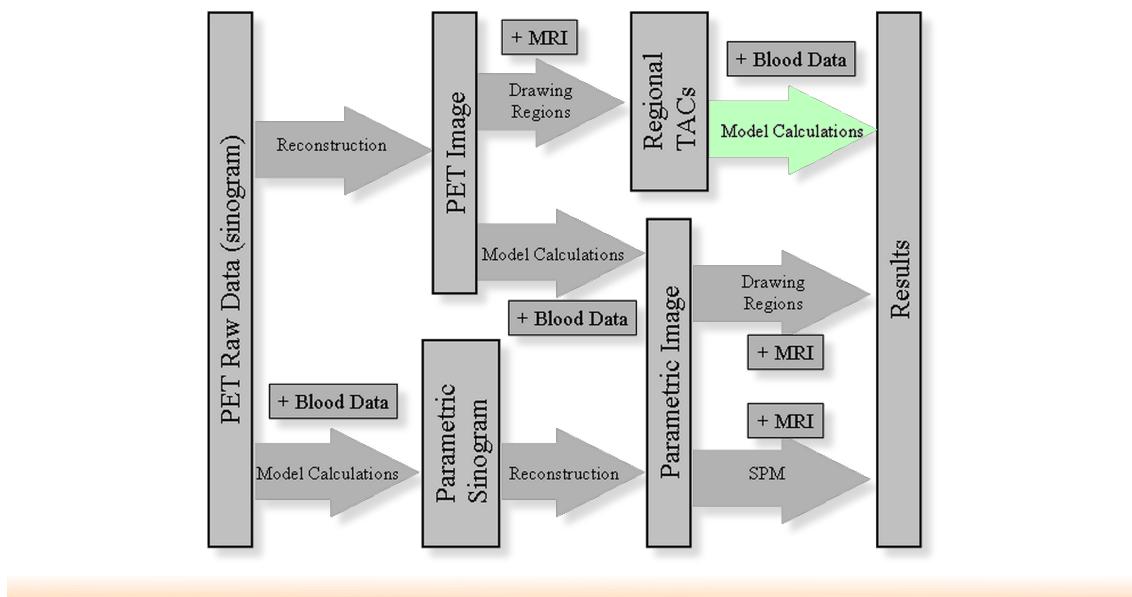


FIG. 6.9 – Programmes du Turku-Pet-Center (Turku Medical Cyclotron projet)

Nous avons étudié la fixation de la ^{18}F -Dopa par une analyse avec 3 compartiments, et une résolution par régression linéaire (méthode de moindres carrés généralisés). Par défaut, dans ce type de calcul, nous faisons l'approximation que le volume vasculaire est nul $V_p = 0$. L'équation 2.7 p.39 devient alors :

$$\begin{aligned}
 C_T(T) &= k_1 (k_3 + k_4) \int_0^T \left[\int_0^T C_p(t) dt \right] dt \\
 &+ k_1 \int_0^T C_p(t) dt \\
 &- k_2 k_4 \int_0^T \left[\int_0^T C_T(t) dt \right] dt \\
 &- (k_2 + k_3 + k_4) \int_0^T C_T(t) dt.
 \end{aligned} \tag{6.3}$$

Nous avons également testé l'analyse avec 2 compartiments. L'équation 2.7 p.39 devient :

$$C_T(T) = k_1 \int_0^T C_p(t) dt - k_2 \int_0^T C_T(t) dt. \tag{6.4}$$

Résultats. Les résultats retournés sont les valeurs de k_1, k_2, k_3, k_4 en min^{-1} . Ils sont accompagnés de l'erreur *Weighted Least Sum of Squares* (WSS) et de l'*Akaike information criterion* (AIC), qui nous permettent d'évaluer la vraisemblance du résultat.

Nous avons tracé la courbe ROC correspondant au critère k_1 de l'analyse dynamique afin d'évaluer sa performance et de pouvoir comparer son AUC aux AUC des courbes ROC provenant de l'analyse statique (Hanley and McNeil 1982).

CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous venons de définir l'ensemble des acquisitions TEP/TDM étudiées dans cette étude. Nous avons utilisé une méthode dynamique d'acquisition des images permet-

tant d'obtenir des images statiques correspondant à différents intervalles de temps post-injection.

Sur cette base d'images, nous avons effectué différentes analyses statiques et dynamiques présentées dans ce chapitre pour caractériser la tumeur par rapport au cervelet.

7

Imagerie microvasculaire des tumeurs cérébrales

7.1 IMAGERIE IRM DE PERFUSION	115
7.1.1 Paramètres d'acquisition	115
7.1.2 Produit de contraste	116
7.1.3 Protocole et séquences	116
7.1.4 Recalage spatio-temporel des images dynamiques	116
7.2 ALGORITHME D'ESTIMATION DU VOLUME SANGUIN CÉRÉBRAL (CBV)	117
7.2.1 Estimation du volume du parenchyme cérébral	117
7.2.2 Signal moyen du parenchyme cérébral	118
7.2.3 Pré-calcul rapide du Time To Peak (TTP) et du Mean Transit Time (MTT)	118
7.2.4 Plateau pré-bolus	119
7.2.5 Plateau post-bolus	120
7.2.6 Fonction gamma	121
7.2.7 Méthode de Levenberg-Marquardt	121
7.2.8 Optimisation de l'intervalle temporel du bolus	122
7.2.9 Paramètres analytiques de la fonction gamma	124
7.2.10 Estimation du CBV relatif	124
7.3 ESTIMATION DU CBV À PARTIR DES VOIs	124
7.3.1 VOIs de tumeur	124
7.3.2 VOIs de référence	125
7.3.3 Limite de la méthode de segmentation	126
7.3.4 Sélection avec l'aide des images d'IRMP	126
7.3.5 Sélection avec l'aide des images d'IRMa avec injection	127
7.3.6 Sélection avec l'aide des images IRMa pT2 ou FLAIR	128
CONCLUSION	128

7.1 IMAGERIE IRM DE PERFUSION

Les systèmes d'acquisitions sont deux IRM "Signa HDx 3T", de la société General Electric Healthcare, Milwaukee, WI localisées à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière et à l'hôpital du Val-de-Grâce. Ce sont des appareils corps entier non dédié aux acquisitions cérébrales.

7.1.1 Paramètres d'acquisition

Les paramètres d'acquisition (tab. 7.1) de la série de perfusion correspondent à l'acquisition courte (60 sec ou 30 phases) employée au début de cette étude.

Afin de satisfaire les besoins d'une recherche de perméabilité en sus-perfusion, cette même séquence a été modifiée en allongeant le temps d'acquisition à 120 sec ou 60 phases (fig. 7.1). Nous avons donc deux longueurs différentes de séquence de perfusion dans notre étude mais qui sont sans influence sur la perfusion puisque celle-ci est calculée dans les premières 60 secondes.

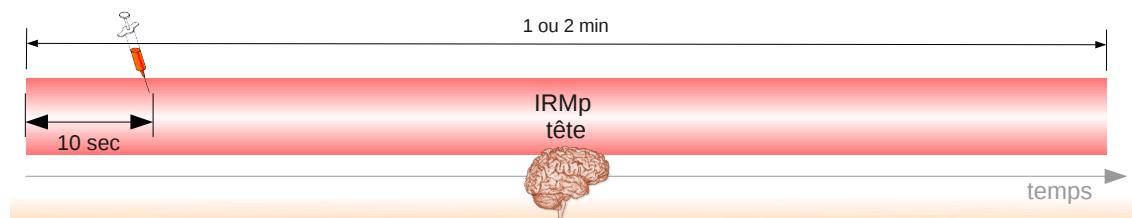


FIG. 7.1 – Schéma temporel de l'acquisition IRMp

TAB. 7.1 – Paramètres d'acquisition IRMp

Paramètre	valeur	Paramètre	valeur
Serie	Perfusion	Of Slice	20 #
Patient Position	head first	Of Echo	1 #
Patient Entry	supine	TE effectif	40 ms
Coil	head 8 channels	TE2	
Serie Desc	Perfusion	TR	2000 ms
Plane	oblique	Inv Time	0
Mode	2D	TI2	0
Pulse Seq	gradient echo EPI	Flip Angle	90°
Imaging Option	multiphase	ETL	0
PSD Name		Bandwidth	0
Grad Mode	Zoom	Bandwidth2	0
Freq	128 pi	SAT	fat
Freq Dir	RL	Gating	
Phase	128 pi	Graphic RX	
ACF	WATER	Cine	
Nex	1 ex	Vasc	
FCDir		MultiPhase	30 phases, interleaved
Phase FOV	1	delay	minimum
Phase Correct		User CVS ramp sampling	1
Of LocsBp	0 #	DWI	
Contrast		FOV	260 mm
Scan Timing	1'00"	Slice Thickness	5 mm
		Spacing	1,5 mm

La technique d'imagerie rapide de type EPI en écho de gradient pT2* permet donc une acquisition rapide, l'exploration d'un volume suffisant de la tumeur et procure la plus grande sensibilité à la susceptibilité magnétique. Cette séquence est obtenue avec un TR long (2000 à 3000 ms), un TE long qui sensibilise à la susceptibilité magnétique (30 ms environ), un angle de bascule de 90° et une seule excitation initiale. La séquence d'acquisition des images débute, puis une attente de 10 sec est recommandée pour récupérer un signal de base avant injection (cf. paragraphe 7.2.4, p.119).

7.1.2 Produit de contraste

La solution injectée est le Magnevist®. Le titulaire de l'AMM pour le Magnevist® est le laboratoire Schering, Berlin, Allemagne en date du 22 juillet 1988. La substance active de ce produit est le gadopentétate diméglumine dosé à 2 mmol (ou 1,876 g), équivalent à 0,32 g de gadolinium. A la fin de l'injection, on réalise un rinçage veineux par 10 mL de sérum physiologique à la vitesse de 10 mL/s pour éliminer complètement l'agent de contraste.

Nous injectons par voie intraveineuse à 0,1 mmol/kg à une vitesse de 8 mL/s avec un injecteur automatique compatible avec l'IRM (Spectris ; Medrad, Pittsburgh, PA).

7.1.3 Protocole et séquences

Le protocole de découverte et de suivi des tumeurs dans le service d'imagerie du Val-de-Grâce contient une suite de séquences ordonnées en fonction du moment d'injection en intraveineuse (IV). Nous réalisons des coupes axiales dans le plan CA-CP¹ qui permettront, lors des contrôles ultérieurs, de comparer les images acquises, si possible dans ce même plan. L'injection de gadolinium doit être obligatoirement précédée d'une imagerie en écho de spin pondéré T1 en contraste spontané, dans le même plan CA-CP et avec les mêmes hauteurs et épaisseurs de coupes que les séquences antérieures afin de comparer le pT1 avant et après injection (recherche de rehaussement supplémentaire à celui qui serait spontané). Nous réalisons des séquences pondérées T1 et T2. Une séquence pT2-FLAIR (*FLuid Attenuation Inversion Recovery*) permet de mettre en évidence des zones à souffrance cellulaire sans pouvoir distinguer de manière sûre les zones tumorales *versus* saines (une cellule en souffrance n'est pas forcément une cellule tumorale).

Soit le protocole de séquences (de nomenclature GEHC²) dans l'ordre suivant :

- non injectée → Sag pT1 FLAIR, Ax FLAIR, Ax diffusion, Ax pT1 ;
- injection (IV) → Ax Perfusion ;
- injectée → Ax pT1 (IV), AX pT1 3D (IV), SPECTRO 35-144-SV.

7.1.4 Recalage spatio-temporel des images dynamiques

L'acquisition d'images de perfusion en IRM produit 60 volumes d'images en 1 minute d'acquisition et 120 volumes pour 2 minutes d'acquisition.

Cette séquence d'acquisition EPI (pondération T2*) donne une série d'images d'intensité très similaires. Le recalage par différence d'intensité (cf. 4.5.2 page 72) est donc privilégié. Nous utilisons le logiciel largement employé pour le recalage d'images IRM et TEP ([Woods et al. 1998](#), [Holden et al. 2000](#)) *Automated Image Registration* ([AIR](#)). Ce programme écrit en C est compilé, lié, et implémenté dans notre outil maison ([Nioche 2006](#)).

¹Commissure Antérieure-Commissure Postérieure

²General Electric HealthCare

7.2 ALGORITHME D'ESTIMATION DU VOLUME SANGUIN CÉRÉBRAL (CBV)

Le *CBV* est estimé par le volume sous la courbe correspondant au passage du produit dans le réseau vasculaire. Cette courbe est modélisée par une fonction gamma que l'on ajuste sur la courbe de concentration du produit injecté. Cette approximation nécessite des étapes préalables. Notamment, une estimation correcte des paramètres d'initialisation de l'ajustement.

Pour cela, nous utilisons une dizaine d'étapes de calculs (fig. 7.2) précisées maintenant.

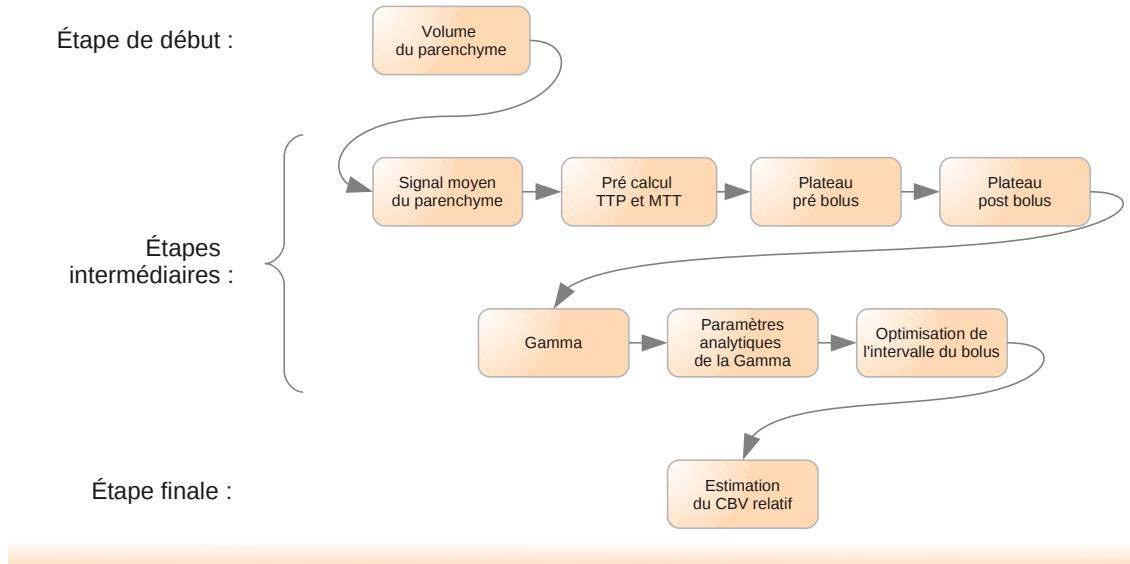


FIG. 7.2 – Étapes successives de calcul du rCBV

La première étape permet d'obtenir le volume du parenchyme cérébral et d'exclure le reste des voxels des calculs.

7.2.1 Estimation du volume du parenchyme cérébral

Les indices des voxels composant le volume du parenchyme sont notés par la variable (pix_{cerv}). La méthode utilisée pour identifier ces voxels repose sur une technique de seuillage, grandement aidée par la nature même des images EPI-pT2* pour lesquelles l'absence de structures telles que l'os ou la peau simplifie le processus. L'estimation du seuil est définie par la suite.

La moyenne de l'intensité des images EPI-pT2* du parenchyme cérébral est calculée comme base de départ du seuillage. Un échantillonnage de 40% des pixels (grille magenta de la figure 7.3) de la coupe à hauteur moyenne du parenchyme est calculé.

Cet échantillonnage restreint est suffisamment représentatif du volume complet et permet d'estimer un seuil (fig. 7.3). Ce seuil que nous sous-estimons volontairement ensuite permet de n'avoir aucune perte dans le volume du parenchyme cérébral tout en enlevant 3/4 du volume de l'image des calculs (éq. 7.1) :

$$pix_{cerv}(i) = \begin{cases} i, & \text{si } s(i) > \rho, \\ \emptyset, & \text{sinon} \end{cases} \quad \forall i : 1 \mapsto n \quad (7.1)$$

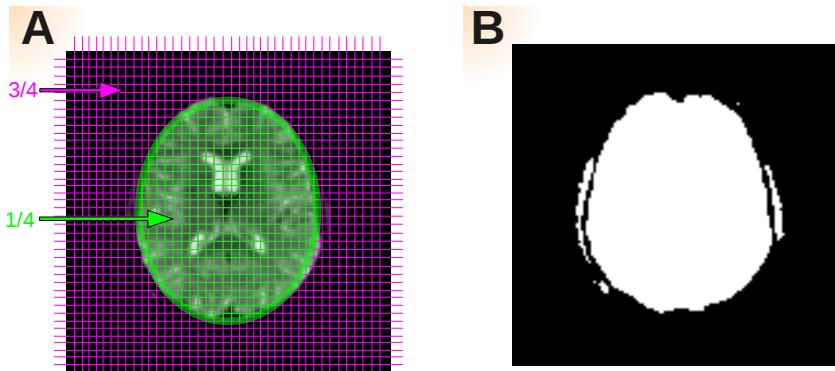


FIG. 7.3 – Grille de seuillage et image seuillée. A — Grille de seuillage, parenchyme cérébral (1/4 (vert) de la surface), et fond noir de l'image (3/4 (magenta) de la surface). B — Image seuillée résultante.

avec pix_{cerv} les indices des pixels contenant le parenchyme cérébral, et $s(i)$ le signal du pixel i . Le vecteur pix_{cerv} a une taille de n_{cerv} pixels.

Cette méthode a la particularité, en plus d'être simple, d'être autonome. C'est-à-dire qu'elle ne nécessite pas de séquence d'images supplémentaires. Elle suffit aussi pour les analyses ultérieures qui ne nécessitent pas de reconnaissance plus précise du parenchyme cérébral de type *Brain Extraction Tool* (Smith 2002). Les analyses suivantes sont réalisées par l'intermédiaire de VOIs inclus dans le volume du parenchyme cérébral lui-même.

Les étapes suivantes ne s'effectueront que sur cette partie d'image pix_{cerv} .

La deuxième étape correspond au calcul du signal moyen de la perfusion de l'ensemble du parenchyme cérébral.

7.2.2 Signal moyen du parenchyme cérébral (s_{moy})

La moyenne du signal de l'ensemble du parenchyme est estimée de la manière suivante (éq. 7.2) :

$$s_{moy}(t) = \frac{1}{n_{cerv}} \sum_i s(pix_{cerv}(i), t) \quad \forall t : 1 \mapsto nt \quad (7.2)$$

avec $s(x, t)$ le signal de l'image du pixel x à l'instant t sur nt intervalles de temps.

La troisième étape estime le temps correspondant au pic du bolus et le temps de transit moyen, points clés de la perfusion et points de départ de l'ajustement de la fonction gamma.

7.2.3 Pré-calcul rapide du Time To Peak (TTP) et du Mean Transit Time (MTT)

A partir du signal moyen s_{moy} , le temps correspondant au pic maximal de concentration (ou minimal du signal) et le temps de transit moyen sont extraits. Le procédé de calcul rapide du MTT (éq. 7.3) correspond au calcul de la densité de fonction, considérée alors comme un cumul de passage du bolus avec une pondération supplémentaire du temps t (cf. éq. 3.5 page 56).

$$MTT = \frac{\int_0^{nt} (t \times s_{moy}(t)) dt}{\int_0^{nt} s_{moy}(t) dt}. \quad (7.3)$$

Le calcul du TTP (éq. 7.4) correspond au temps pour lequel le signal temporel est minimal.

$$TTP = \begin{cases} t, & \text{si } s_{moy}(t) = \arg \min_t \{s_{moy}(t)\} \end{cases} \quad (7.4)$$

L'ajustement de la fonction gamma demande la connaissance des temps de passage du bolus. Ceux-ci se définissent par la présence d'un plateau de signal pré-bolus et post-bolus.

7.2.4 Plateau pré-bolus

Le plateau pré-bolus correspond à la ligne de base de l'intensité du signal avant injection (cf. S_0 page 54). Ce plateau est caractérisé par trois paramètres principaux : le temps de début de plateau, le temps de fin de plateau, et l'intensité moyenne du plateau.

Pour déterminer ces critères, nous utilisons l'algorithme suivant.

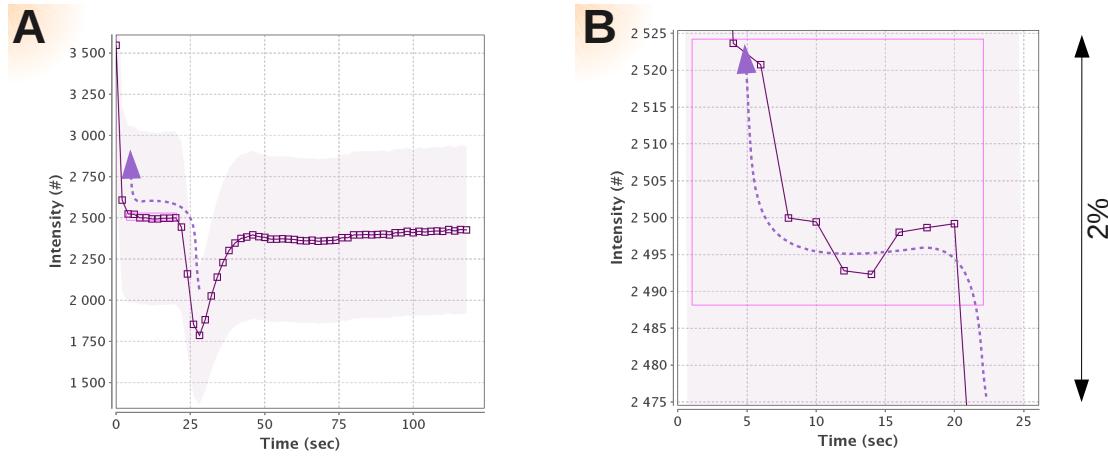


FIG. 7.4 – Courbes temporelles de l'ensemble du parenchyme cérébral. La recherche des points de début et de fin de plateau pré-bolus se déroule à partir du TTP vers le début de l'acquisition (flèche pointillée violette). A — Représentation du signal temporel sur 120 sec, et visualisation du plateau de pré-injection (bleu). B — Agrandissement du plateau avec une échelle à 2% du signal moyen du plateau.

La recherche du plateau de pré-injection débute au temps TTP.

En remontant le temps ($t - i$) (flèches pointillées violettes de la figure 7.4), le gradient du signal est comparé (éq. 7.5) à une valeur arbitraire de 2% du signal de position ($t - i$). Dès que l'amplitude du gradient devient inférieure à 2%, nous fixons le temps de fin de plateau pré-bolus ($lastPre$).

L'algorithme est identique pour déterminer le début du plateau ($firstPre$) mais avec une recherche d'amplitude supérieure à 2% cette fois-ci (éq. 7.6). Nous évitons tous les problèmes de minimums locaux en moyennant le signal des $\sim 100\ 000$ voxels qui composent le parenchyme cérébral (pix_{cerv}) et en exploitant cette courbe pour la détermination du plateau général.

$$lastPre = \begin{cases} t, & \text{dès que } |s_{moy}(t) - s_{moy}(t-1)| < 2\% \times s_{moy}(t) \end{cases} \quad \forall t : TTP \mapsto 0. \quad (7.5)$$

$$\text{firstPre} \left\{ t, \text{ dès que } \left[|s_{moy}(t) - s_{moy}(t-1)| < 2\% \times s_{moy}(t) \right] \forall t : \text{lastPre} \mapsto 0. \quad (7.6) \right.$$

Des contrôles supplémentaires sont nécessaires afin d'assurer la justesse de l'estimation ultérieure de la fonction gamma, notamment la présence d'une quantité suffisante de points dans le plateau de pré-bolus. Ce nombre de points a été évalué en un plateau minimal de 2 secondes (test empirique), après quoi l'injection est déclarée trop précoce par rapport à la stabilité du signal (cf. 11.2.1 - Tirage à blanc, page 183) et l'examen devient non valable techniquement.

7.2.5 Plateau post-bolus

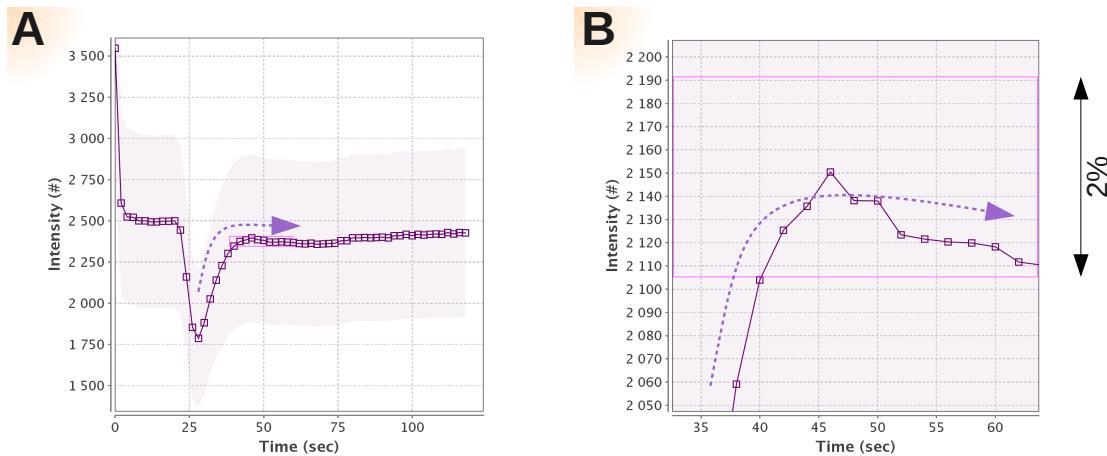


FIG. 7.5 – Courbes temporelles de l’ensemble du parenchyme cérébral. La recherche des points de début et de fin de plateau post-bolus se déroule à partir du TTP vers la fin de l’acquisition (flèches pointillées violettes). A — Représentation du signal temporel sur 120 sec, et visualisation du plateau de post-injection (bleu). B — Agrandissement du plateau avec une échelle à 2% du signal moyen du plateau.

La recherche du plateau de post-injection débute au temps TTP.

En parcourant le temps ($t + i$) (flèche pointillée violette de la figure 7.5), le gradient du signal est comparé (éq. 7.7) à une valeur arbitraire de 2% du signal de position ($t + i$). Dès que l'amplitude du gradient devient inférieure à 2%, nous définissons le temps de début de plateau post-bolus (firstPost).

$$\text{firstPost} \left\{ t, \text{ dès que } \left[|s_{moy}(t) - s_{moy}(t+1)| < 2\% \times s_{moy}(t) \right] \forall t : \text{TTP} \mapsto nt. \quad (7.7) \right.$$

Note relative à la perméabilité : le temps de début de plateau post-bolus que nous venons de décrire, ne doit pas être confondu avec le temps de retour à la normale du signal (S_0) considéré comme point de départ des calculs de la perméabilité. Ici, cette recherche de fin de gradient a pour but de définir sommairement les paramètres d’entrées de l’estimation de la fonction gamma et non d’établir le retour à la normale du signal que demanderait l’estimation de la perméabilité.

L’utilisation des 100 000 voxels moyennés du parenchyme permet d’éviter des minima locaux.

La fin du plateau post-bolus n'est pas importante lors du calcul de la perfusion par approximation d'une fonction gamma variée. Elle est donc considérée ici comme étant celle de la fin d'acquisition (éq. 7.8).

$$\text{lastPost} = nt. \quad (7.8)$$

Ces paramètres d'initialisation de l'estimation de la fonction gamma étant déterminés. Nous décrivons l'estimation de la fonction gamma dans le paragraphe suivant.

7.2.6 Fonction gamma

La fonction gamma, fortement utilisée en IRMP, est une fonction gamma incomplète puisque qu'elle est définie sur l'intervalle $]t_0; +\infty[$. Le point de *Bolus Arrival Time* (BAT) (cf. fig. 3.6, p. 55) est le point de départ de la fonction (nommé ici t_0).

$$y(t) = \Gamma(t) = t^\alpha e^{\beta t}. \quad (7.9)$$

L'ajustement de la fonction gamma sur les données d'IRMP est assujetti aux méthodes de résolution de modèles non linéaires. La méthode de Levenberg-Marquardt est la plus couramment employée dans ce processus de résolution.

7.2.7 Méthode de Levenberg-Marquardt

La méthode de Levenberg-Marquardt consiste en la minimisation itérative de descente de gradient par mises à échelle successives. L'avantage de cette méthode réside dans le fait que la valeur du gradient n'a pas d'importance.

Basé sur le calcul des gradients et des matrices hessiennes, le modèle (éq. 7.10) à ajuster est de la forme :

$$y = y(x; \mathbf{a}) \quad (7.10)$$

avec \mathbf{a} les paramètres du modèle à trouver, x les variables, et y la fonction ajustée (dans notre cas : $\Gamma(t)$). Ce modèle est défini par un modèle d'équations linéaires (Press et al. (1992), page 683). La dérivée (éq. 7.11) en fonction du temps de la fonction gamma est nécessaire au modèle :

$$y'(t) = \Gamma'(t) = e^{(\alpha \ln(t) + \beta t)}. \quad (7.11)$$

L'évolution de l'algorithme est contrôlée par la fonction de mérite χ^2 (éq. 7.12) :

$$\chi^2(\mathbf{a}) = \sum_{i=1}^N \left[\frac{y_i - y(x_i; \mathbf{a})}{\sigma_i} \right]^2 \quad (7.12)$$

L'algorithme recommandé par Marquardt est le suivant :

- calculer le $\chi^2(\mathbf{a})$
- définir une valeur modeste de l'erreur λ , par exemple $\lambda = 0,001$
- (+) résoudre les équations linéaires avec $\delta\mathbf{a}$ et estimer $\chi^2(\mathbf{a} + \delta\mathbf{a})$
- si $\chi^2(\mathbf{a} + \delta\mathbf{a}) \geq \chi^2(\mathbf{a})$, augmenter λ par un facteur de 10 et revenir en (+)
- si $\chi^2(\mathbf{a} + \delta\mathbf{a}) < \chi^2(\mathbf{a})$, diminuer λ par un facteur de 10, remettre les paramètres $\mathbf{a} \leftarrow \mathbf{a} + \delta\mathbf{a}$, et revenir en (+)

L'algorithme comme présenté ci-dessus ne s'arrête pas. Il est nécessaire d'ajouter une condition d'arrêt. La convergence itérative est généralement coûteuse et non précise. Il n'est pas rare de trouver les paramètres errer près du minimum lors de topologies particulières et notamment dans une "vallée plate". La méthode de Marquardt généralise la méthode des moindres carrés linéaires, et possède donc les mêmes problèmes à l'égard des minima. L'arrêt ne sera jamais invoqué lorsque χ^2 augmente mais déclaré dès la deuxième descente non significative ($< 0,01$) de λ .

Les paramètres initiaux MTT et TTP calculés de façon générale comme nous l'avons vu précédemment sont réaffinés pour chaque indice de pixel étudié pix_{cerv} . Le signal est converti en concentration comme l'énonce l'équation 3.3, p.54. Les 3 paramètres a (éq. 7.13) sont initialisés selon les MTT et TTP du pixel étudié et extraits de l'équation de la fonction gamma (éq. 3.6, p.56).

$$\begin{aligned} a[2] &= \beta = 1 / (TTP - MTT) \\ a[1] &= \alpha = TTP \times (-\beta) \\ a[0] &= K_{scale} = (S(TTP) - S_0) \exp(\alpha \times (1 - \ln(TTP))) \end{aligned} \quad (7.13)$$

L'ensemble des pixels pix_{cerv} est ainsi traité. Les fonctions utilisées sont celles de l'ouvrage *Numerical Recipes in C, Second Edition* (Press et al. (1992)) retranscrites en Java, et implémentées dans notre application :mrqmin et mrqcof.

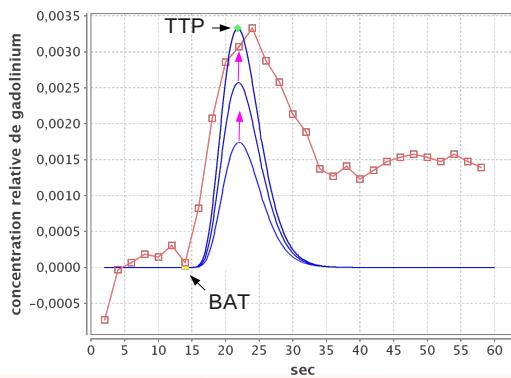


FIG. 7.6 – Résultats intermédiaires intra-itératifs de la minimisation du χ^2 par la méthode de Levenberg-Marquardt. Les points BAT déterminant le départ du bolus (carré jaune) et le point TTP déterminant le pic maximum (losange vert) sont identifiés avant le début de l'algorithme. La première courbe de la fonction gamma (courbe bleue la plus basse) correspond à la réponse non optimisée de l'algorithme, suivie de deux itérations (flèches magenta).

L'estimation par la méthode de Levenberg-Marquardt n'est pas encore suffisamment correcte sans une recherche de l'intervalle [lastPre ; firstPost] du passage du bolus. L'algorithme est fortement dépendant de cet intervalle qui est très difficile à estimer de manière sûre sur 1 pixel (rapport SNR moins élevé que sur la moyenne du parenchyme cérébral). Typiquement dans l'exemple de la figure 7.6 l'intervalle détecté de façon générale de [14 ; 30] secondes n'est pas suffisant. Nous avons développé une méthode supplémentaire afin de diminuer ces écarts de courbes, en optimisant l'intervalle de recherche du bolus.

7.2.8 Optimisation de l'intervalle temporel du bolus

La technique employée consiste à introduire automatiquement des décalages temporels sur l'intervalle de recherche. Ces décalages sont cloisonnés dans des valeurs physio-

logiquement possibles. Les valeurs entre $[lastPre - 2]$ (unité : seconde) et $[lastPre + 2]$ (unité : seconde) sont testées avec un écart d'une seconde.

La borne supérieure $firstPost$ suit le même processus de variation entre $[firstPost - 4]$ et $[firstPost + 2]$ (unité : seconde). Toutes les combinaisons sont traitées et les valeurs des paramètres a et du χ^2 sont conservées.

L'intervalle possédant le χ^2 le plus petit est retenu (cf. fig. 7.7, p.123). Dans cet exemple, l'intervalle de $[10 ; 42]$ secondes permet d'extraire les paramètres de la fonction gamma la plus proche du signal réel. Soit $S_0 = 1702,2$, $\alpha = 5,67758$, $\beta = -0,40554$, $K_{Scale} = -3,09287E - 7$.

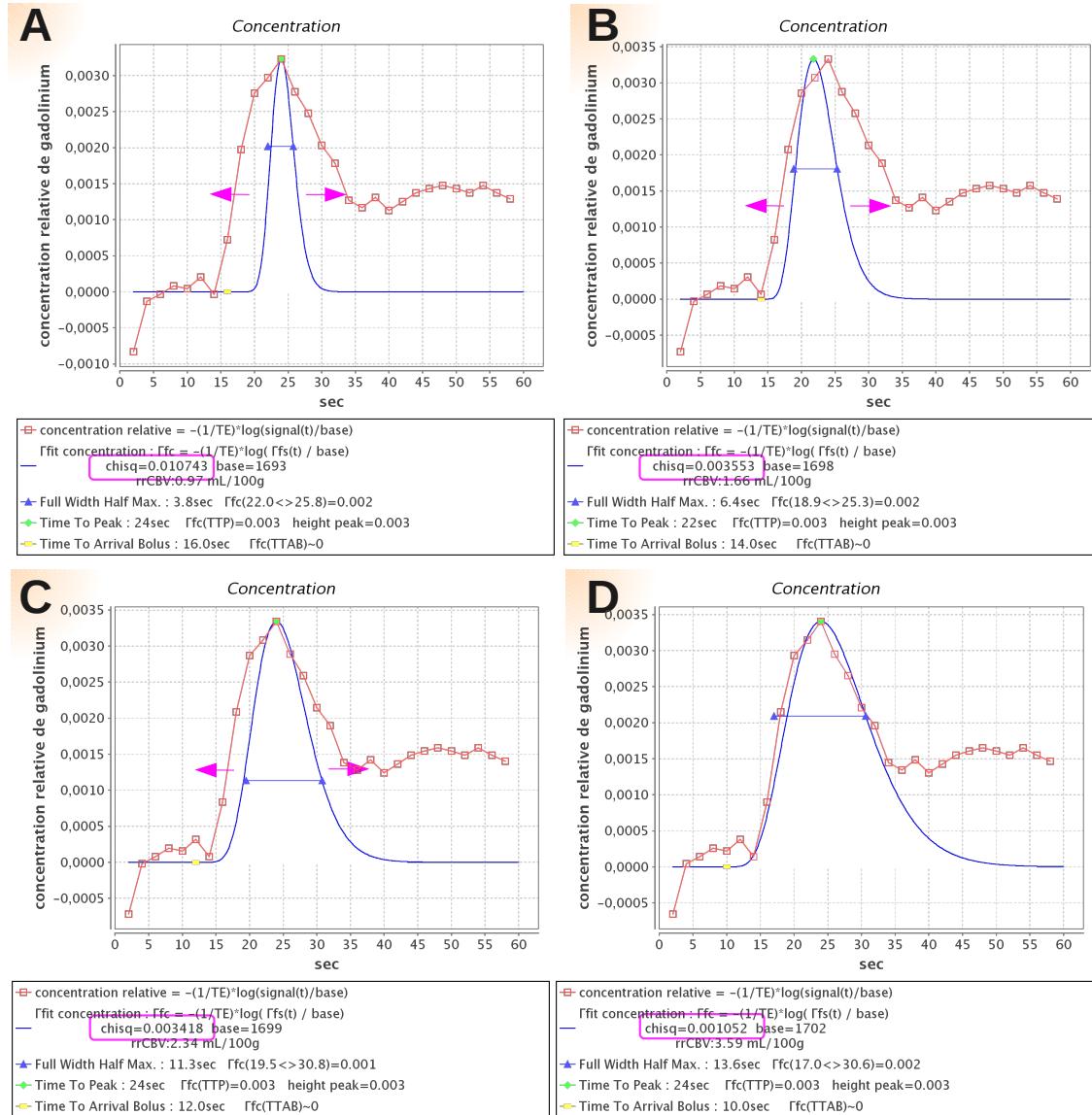


FIG. 7.7 – Résultats de l'optimisation de l'intervalle temporel de recherche. L'intervalle de recherche, allant des graphiques A → B, est augmenté de manière itérative (**flèches magenta**). A — Intervalle de recherche de [13-34] secondes. B — Intervalle de recherche de [14-30] secondes. C — Intervalle de recherche de [12-38] secondes. D — Intervalle de recherche de [10-42] secondes possédant le χ^2 minimal.

Nous pouvons désormais extraire de façon analytique les paramètres recherchés et notamment le volume sanguin cérébral comme suit.

7.2.9 Paramètres analytiques de la fonction gamma

La fonction gamma permet d'estimer les valeurs suivantes (éq. 7.14) : la concentration temporelle $Conc(t)$, le signal temporel $S(t)$, le temps correspondant au pic du bolus TTP , le temps moyen de transit MTT du bolus. De plus, le volume sanguin cérébral CBV pour 100g traduit par l'aire sous la courbe, qui prend en compte le taux d'hématocrite $k_{hematocrite}$ (cf. éq. 1.2, p.15) et la densité cérébrale ρ (cf. éq. 1.1, p.12) peut être estimé.

$$\begin{aligned} Conc(t) &= -K_{scale} \cdot \exp(\alpha \ln(t) + \beta t) \\ S(t) &= S_0 \cdot \exp\{-Conc(t)\} \\ TTP &= -\alpha / \beta \\ MTT &= -(\alpha + 1) / \beta \\ CBV &= |S_0 \cdot \exp\{\ln\Gamma(\alpha + 1) - (\alpha + 1) \ln(-\beta)\}| \times \frac{k_{hematocrite}}{\rho} \times 100 \end{aligned} \quad (7.14)$$

7.2.10 Estimation du CBV relatif

Le calcul du CBV relatif ($rCBV$) est obtenu par le rapport du CBV de la tumeur (CBV_{tum}) et du CBV du côté controlatéral dans la substance blanche assimilée à une valeur de référence (CBV_{ref}). Nous obtenons la fraction suivante (éq. 7.15) :

$$rCBV = \frac{CBV_{tum}}{CBV_{ref}} \quad (7.15)$$

L'ensemble des calculs précédents est effectué sur les pixels étudiés. Nous balayons ainsi les pixels contenus dans les VOIs de tumeur et de tissu sain. Ces VOIs sont définis dans le paragraphe suivant.

7.3 ESTIMATION DU CBV À PARTIR DES VOIS

7.3.1 VOIs de tumeur

Pour chaque sujet, nous avons tracé manuellement des volumes 3D d'intérêt *ManVOI* sur l'IRM 3D pT1 volumique définissant la référence volumique de l'examen (fig. 7.8). Toute autre séquence de pondération différente peut être, si besoin, superposée au volume de référence avec un seuil de transparence variable (seuil *alpha*).

La définition des volumes des tumeurs de bas grade est à rapprocher de la région lésionnelle sans rehaussement ni angiogenèse au sein des tumeurs de haut grade. La définition du volume d'intérêt ne peut se faire qu'à partir des données anatomiques, c'est-à-dire la région correspondant à un processus expansif infiltrant que l'on tentera, autant que possible, de différencier de l'œdème (bien que ce dernier contienne des cellules tumorales isolées avec un potentiel évolutif malin) grâce à la séquence de perfusion (hypoperfusion de l'œdème). Si la TEP/TDM apporte l'information globale métabolique et microvasculaire, l'hyperfixation d'une région correspond de façon majoritaire aux phénomènes métaboliques, mais tient nécessairement compte de la faible participation microvasculaire non détectable et de la perméabilité.

Malheureusement, dans les cas de localisation anatomique particulière ou de transformation tumorale hémorragique, les limites intrinsèques à la technique d'IRMP nous empêchent d'accéder à l'information microvasculaire.

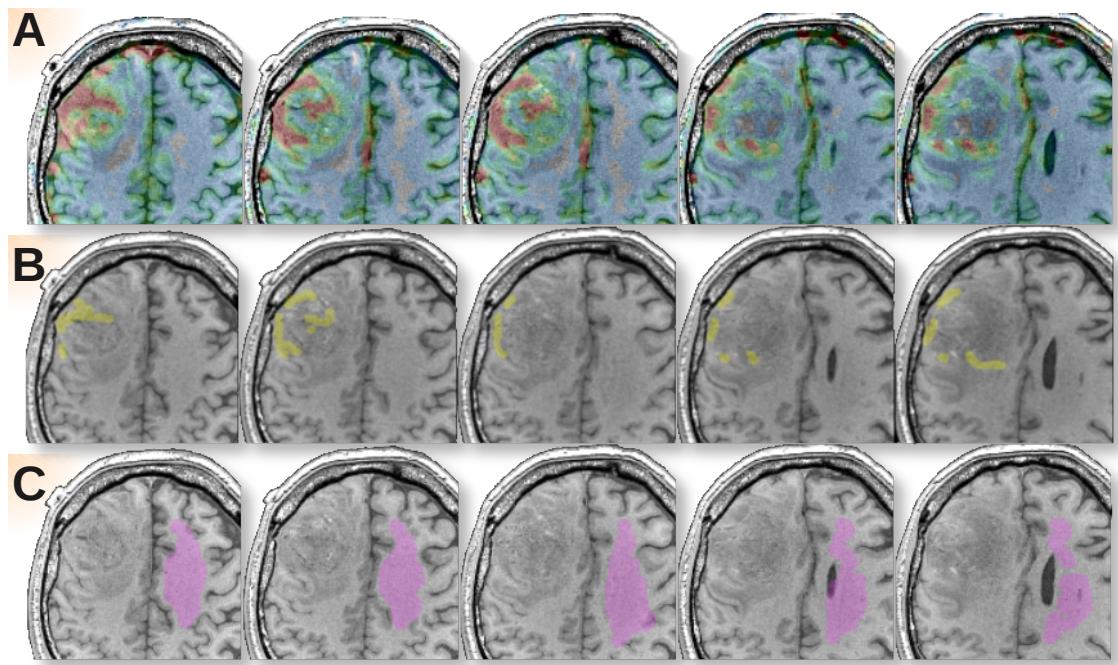


FIG. 7.8 – Imagerie, VOI_{CBV} et VOI_{ref} (patient n°14). A — IRMp superposée à l'image de référence. B — $ManVOI_{tum}$ superposé à l'image de référence. C — $ManVOI_{ref}$ superposé à l'image de référence.

Les VOIs de la tumeur ($ManVOI_{tum}^{CBV}$) sont tracés avec des priorités en fonction de la faisabilité de la procédure de sélection de contour. En effet, suivant la mise en évidence de l'anatomie des tumeurs ou de leur CBV , nous avons choisi les pondérations suivantes :

1. $ManVOI_{tum}^{CBV}$ tracé sur les images CBV en cas de perfusion tumorale visible sur les images CBV (hypothèse de vrai positif) ;
2. $ManVOI_{tum}^{CBV \& pT1}$ tracé sur les images CBV en cas de perfusion tumorale visible sur les images CBV avec ajout des zones de rehaussement en $pT1$ injecté (hypothèse de vrai positif) ;
3. $ManVOI_{tum}^{pT1}$ tracé sur les images pondérées en $T1$ injecté si aucune perfusion tumorale n'est détectée sur les images de CBV (hypothèse de faux négatif) ;
4. $ManVOI_{tum}^{pT2*}$ tracé sur les images pondérées en $T2$ (ou FLAIR-pT2), si la tumeur n'a pu être délimitée avec les images pondérées en $T1$ injecté (hypothèse de faux négatif) ;
5. si aucune tumeur n'a pu être délimitée par les différentes séquences IRM, nous utilisons le VOI délimité sur la TEP : $ManVOI_{tum}^{FDopa}$ (hypothèse de faux négatif).

7.3.2 VOIs de référence

Pour le calcul du $rCBV$, un VOI sain $ManVOI_{ref}^{CBV}$ (de référence) du côté controlatéral à la tumeur est tracé sur les images de CBV : (fig. 7.8-C). La taille de celui-ci est volontairement augmentée par rapport au besoin simple du calcul du $rCBV$ (cf. paragraphe 9.4). Si possible ce VOI est tracé dans la substance blanche controlatérale sur les mêmes plans \bar{M}_z de coupe de la tumeur.

7.3.3 Limite de la méthode de segmentation

Nous savons que l'apparition d'une plage en hyperperfusion témoignant d'une néoangiogenèse, avant même de présenter un rehaussement après injection, signe une transformation d'une tumeur en haut grade avec une réorganisation tissulaire tumorale.

Les cas intermédiaires correspondent à la zone de transition entre bas et haut grade qui constitue une des limites de l'IRM. En effet, cette hyperperfusion n'est pas toujours facile à mettre en évidence, surtout dans des régions où résident des artefacts inhérents à la technique et dans les zones opérées (cf. artefacts de l'imagerie de perfusion, paragraphe 3.7.3, p.53).

L'autre limite est liée à la morphologie tissulaire tumorale. En effet, une tumeur peut être non homogène et possède des régions tissulaires rehaussées ou non, parfois des régions nécrotiques, et des plages de néoangiogenèse éparses et non globales. Toutes ces régions font partie de la tumeur, et sont très souvent de localisation sensiblement différente. Dans le cas de tumeurs de hauts grades, il existe une zone péri-lésionnelle correspondant en grande partie à de l'œdème vasogénique, contenant des cellules tumorales isolées infiltrant le parenchyme. Cette zone est parfois hypoperfusionnelle dans des gliomes de bas grade et présente un *CBV* plus faible que le tissu sain lui-même (Guillevin et al. 2009). Elle est donc difficile à sélectionner sur un *CBV* positif.

Le *CBV* pris dans la tumeur doit refléter seulement le volume sanguin provenant de la tumeur. Cette réflexion cache une limite de taille de la mesure du *CBV* par un VOI tracé manuellement. Elle traduit le fait qu'il faille supprimer du volume de la tumeur l'ensemble des vaisseaux visibles et considérés comme normaux avec l'aide combinée des images de la 3D pT1 IV et de la pT1 IV.

Le réseau sanguin cérébral est le premier qui réagit au bolus du produit de contraste et gêne la lecture du sous-réseau sanguin que peut développer la tumeur, surtout si celle-ci est à proximité d'une artère ou d'une veine. L'effet de volume partiel inhérent à cette technique complique cette lecture.

La validité d'un VOI pour l'IRMP dépend principalement du jugement et donc de l'expérience de l'opérateur à intégrer l'ensemble de ces paramètres.

En résumé, lors de cette étude, nous avons dû impérativement vérifier la non-proximité d'un vaisseau sanguin d'aspect normal dans le VOI sous peine d'augmenter artificiellement le ratio CBV_{tum} / CBV_{sain} .

Nous détaillons ci-dessous différents scénarios de sélection du VOI en commençant par le plus simple, le tracé sur des images *CBV* positives.

7.3.4 Sélection avec l'aide des images d'IRMP

Le premier scénario consiste en la création du VOI avec l'aide des images du *CBV*. Nous prenons comme exemple démonstratif un glioblastome frontal droit de grade IV (patient n°14) pour lequel l'imagerie pT1 sans injection ne montre pas de rehaussement (fig. 7.9-A).

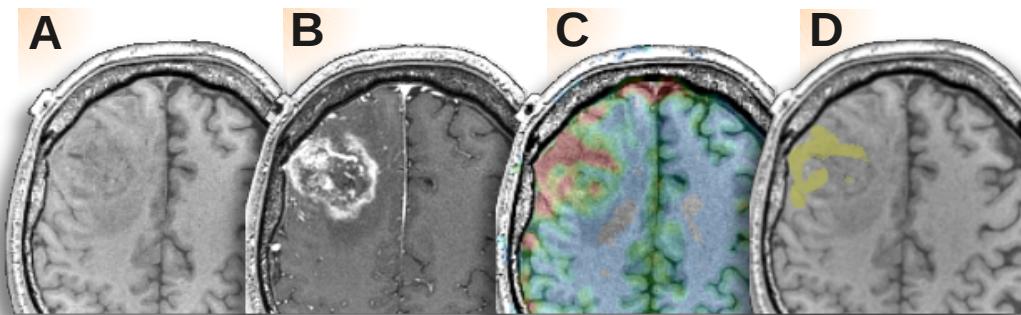


FIG. 7.9 – Imagerie, VOI_{CBV} et VOI_{ref} (patient n°14). A — image de référence 3D pT1 (IRM). B — 3D pT1 IV (IRM). C — CBV (IRMp) superposé à l'image de référence. D — ManVOI_{CBV} superposé à l'image de référence.

Après injection, un rehaussement annulaire hétérogène et de limite irrégulière (fig. 7.9–B) devient visible en pT1 IV. A l'heure de l'examen d'IRM, ce patient n'a pas subi de traitement, ni de chirurgie. Une augmentation du CBV de cette lésion est visible sur les images d'IRMp. L'histopathologie après exérèse indique effectivement un glioblastome très agressif avec une multitude de vaisseaux thrombosés et des pelotons vasculaires en périphérie très développés.

C'est un scénario simple de sélection du CBV puisque l'augmentation pathologique du CBV apparaît très nettement sur l'anneau de grande vascularisation (fig. 7.9–C). Cette sélection du CBV suit celle de la segmentation du CBV (fig. 7.9–D).

7.3.5 Sélection avec l'aide des images d'IRMa avec injection

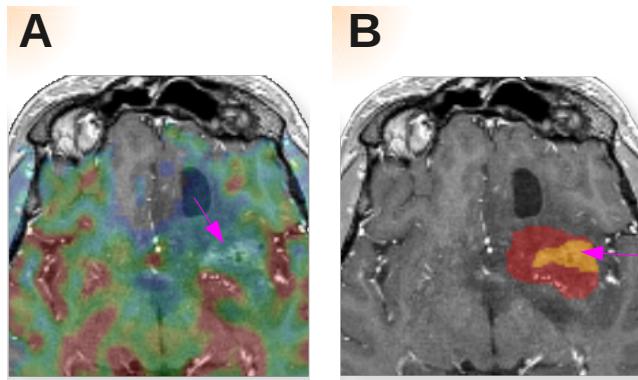


FIG. 7.10 – Imagerie et VOIs d'un oligodendrogiome OMS grade III fronto pariétal gauche (patient n°7, faux négatif CBV). A — 3D pT1 IV (IRM) et image du CBV superposée. Rehaussement visible sur la 3D pT1 IV (flèches) avec hypoperfusion aux alentours du rehaussement. B — 3D pT1 IV (IRM) et ManVOI_{CBV} (jaune) et ManVOI_{SUV} (rouge) superposés.

Le processus infiltrant temporo-insulofrontal gauche du patient n°7 montre un scénario plus délicat en ce qui concerne l'exploitation du CBV. Nous avons ici le cas d'un oligodendrogiome de grade III de l'OMS qui n'a pas d'augmentation de volume sanguin (fig. 7.3.5–A). Ce patient fait donc partie des faux négatifs en imagerie de CBV. Le rehaussement de la lésion après injection évoque cependant un critère de malignité de haut grade confirmé par les résultats de l'anatomopathologie. Nous prenons comme sélection la zone rehaussée de l'imagerie pT1 IV comme la base de départ de la sélection tumorale pour la partie IRM (fig. 7.3.5–B).

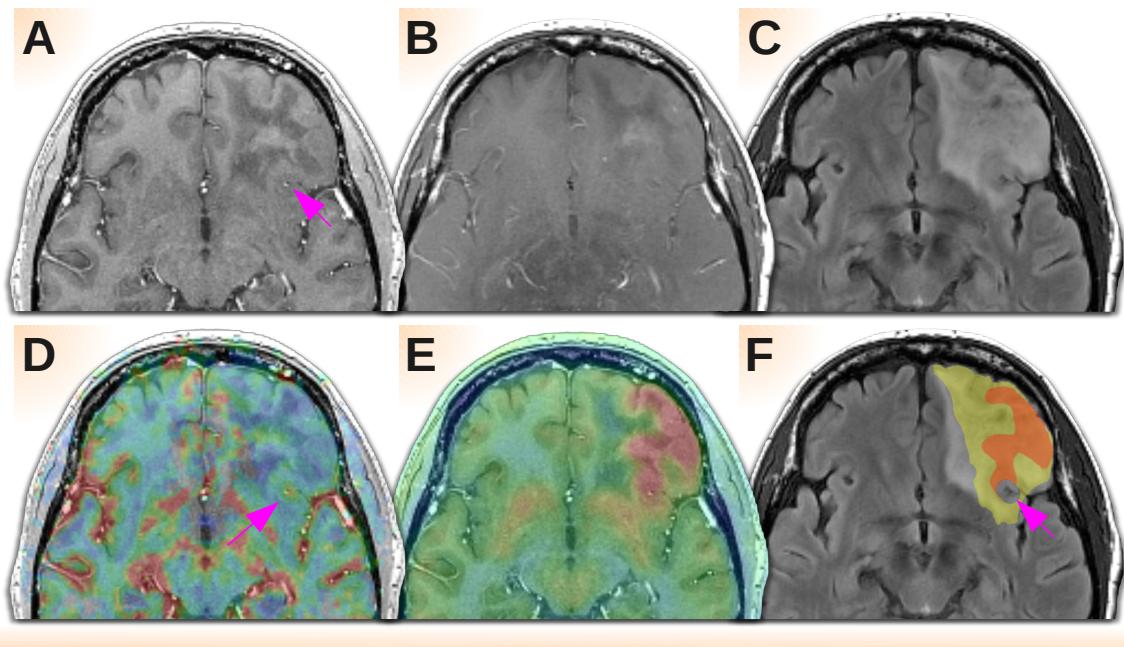


FIG. 7.11 – Imagerie et VOIs d'un oligodendrogiome OMS grade II (patient n°24). A — 3D pT1 IV (IRM). Vaisseau sanguin d'aspect normal dans la tumeur (flèche). B — pT1 IV (IRM). C — pT2 FLAIR (IRM). D — 3D T1 IV (IRM) et image de CBV. Augmentation du CBV sur le vaisseau (flèche). E — 3D T1 IV (IRM) et fixation tumorale de la ¹⁸F-Dopa (TEP/CT). F — pT2 FLAIR (IRM) et ManVOI_{CBV} (jaune), avec le ManVOI_{SUV} (rouge + jaune = orange).

7.3.6 Sélection avec l'aide des images IRMa pT2 ou FLAIR

Les images de CBV peuvent ne pas offrir la possibilité d'une sélection tumorale précise. C'est le cas de nombreuses tumeurs de bas-grades qui affichent des zones hypoperfusionnelles (ex. fig. 7.11–D). Pour sélectionner la zone tumorale en IRM, nous aurons tendance à choisir des pondérations d'IRM proches des résultats de fixation de ¹⁸F-Dopa (ex. fig. 7.11–E). C'est le cas des pondérations T2* ou de sa variante pT2 FLAIR (ex. fig. 7.11–C). Nous minimisons l'influence de la circulation sanguine normale en supprimant les zones vasculaires d'aspect normal (ex. fig. 7.11–F) en pT1 injectée (ex. fig. 7.11–A,B), ou sur les images de CBV (ex. fig. 7.11–D).

CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous venons de définir l'ensemble des séquences anatomiques et de perfusion que nous acquérons sur l'IRM pour cette étude.

Pour estimer le volume sanguin cérébral, nous avons utilisé une acquisition dynamique des images. Ces séquences permettent d'acquérir des images paramétriques de volume sanguin cérébral. L'apport du volume sanguin dans les tumeurs permet de définir un coefficient d'augmentation volumique sanguin par rapport au volume sanguin cérébral sain. L'ensemble de la technique employée afin de calculer le volume sanguin a été décrite, notamment l'optimisation par la méthode de Levenberg-Marquardt pour le calcul de la fonction gamma.

Enfin, l'aspect complexe de la sélection de la tumeur par des volumes d'intérêt a été détaillé et différents scénarios ont été proposés.

8

Recalage d'images cérébrales multimodales

8.1 AUTOMATISATION DE LA MÉTHODE	131
8.1.1 Pré-optimisations	132
8.1.1.1 Résolution minimum employée	132
8.1.1.2 Ré-échantillonnage isotrope	132
8.1.1.3 Centre de masse	132
8.1.2 Sous-échantillonnage par 8	133
8.1.3 Optimisations pour le niveau 8	133
8.1.4 Sous-échantillonnage par 4	135
8.1.5 Sous-échantillonnage par 2	136
8.1.6 Échantillonnage total : 1	136
8.2 APPLICATION DU RECALAGE AUX IMAGES MULTIMODALES	136
8.2.1 Recalage des images TEP/TDM	136
8.2.2 Recalage des images IRM	138
8.2.3 Recalage des images TEP/TDM avec les images IRM	138
8.2.3.1 Image de référence : image A	138
8.2.3.2 Image flottante : image B	138
8.2.3.3 Recalage de l'image B sur l'image A	139
8.2.3.4 Répercussion sur les autres acquisitions	139
8.3 VALIDATION DU RECALAGE	139
8.3.1 Boucle de consistance en conditions normales	140
8.3.2 Boucle de consistance en conditions extrêmes	140
CONCLUSION	141

Objectifs et approche générale

Dans ce chapitre, nous recalons de manière intra-patient, des images issues des deux modalités TEP et IRM. Le recalage choisi utilise une méthode basée sur l'information mutuelle (cf. paragraphe 4.5.3, p.75).

Nous avons évoqué son principe général dans la 1^{re} partie, nous présentons ici son fonctionnement plus en détail.

Dans un deuxième temps, nous définissons dans cette étude les différents types d'images à recaler et de leurs recalages respectifs.

En dernier, nous exposons la méthode de validation de ce recalage que nous avons mise en œuvre.

8.1 AUTOMATISATION DE LA MÉTHODE

L'idée originale de la méthode choisie ici réside dans l'évaluation de la fonction de coût sur plusieurs résolutions spatiales d'images. Ainsi, elle commence par une résolution basse des images *A* et *B* à recaler. Puis, à chaque étape, elle augmente la résolution de ces images et utilise la transformation optimale préalablement déterminée à l'étape précédente pour affiner les valeurs. La dernière étape correspond à l'échelle 1 :1 des images *A* et *B*.

Un avantage certain de cette approche multi-résolution est la réduction considérable du coût du calcul puisque le nombre de points d'échantillonnage est réduit. Par exemple, nous travaillons avec des volumes d'images de $(256 \times 256 \times 240)$ voxels soit ~ 15 millions de voxels qui sont réduits volontairement puisque une IRM 3T fournit des volumes de $(512 \times 512 \times 240)$ voxels en routine. Ce volume reste néanmoins valable puisque nous assemblons des images d'IRM de perfusion de $128 \times 128 \times 20$ voxels et de TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa de $128 \times 128 \times 90$ voxels, de résolution inférieure. Sous-échantillonnée par 8, l'image initiale d'IRM (en 256 voxels) devient une image de $(32 \times 32 \times 30)$ voxels $\simeq 30\,000$ voxels, soit un coefficient de réduction de $8^3 = 512$. En outre, et c'est le but ici, l'alignement "global" est plus facile à trouver avec une résolution grossière.

Le processus de ré-échantillonnage par interpolation peut influencer la valeur calculée par la fonction de coût, et par conséquent, plusieurs méthodes d'interpolation sont incorporées à cette technique. Il est possible d'utiliser des B-spline, du Lagrangien, du trilinéaire ou des filtres de convolution. L'interpolation trilinéaire est relativement rapide par rapport aux autres méthodes et apporte la précision suffisante pour la fonction de coût dans un recalage d'images cérébrales. Nous utilisons donc cette interpolation pour notre processus de ré-échantillonnage.

Tenant compte du ré-échantillonnage et des critères d'interpolation, l'optimisation déployée commence par la recherche d'une transformation optimale en utilisant la méthode de Powell (Powell 1964) avec une résolution grossière. Une fois la transformation déterminée par la minimisation de la fonction de coût, la transformation est affinée en augmentant progressivement la résolution des images.

La 1^{re} étape du recalage est composée d'un système de pré-optimisation, avec lequel débute la recherche de la résolution minimale employée, suivi d'un ré-échantillonnage isotrope et du calcul des centres de masse des images (cf. centre de masse, paragraphe 8.1.1.3, p.132).

8.1.1 Pré-optimisations

8.1.1.1 Résolution minimum employée

Dans un recalage multimodal, les deux images à recaler n'ont souvent pas la même résolution initiale. C'est le cas notamment des images d'IRMa de matrice $(512 \times 512 \times 240)$ voxels comparées à celles de TEP ^{18}F -Dopa, de matrice $(128 \times 128 \times 90)$ voxels. La décision de prendre la résolution 2D minimale des deux images de départ est suffisante pour la réussite du recalage. Nous dégradons donc les images d'IRM en $(128 \times 128 \times 90)$ voxels.

8.1.1.2 Ré-échantillonnage isotrope

Les deux images sont ré-échantillonnées par interpolation trilinéaire pour créer des voxels isotropes, en fonction de leurs FOV respectifs. L'IRMa possède une FOV de $(260 \times 260 \times 288)$ mm avec un voxel de la taille de $(0,51 \times 0,51 \times 1,20)$ mm. Le TEP ^{18}F -Dopa possède un FOV de $(256 \times 256 \times 180)$ mm avec un voxel de la taille de $(2 \times 2 \times 2)$ mm. Les images de TEP ^{18}F -Dopa étant déjà isotropes, seul les images d'IRMa sont ré-échantillonnées. Nous choisissons de prendre la résolution la plus grosse pour finaliser l'isotropie, et donc ré-échantillonner l'IRM avec une taille de voxel de $(2 \times 2 \times 2)$ mm.

8.1.1.3 Centre de masse

Initialement une étape de translation est effectuée pour aligner les centres de masse (COM) entre eux avant de commencer le recalage proprement dit. Le COM pour les deux images est donc calculé.

Pour calculer le COM d'une image 2D, nous devons tout d'abord définir les caractéristiques d'un objet dans une image. Cela est décrit dans l'équation 8.1 :

$$b(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{si point dans l'objet (seuil)} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (8.1)$$

Ensuite, l'aire de l'objet peut être calculée suivant l'équation 8.2 :

$$A = \int \int b(x, y) dx dy \quad (8.2)$$

Le centre de masse, noté (x_{COM}, y_{COM}) en 2D (éq. 8.3 et 8.4) est donné par les relations de distances suivantes :

$$x_{COM} = \frac{\iint x b(x, y) dx dy}{\iint b(x, y) dx dy} \quad (8.3)$$

$$y_{COM} = \frac{\iint y b(x, y) dx dy}{\iint b(x, y) dx dy} \quad (8.4)$$

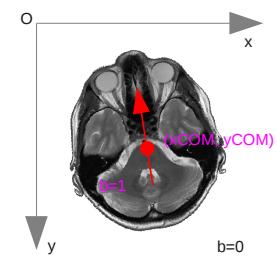


FIG. 8.1 – Centre de masse d'une image 2D

Notre calcul de COM est présenté ici en 2D pour faciliter l'écriture, mais la méthode est semblable pour un COM sur un volume 3D avec une variable z_{COM} supplémentaire. Il est effectivement calculé en 3D pour notre volume cérébral.

Les phases de pré-optimisations sont finies. L'optimisation commence par un sous-échantillonnage.

8.1.2 Sous-échantillonnage par 8

Le sous-échantillonnage par 8 (de niveau 8) est principalement lié à la détermination de la transformation de rotation qui mènera à la transformation optimale d'un niveau très général. Il correspond au minimum global de la fonction de coût. Ce niveau utilise les images de basse résolution et des angles de rotation relativement importants, soit des matrices de $(16 \times 16 \times 11)$ voxels avec des intervalles d'angles de 15° .

8.1.3 Optimisations pour le niveau 8

Cette méthode d'optimisation automatique est basée sur l'observation empirique suivante : la rotation est la tâche la plus difficile dans un recalage. En effet, la plupart des résultats erronés le sont principalement en raison d'une mauvaise rotation. Par conséquent, nous concentrons nos recherches essentiellement sur cette partie de la transformation.

Plus précisément, l'image flottante est interpolée successivement avec 5 configurations possibles d'angles (tab. 8.1). Ce qui donne la grille de variations de rotations autour de l'axe z (θ) (angles décrits en figure 8.2) :

TAB. 8.1 – Configurations des variations d'angles de 30 degrés*

configurations	$\alpha (R_x)$	$\beta (R_y)$	$\theta (R_z)$
1	-30	-30	-30
2	-30	-30	-15
3	-30	-30	0
4	-30	-30	+15
5	-30	-30	+30

* Les angles sont exprimés en degrés.

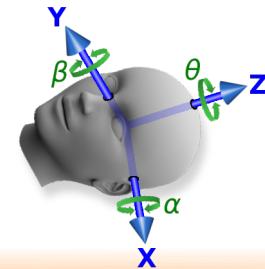


FIG. 8.2 – Orientation cérébrale la rotation rigide à 3 degrés de liberté θ , β , et α .

La rotation 3D comporte 1 angle de rotation sur chaque dimension. Dans notre application, chaque rotation d'angle contient 5 valeurs différentes (nombre de lignes de la grille) avec un intervalle de 15° . Nous obtenons $5^3 = 125$ configurations d'angles possible pour la rotation 3D.

Pour chaque configuration d'angles, la fonction de coût est évaluée avec 4 degrés de liberté supplémentaire (DOF¹) afin de trouver la translation optimale (3 DOF) et/ou un coefficient de mise à l'échelle (1 DOF) de manière globale. Les valeurs sont initialisées à 0 pour la translation et 1 pour la mise à l'échelle.

¹Nous utiliserons la dénomination anglaise : *Degrees Of Freedom*, DOF en abrégé.

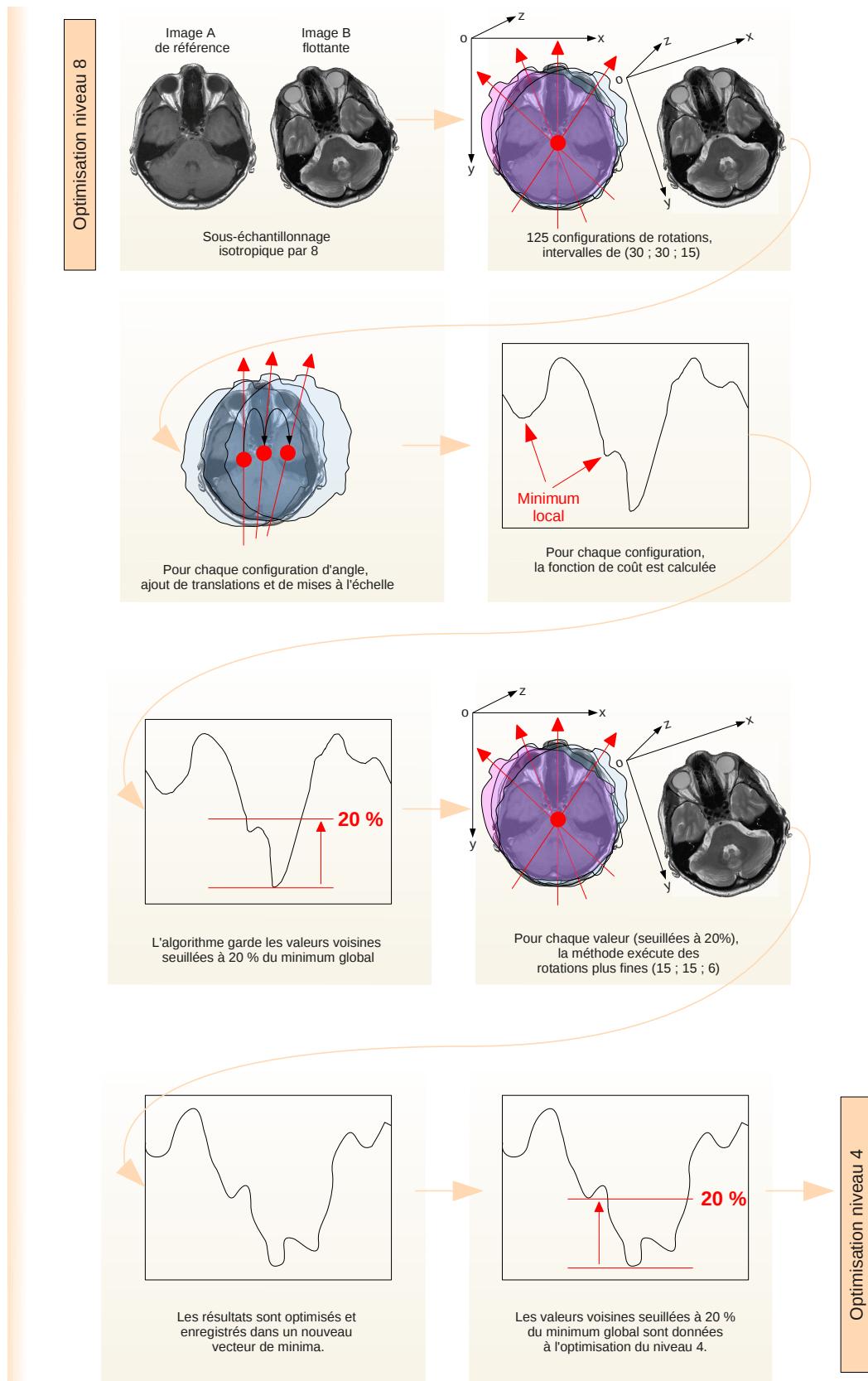


FIG. 8.3 – Niveau 8 de résolution de l'image

Les meilleures valeurs de coût sélectionnées avec un seuillage à 20% du minimum global et les configurations d'angles correspondantes sont des ensembles possibles mais peuvent être aussi des minima locaux. Ces résultats sont stockés puis utilisés comme point de départ pour une optimisation plus fine, d'un échantillonnage de niveau inférieur avec des angles prédéfinis plus petits (fig. 8.3).

Ainsi, pour chaque paramètre de transformation (rotation, translation, échelle) correspondant à la partie supérieure de 20% des minima de la fonction de coût, l'algorithme effectue des rotations sur la grille de configurations (tab. 8.2) :

TAB. 8.2 – *Configurations des variations d'angles de 15 degrés*^{*}

configurations	$\alpha (R_x)$	$\beta (R_y)$	$\theta (R_z)$
1	-15	-15	-15
2	-15	-15	-6
3	-15	-15	0
4	-15	-15	+6
5	-15	-15	+15

* Les angles sont exprimés en degrés.

Puis nous ré-évaluons la fonction de coût.

Le processus trouve alors toutes les configurations d'angles ayant la fonction de coût inférieure par rapport à leurs voisins dans le vecteur candidat de minima locaux.

Pour chacun de ces ensembles de paramètres, une optimisation est ensuite réalisée. Les résultats de la transformation avant et après optimisation et leurs coûts respectifs sont intégrés dans un nouveau vecteur de minima.

Étant donné que les coûts minimum de chaque solution candidate peuvent changer avec des résolutions plus élevées (les structures deviennent plus nettes), l'intervalle de points (ensemble des minima à 20%) est privilégié pour la prochaine résolution plus élevée (niveau 4), plutôt qu'une "meilleure" solution unique.

8.1.4 Sous-échantillonnage par 4

L'étape d'optimisation de niveau 4 utilise les images échantillonées par 4 pour déterminer la transformation qui minimise la fonction de coût en commençant par les transformations déterminées en niveau 8.

L'optimisation détermine une transformation que nous fixons à 6 DOF (3 angles + 3 facteurs d'échelles) pour le recalage cérébral. Cette transformation optimale est alors volontairement perturbée afin d'éviter les minima locaux et la fonction de coût est calculée avec ces nouveaux paramètres. Les perturbations correspondent à des rotations de 6° pour chaque paramètre de rotation et d'un facteur d'échelle de 0,8, 0,9, 1,1 et 1,2.

De la même manière qu'auparavant, un vecteur de paramètres de 20% des valeurs minimales de la fonction de coût est considéré pour l'étape suivante, qui consiste à sous-échantillonner les images par 2.

8.1.5 Sous-échantillonnage par 2

Au niveau 2, le processus utilise les images sous-échantillonnées par 2. La fonction de coût est évaluée en utilisant les paramètres de transformation correspondant aux minima des 20% obtenus à partir du niveau 4. Le processus trouve les meilleurs minima, et optimise ensuite avec les 6 DOF. La méthode retourne alors le meilleur minimum après optimisation.

8.1.6 Échantillonnage total : 1

Cette étape utilise les images non-interpolées et calcule la valeur de la fonction de coût pour les paramètres déterminés dans l'optimisation du niveau 2. Le paramètre retourné correspond à la valeur minimale de la fonction de coût.

L'optimisation s'arrête ici, à l'échelle 1 :1. La transformation 7 DOF (3 degrés de rotation, 3 degrés de translation et 1 degré d'échelle) optimale a été trouvée.

Le *FMRIB Analysis Group* de l'université d'Oxford propose une librairie de logiciels développés en langage C et adaptés pour les recalages d'images d'IRM fonctionnelles **FMRIB Software Library (FSL)** ([Smith et al. 2004](#), [Woolrich et al. 2009](#)).

Cette même librairie est reprise et traduite en langage Java par l'intermédiaire du logiciel du *National Institutes of Health (NIH)* sous le nom de **Medical Image Process Analysis & Visualization** et développée en partenariat avec le *Center for Information Technology (CIT), an agency of the United States Public Health Service (PHS)* dans le *Department of Health and Human Services (DHHS)*.

Comme dans la plupart des recalages, cette méthode détermine une transformation en recherchant le minimum global d'une fonction de coût, problème "classique" d'optimisation en physique.

8.2 APPLICATION DU RECALAGE AUX IMAGES MULTIMODALES

8.2.1 Recalage des images TEP/TDM

Les acquisitions des séquences de TEP à la ^{18}F -Dopa précèdent celles du TDM. De par la construction de l'appareil TEP/TDM, ces deux séquences sont intrinsèquement recalées, *i.e.* aucun recalage n'est à effectuer théoriquement (exceptées les différences de FOV). Les images possèdent des caractéristiques de positionnement homologues qui constituent un des intérêts de ce type de configuration en machines multimodales (TEP/TDM).

Les deux appareils (figure 8.4) sont alignés côté à côté sur un axe Z unique (flèche bleue). Le centre de la lumière des deux tunnels est donc aligné sur cet axe. Un seul lit d'examen est utilisé pour les deux modalités, mobile dans l'axe Z sur un rail millimétré. L'écartement constant en Z des deux machines est connu par le constructeur qui en tient compte dans le calcul de l'unique repère de l'image. Le patient est allongé en position dorsale avec une contention au niveau de la tête (tête) afin de limiter au maximum ces propres mouvements.

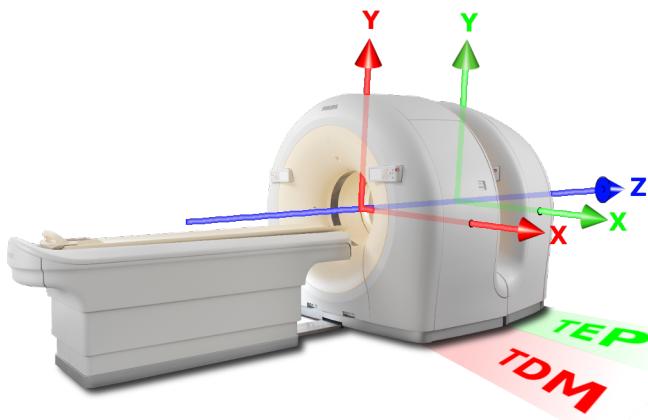


FIG. 8.4 – TEP/TDM GEMINI TF (Philips Healthcare, Cleveland, Ohio).

Dans l'ordre de gauche à droite :

- le lit du patient,
- le scanner TDM (rouge)
- le scanner TEP (vert).

Les deux machines partagent le même axe Z (bleu).

L'acquisition TEP dynamique utilisée dure 40 minutes. Nous ne pouvons pas exclure la présence de mouvements minimes principalement dus à la gène occasionnée par une posture prolongée. Ces mouvements ne sont pas encore pris en compte dans la reconstruction par le fabricant et nous ne les avons pas corrigés non plus dans notre étude.

Un patient malade peut être angoissé, avoir des douleurs et ne pas pouvoir tenir la position pendant 40 minutes, augmentant ces mouvements dans la machine.

Pour prendre position dans le scanner TDM, le lit se déplace. Il arrive parfois que le patient profite de ce déplacement pour bouger légèrement. Le logiciel de la machine ne prend pas en compte ce mouvement. La correction d'atténuation des séquences de TEP avec une séquence de TDM qui n'est plus en phase sera à prendre avec précaution. En ce qui concerne notre étude, nous perdons alors la possibilité de l'analyse dynamique, trop sensible aux mouvements (1 cas sur 29, retiré de notre étude).

D'autres mouvements existent encore, les mouvements internes au patient, comme ceux que nous retrouvons dans des examens d'IRM fonctionnelle, *i.e.* des mouvements dus au liquide céphalo-rachidien, influencé par les battements du cœur. Ce sont des mouvements internes à la boîte crânienne, s'ajoutant aux mouvements volontaires du patient.

Tous ces mouvements restent relativement limités. Le mouvement du patient pendant 40 minutes l'est aussi. Il faut intégrer ce paramètre supplémentaire dans l'ensemble des paramètres qui sont en relation avec la reconstruction de l'image. Le scanner TEP Gemini TF a une résolution de 6,5 mm au mieux (cf. paragraphe 6.2.1, p.103). Nous savons par exemple, lors d'un examen d'IRMf avec une construction d'images temporelles, que le patient bouge rarement de plus de 4 mm. Le système de contention en IRMf est comparable à celui du TEP/TDM. Nous supposons ainsi que l'impact dû à ces mouvements reste limité.

Nous employons dans l'étude actuelle l'ensemble des acquisitions TEP/TDM reconstruites dans ces examens. A savoir :

- l'acquisition de thorax dynamique en TEP ;
- l'acquisition de thorax statique en TDM ;
- l'acquisition de cerveau dynamique en TEP ;
- l'acquisition de cerveau statique en TDM.

Elles sont tour à tour indispensables et déjà par construction recalées 2 à 2 ; Les acquisitions "cœur dynamique" avec le "cœur statique" et les acquisitions "cerveau dynamique" avec le "cerveau statique".

8.2.2 Recalage des images IRM

Nous employons dans l'étude toutes les séquences, $pT1$, $pT2$, $FLAIR$, $pT1IV$, $Perf$, et la 3D $pT1 IV$ provenant de l'IRM.

Ces séquences sont acquises à partir du même zéro machine, initialement défini par le manipulateur lors de la mise en place du patient dans le tunnel. La tête du patient est immobilisée par un système de contention à bandes dans l'antenne tête de l'IRM. Les images sont donc théoriquement toutes recalées par construction. Nous verrons plus tard que cette immobilité est toute relative.

8.2.3 Recalage des images TEP/TDM avec les images IRM

Le recalage des images TEP/TDM sur les images d'IRM se fait en plusieurs étapes. La 1^{re} étape consiste à choisir l'image de référence A (cf. 4.3, p. 70). La 2^e étape consiste à choisir l'image flottante B (de la même façon). La 3^e étape détermine la transformation optimale du recalage de B sur A . Enfin la 4^e étape est la répercussion de cette transformation sur l'ensemble des acquisitions.

Nous décrivons maintenant ces étapes.

8.2.3.1 Image de référence : image A

L'image de référence pour une étude comprenant des images TEP/TDM et des images IRM doit être la séquence 3D $pT1 IV$, pour les motifs suivants. Elle est :

- **de haute résolution** : c'est la séquence 3D possédant la plus haute résolution dans les 3 dimensions ($0,51 \times 0,51 \times 1,20$) mm ;
- **étendue** : c'est la seule séquence avec la TDM qui englobe spatialement toutes les autres, mais nous ne retenons pas la TDM car elle est moins appropriée dans le suivi des tumeurs cérébrales en comparaison à l'IRM ;
- **d'occupation mémoire (octets) lourde** : avec cette séquence fixée spatialement comme référence volumique, nous gagnons du temps processeur (*Central Processing Unit*) et de la mémoire (*Random Acces Memory*) sans la transformer (en rotation) ;
- **persistante/existante** : la séquence est réalisée dans tous les protocoles de tumeur cérébrale et est essentielle dans ces protocoles ;
- **d'anatomie 3D** : la séquence est une anatomie 3D de base pour le suivi des tumeurs cérébrales ;
- **fréquente (# examens)** : la séquence se doit d'appartenir à la classe d'images provenant de la machine pour laquelle le plus d'examens est réalisé pour un même patient. Ceci afin de minimiser le nombre de recalages multimodaux par patient. Nous avons en moyenne 4 examens d'IRM pour 1 examen de TEP/TDM.

8.2.3.2 Image flottante : image B

L'image flottante pour l'étude peut être soit une acquisition TEP soit l'acquisition TDM (rappelons que les deux séquences sont alignées entre elles).

Nous choisissons l'acquisition de ^{18}F -Dopa reconstruite à partir des 40 minutes d'acquisition. En effet, elle est :

- **d'histogramme proche** : l'acquisition est celle qui possède l'histogramme le plus proche en contenu d'intensité de la séquence de référence IRM pour le calcul de l'entropie (cf. entropie conjointe, paragraphe 4.5.3, p.75) ;
- **de faible résolution** : l'acquisition possède un échantillonnage spatial de $(128 \times 128 \times 90)$ voxels comparée à celles de TDM $(512 \times 512 \times 90)$ voxels donc plus rapide à transformer ;
- **de rapport SNR élevé** : elle possède un rapport SNR plus élevée que les images TEP dynamique d'une minute.

Au premier abord, nous aurions pu penser que l'acquisition TDM serait un choix judicieux. Elle possède une grande matrice qui englobe toutes les autres, TEP/TDM et IRM confondues. Bien au contraire, la TDM n'apporte pas de renseignements supplémentaires pour cette étude, mais occupe beaucoup de place mémoire. Qui plus est, les images TDM se recalent automatiquement à l'IRM beaucoup moins facilement que la ^{18}F -Dopa totale (résultats 12.2.1 page 201).

8.2.3.3 Recalage de l'image *B* sur l'image *A*

Nous avons implémenté une librairie du logiciel *Medical Image Process Analysis & Visualization* (**MIPAV**, <http://mipav.cit.nih.gov/>) dont nous avons vu le principe précédemment (cf. recalage automatique, paragraphe 8.1, p.131). En particulier, nous avons utilisé les classes java du paquet `gov.nih.mipav.model.algorithms.registration` (le lien internet des Application Programming Interface (API) est entre parenthèses) :

- `NormalizedMutualInformation` ([api](#))
- `LeastSquares` ([api](#))
- `CorrelationRatio` ([api](#))
- `AlgorithmRegOAR3D` ([api](#))

Ces classes permettent de recaler l'image *B* sur l'image *A* dans notre application "maison".

8.2.3.4 Répercussion sur les autres acquisitions

Les acquisitions d'un même examen de TEP/TDM doivent être toutes recalées avec la transformation optimale déterminée lors du recalage automatique. Nous appliquons ainsi cette transformation à toutes les acquisitions cérébrales avant tout traitement :

- sur l'acquisition de TDM cérébrale quand elle est nécessaire, *i.e.* si le recalage automatique n'est pas suffisant ;
- sur l'acquisition de TEP ^{18}F -Dopa cérébrale échantillonnée toutes les minutes pendant 40 minutes ;
- sur l'acquisition de TEP ^{18}F -Dopa cérébrale acquise sur 40 minutes et utilisée par le recalage automatique.

8.3 VALIDATION DU RECALAGE

Nous avons réalisé deux boucles de consistance pour deux tests afin de répondre aux questions portant sur l'exactitude, la précision et la robustesse du recalage. Ces deux tests sont reproduits 5 fois de suite.

8.3.1 Boucle de consistance en conditions normales

Ce test est celui qui se rapproche le plus des recalages en situation réelle de positionnement des patients.

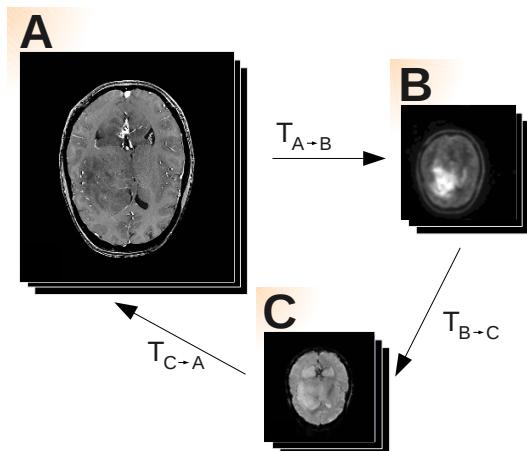


FIG. 8.5 – Boucle de consistance en conditions normales. Les flèches impliquent une transformation $T_{i \rightarrow j}$ d'une image i vers une image j (repères radiologiques non conventionnels).

A — Volume IRMa 3D pT1 IV ($256 \times 256 \times 240$).

B — Volume TEP ^{18}F -Dopa ($128 \times 128 \times 90$).

C — Volume IRMp ($128 \times 128 \times 24$).

La description du contenu de la boucle est la suivante :

image A. L'image A est l'image d'IRM de la séquence 3D pT1 IV sélectionnée comme référence dans l'étude ;

image B. L'image B est l'image TEP/TDM de la séquence dynamique reconstruite comme une image statique de 40 minutes. Elle correspond exactement à l'image avec laquelle nous effectuons le recalage multimodal de l'étude. Dans cet essai, elle est prise dans la position (rotation et translation) initiale, sans modification ;

image C. L'image C est l'image d'IRMp. Dans cet essai, elle est prise dans sa position (rotation et translation) initiale, sans modification. Cela sous-entend qu'elle est déjà recalée avec l'image A mais pas avec l'image B ;

$T_{i \rightarrow j}$. La transformation $T_{i \rightarrow j}$ est la transformation qu'il faut appliquer à l'image pour passer de l'image i à j . i.e. la transformation qu'il faut apporter sur l'image j pour être recalée sur l'image i .

8.3.2 Boucle de consistance en conditions extrêmes

Ce test s'effectue dans des conditions extrêmes (et impossible naturellement) dans les appareils d'IRM et de TEP/TDM. Nous appliquons un angle de $\pm 45^\circ$ aux images B et C sur l'axe Z, ce qui signifie que la tête du patient ne peut plus se positionner dans l'antenne tête de l'IRM.

La description du contenu de la boucle est la suivante :

image A : L'image A est l'image d'IRM de la séquence 3D pT1 IV sélectionnée comme référence dans l'étude. C'est la même image que dans l'essai précédent ;

image B : L'image B est l'image B de l'essai précédent à laquelle nous appliquons un angle de $+45^\circ$;

image C : L'image C est l'image C de l'essai précédent à laquelle nous appliquons un angle de -45° ;

$T_{i \rightarrow j}$. La transformation $T_{i \rightarrow j}$ est la transformation qu'il faut appliquer à l'image pour passer de l'image i à j . i.e. la transformation qu'il faut apporter sur l'image j pour être recalée sur l'image i .

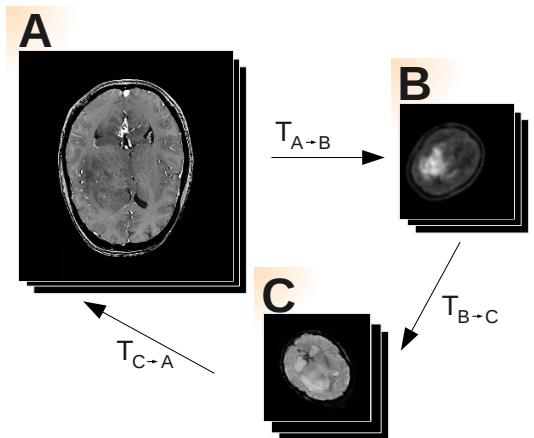


FIG. 8.6 – Boucle de consistance en conditions extrêmes. Les flèches impliquent une transformation $T_{i \rightarrow j}$ d'une image i vers une image j (repères radiologiques non conventionnels).

A — Volume IRMa 3D pT1 IV
 $(256 \times 256 \times 240)$.
 B — Volume TEP ^{18}F -Dopa (128 × 128 × 90).
 C — Volume IRMp (128 × 128 × 24).

CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous avons décrit dans ce chapitre la méthode de recalage spatial d'images multimodales TEP/TDM et IRM que nous utilisons. La méthode définie ici n'est validée que pour des images cérébrales humaines dans ces modalités.

Une méthode automatique basée sur le fonctionnement multi-résolution est la base de ce recalage. La fonction de coût préconisée dans ce type de recalage est la recherche de l'entropie conjointe minimale calculée par la réponse combinée de l'information mutuelle des deux images à recaler.

Une fois ce recalage réalisé, nous possédonss les volumes TEP (données métaboliques) et IRMp (données vasculaires) dans un même repère d'étude IRMa (données anatomiques).

9

Étude jointe : microvasculaire et métabolique

9.1	CONTEXTE	145
9.2	UNIONVOI (ÉTAPE A)	146
9.3	EXTRACTION DES OBSERVATIONS ($rSUV$ OU rk_1, CBV) (ÉTAPE B)	146
9.4	DENSITÉ DE MÉLANGE DU VOI UNION (ÉTAPE C)	146
9.5	CLASSIFICATION DE L'HISTOGRAMME DE DENSITÉ (ÉTAPE D)	148
9.5.1	Modèles de mélange gaussien	148
9.5.2	Modèles parcimonieux	149
9.5.3	Modèles de mélange spécifiques à la classification	150
9.5.4	Estimation de la classification	151
9.6	CARACTÉRISTIQUES DES CLASSES (ÉTAPE E)	152
9.7	RÉINTÉGRATION DES CLASSES DANS LES IMAGES (ÉTAPES F ET G)	153
9.8	VALIDATION DE LA COHÉRENCE DE LA CLASSIFICATION	154
9.9	ESTIMATION DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES ET DE PERFUSION DANS LES NOUVEAUX VOI (ÉTAPE H)	154
9.10	AIDE À LA GRADUATION TUMORALE	155
	CONCLUSION	155

9.1 CONTEXTE

Enjeux et motivations

Nous avons besoin d'une solution pour réunir théoriquement cette double information TEP/IRM. Nous appelons ces développements l'étude jointe microvasculaire et métabolique.

Le recouvrement des régions de sélection TEP et IRM, comme nous l'avons vu n'est pas total. Nous allons le traiter comme tel et profiter de ces différences de volume. Pour cela, nous allons utiliser un principe de réunification des régions provenant de modalité différente pour réduire au mieux certains biais inhérents à cette méthode de sélection.

Le principal biais potentiel est dû au fait que le *SUV* tumoral (ou le k_1) est calculé à partir d'une région délimitée sur les images TEP, et que le *CBV* tumoral est calculé à partir d'une région délimitée sur les images IRMp.

Objectif et approche générale

Pour atteindre l'objectif d'intégration d'informations, nous devons réunir les VOIs provenant des modalités TEP et IRM.

Ainsi, le critère d'origine (TEP ou IRM) de la segmentation n'est plus incorporé dans l'information fusionnée contenue dans le VOI appelé : *UnionVOI*.

Après cette réunification nous employons un système de classification basé sur des algorithmes de maximisation de la vraisemblance pour caractériser notre région réunifiée suivant l'information bimodale qu'elle contient. Cette classification va, de plus, nous permettre de déterminer un ré-agencement des localisations des zones fonctionnelles de la tumeur sans référence directe à leur localisation mono-modale mais plutôt avec la combinaison physiologique des deux informations IRM et TEP à la fois.

L'extraction des valeurs de volume sanguin cérébral et de transfert métabolique de la ^{18}F -Dopa à partir des nouvelles zones de ré-agencement, nous permet alors d'envisager une méthode de détermination du grade tumorale de la tumeur sélectionnée.

Le protocole se déroule en plusieurs étapes A → H (fig. 9.1) :

- A : dans un premier temps, nous construisons un VOI commun aux deux modalités réunissant les VOIs *CBV* et les VOIs *SUV* ;
- B : les paramètres mesurés (observations) [$rSUV$, CBV] ou [k_1 , CBV] sont extrait ;
- C : l'histogramme 2D est construit à partir de ces observations ;
- D : de cet histogramme et avec l'aide d'un logiciel de classification approprié ;
- E : nous définissons plusieurs classes ayant les mêmes caractéristiques afin de séparer tissus sains et tumeurs ;
- F : ensuite, nous exploitons ces classes comme une nouvelle segmentation ;
- G : cette segmentation permet d'étiqueter les observations. Nous obtiendrons des VOI de tumeurs et de tissus sains valables pour les deux modalités ;
- H : enfin, à partir de cette nouvelle segmentation, nous extrayons les nouvelles mesures [$rSUV$, $rCBV$] ou [k_1 , $rCBV$].

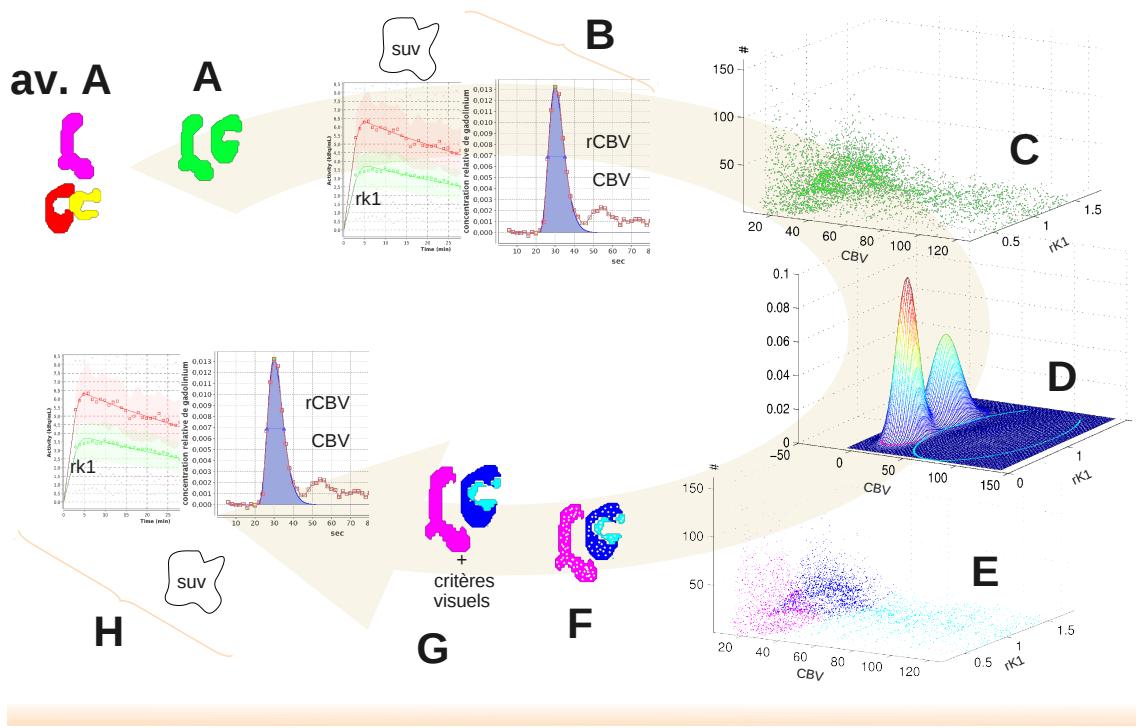


FIG. 9.1 – Schéma des étapes de la classification : A — Union de tous les VOIs. B — Récupération des observations *SUV* ou *rk₁* et *CBV*. C — Construction de l'histogramme de densité de mélange. D — Classification de l'histogramme de densité par trois Gaussiennes 2D. E — Conversion de la classification en voxels. F — Calcul des distances pour classer les observations encore non étiquetés. G — Injection des nouveaux VOI sur les images *CBV* et *SUV* ou *rk₁*. H — Calcul des nouvelles valeurs *SUV*, *rk₁*, *CBV* et critères visuels.

9.2 UNIONVOI (ÉTAPE A)

L'information des *ManualVOIs* est mise en commun dans un VOI nommé *UnionVOI* (éq. 9.1). L'union est donc réalisée pour chaque patient avec le VOI :

- *ManualVOI_{CBV}^{tum}* (fig. 9.2-A-jaune),
- *ManualVOI_{Dopa}^{tum}* (fig. 9.2-A-rouge), et
- *ManualVOI_{CBV}^{ref}* (fig. 9.2-A-magenta).

Nous créons donc un nouveau VOI sur les images (fig. 9.2-B).

$$\text{UnionVOI} = \text{ManualVOI}_{\text{CBV}}^{\text{tum}} \cup \text{ManualVOI}_{\text{Dopa}}^{\text{tum}} \cup \text{ManualVOI}_{\text{CBV}}^{\text{ref}} \quad (9.1)$$

9.3 EXTRACTION DES OBSERVATIONS (*rSUV* OU *rk₁*, *CBV*) (ÉTAPE B)

Les observations [*rSUV*, *CBV*] ou [*rk₁*, *CBV*] sont stockées à partir des images correspondantes. Soient les observations de n vecteurs $x = x_1, \dots, x_n$ avec $x_1 = (\text{rSUV}_1 \text{ ou } \text{rk}_{11}, \text{CBV}_1); x_2 = (\text{rSUV}_2 \text{ ou } \text{rk}_{12}, \text{CBV}_2); x_3 = \dots$

9.4 DENSITÉ DE MÉLANGE DU VOI UNION (ÉTAPE C)

L'ensemble des observations, considéré comme unité statistique x , permet de construire un histogramme de densité, en comptant la redondance de leurs propres valeurs. Par exemple une observation (*rSUV* = 1,0, *CBV* = 1,0) est retrouvée sur

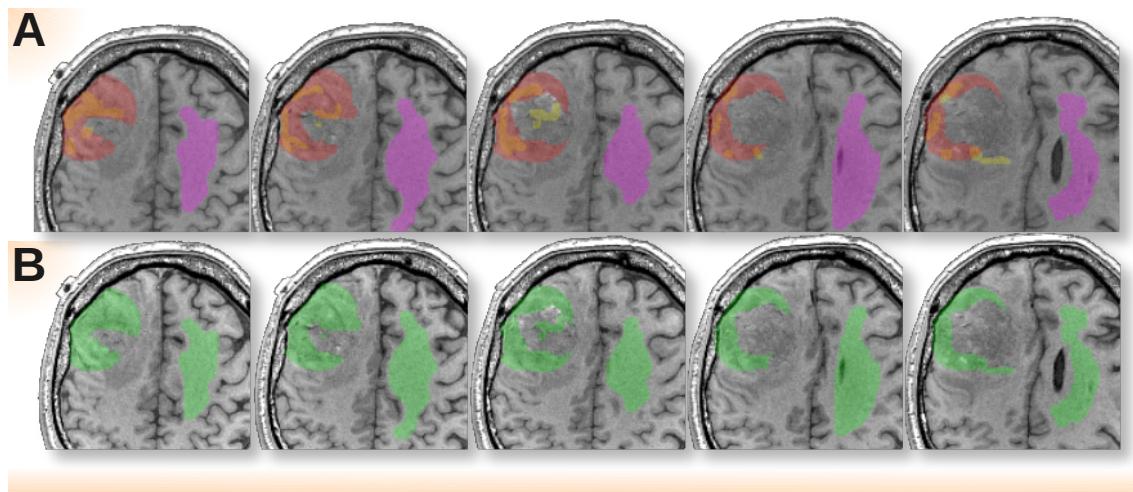


FIG. 9.2 – Imagerie IRM pT1 avec UnionVOI (patient n°14). A — Présentation de 3 VOIs distincts : le VOI référentiel (magenta), le VOI basé sur l'imagerie TEP (rouge) (cf. fig. 6.5 p.106), le VOI basé sur l'imagerie IRMp (jaune) (cf. fig. 7.8 p.125). La superposition des VOIs TEP et des VOIs IRMp donne une couleur orange. B — Présentation de l'union des 3 VOIs (vert) présentés en A.

100 voxels (#) de localisation différente, une observation ($rSUV = 1,2$, $CBV = 0,9$) est retrouvée sur 150 voxels différents, etc. L'histogramme 2D possède donc un axe $rSUV$ ou rk_1 et un axe CBV (fig. 9.3). Son amplitude représente le nombre d'occurrence de chaque observation.

Les observations, mélangées en terme de tissus, donnent lieu à des histogrammes de densité de mélange.

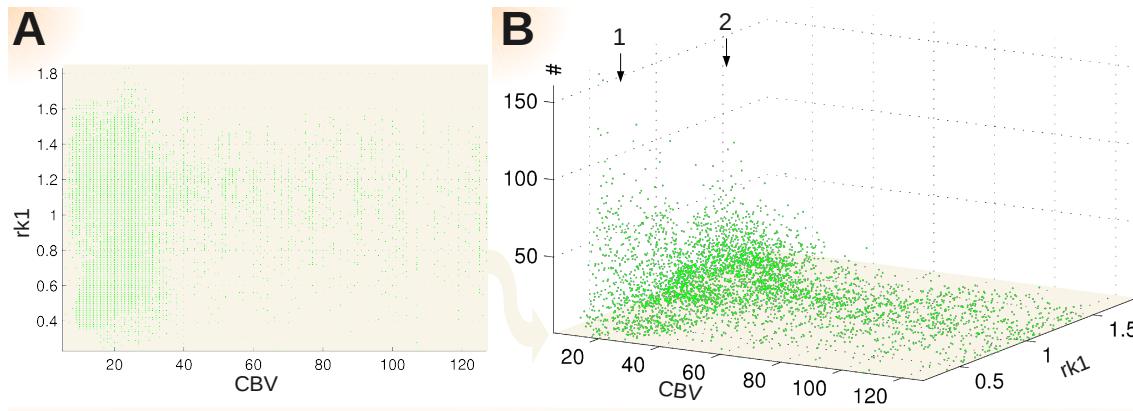


FIG. 9.3 – Histogramme de densité de mélange du VOI Union (tumeur + tissu sain). A — Plan (CBV , rk_1) de répartition des couples d'observations. B — Densité de mélange ; l'axe vertical représente la fréquence d'apparition d'un couple d'observations dans l'ensemble des couples d'observations.

La discréétisation de l'ordre de 10^{-4} de ces observations est trop fine pour rassembler, par redondance de valeur, les couples ($rSUV$ ou rk_1 et CBV). Cette discréétisation est donc modifiée pour obtenir un nombre suffisant de voxels correspondant à chaque couple ($rSUV$, CBV) et (rk_1 , CBV). Cette nouvelle discréétisation dépend de plusieurs facteurs : l'amplitude et le nombre d'observations, leur redondance (leur fréquence d'apparition) et leur étalement dans l'histogramme. En effet, il faut garder une différenciation et un étalement des observations dans l'histogramme pour l'étape de classification. La valeur de la discréétisation choisie fait l'objet d'un paragraphe entier dans la partie "résultats et validation".

9.5 CLASSIFICATION DE L'HISTOGRAMME DE DENSITÉ (ÉTAPE D)

La classification a pour objectif de dégager des agrégats parmi l'ensemble de ces observations (ou classe). Nous cherchons en particulier une classe de valeurs de référence (observation de valeurs faibles, flèche 1 de la figure 9.3–B) et en une (ou deux) classe de valeurs de tumeur (observation de valeurs fortes flèche 2 de la figure 9.3–B). La classification se base sur l'histogramme de densité de mélange du paragraphe précédent.

La densité de mélange représente l'ensemble de l'information d'un VOI donné. Ce VOI contient des voxels ayant deux critères dans l'observation : $rSUV$ ou rk_1 et CBV .

Sur le graphique de la figure 9.3–B (flèche 1), un pic se dessine pour des valeurs faibles de CBV et rk_1 . Ce pic est de moyenne ($CBV=20$; $rk_1=0,5$). Il correspond aux valeurs que l'on retrouve dans le VOI de référence.

Sur le graphique de la figure 9.3–B (flèche 2), un pic se dessine pour des valeurs fortes de rk_1 . Ce pic est de moyenne ($CBV=25$; $rk_1=1,4$). Il correspond aux valeurs que l'on retrouve dans le VOI de tumeur.

Pour identifier automatiquement les classes nous utilisons le logiciel MIXMOD (*MIXture MODelling*) (Biernacki et al. 2007; 2006, Romain 2004). Il peut être utilisé sur des données quantitatives grâce aux modèles de mélange gaussien multidimensionnel.

9.5.1 Modèles de mélange gaussien

L'observation des histogrammes joints de densité nous a laissé penser que le modèle de mélanges gaussiens était adapté. Ce choix méthodologique repose sur une analyse des performances de ce modèle en général, à partir de la littérature. D'autres méthodes de classification pourraient être envisagées comme la méthode des *k-means* cependant moins précise que des algorithmes d'estimations *Expectation-Maximization* que nous utilisons dans les mélanges gaussiens (cf. Annexe § A.8.2, p.270).

Les modèles de mélange gaussien projettent les études de classification dans un contexte probabiliste. Nous noterons n le nombre d'individus de l'échantillon, d la dimension du problème (le nombre de variables à disposition), K le nombre de composantes du mélange (nombre de classes).

La densité de mélange s'écrit (éq. 9.2) :

$$f(x) = \sum_{k=1}^K p_k f_k(x), \quad (9.2)$$

où

- p_k , $k = 1, \dots, K$ sont les proportions du mélange. Elles vérifient les conditions suivantes : $\sum_{k=1}^K p_k = 1$ et $p_k > 0$, $k = 1, \dots, K$.
- $f_k(x)$, $k = 1, \dots, K$ sont les densités de l'observation x conditionnellement à la k^e classe.

La notation équivalente de densité d'une distribution gaussienne multivariée $\varphi(x; \mu; \Sigma)$ de moyenne μ et de matrice de variance Σ est employée par la suite à la place de $f_k(x)$. L'équation 9.2 devient (éq. 9.3) :

$$f(x; \theta) = \sum_{k=1}^K p_k \varphi(x; \mu_k; \Sigma_k), \quad (9.3)$$

avec $\theta = (p_1, \dots, p_K, \mu_1, \dots, \mu_K, \Sigma_1, \dots, \Sigma_K)$ représentant le vecteur des paramètres à estimer. Il est important de noter que l'estimation du *paramètre* θ est un problème entièrement identifiable avec des densités gaussiennes. Ainsi, une densité de mélange gaussien correspond à un (et un seul) paramètre θ .

Pour ce modèle, la densité du k^e composant est la densité gaussienne (éq. 9.4) :

$$\varphi(x; \mu_k; \Sigma_k) = (2\pi)^{-d/2} \left| \sum_k \right|^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2}(x - \mu_k)' \sum_k^{-1} (x - \mu_k) \right) \text{ avec } x \in \mathbb{R}^d \quad (9.4)$$

Cette densité gaussienne modélise une classe ellipsoïdale de centre μ_k (fig. 9.4) dont les caractéristiques géométriques peuvent être associées à la décomposition de la matrice de variance Σ_k .

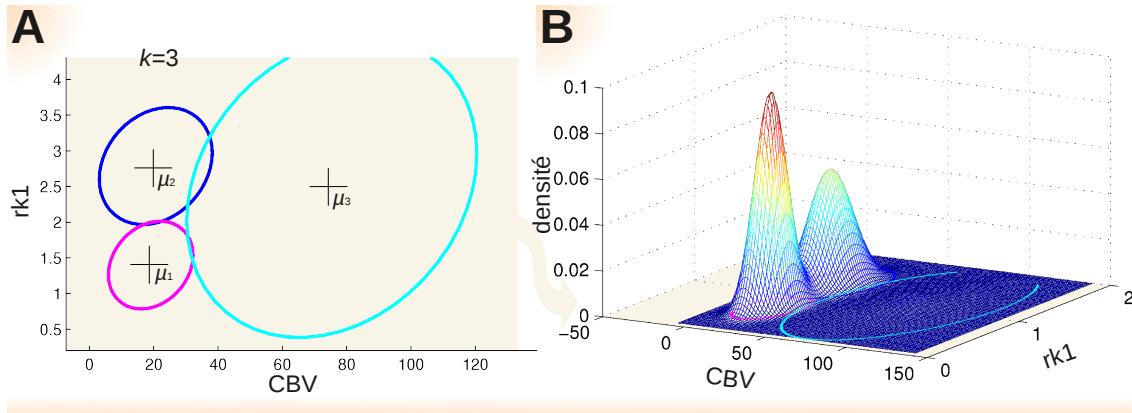


FIG. 9.4 – Modélisation des densités gaussiennes de $k = 3$ classes. A — Classes ellipsoïdales de centre μ_k . B — Mélange de densité des classes.

9.5.2 Modèles parcimonieux

Les modèles dits parcimonieux permettent de contraindre le modèle initial de manière à n'estimer qu'un nombre plus restreint de paramètres (ceux apportant le plus d'information à l'analyse). Dans le cas gaussien, ces contraintes ont le plus souvent une signification géométrique en termes de volume, d'orientation et de forme.

Chaque matrice de variance des composants du mélange peut s'écrire (éq. 9.5) :

$$\sum_k = \lambda_k D_k A_k D_k' \quad (9.5)$$

avec $\lambda_k = |\Sigma_k|^{1/d}$, D_k la matrice des vecteurs propres de Σ_k et A_k une matrice diagonale, telle que $|A_k| = 1$, dont la diagonale est constituée des valeurs propres normalisées de Σ_k rangées en ordre décroissant. Plus simplement, le paramètre λ_k caractérise le volume de la k^e classe, D_k son orientation et A_k sa forme.

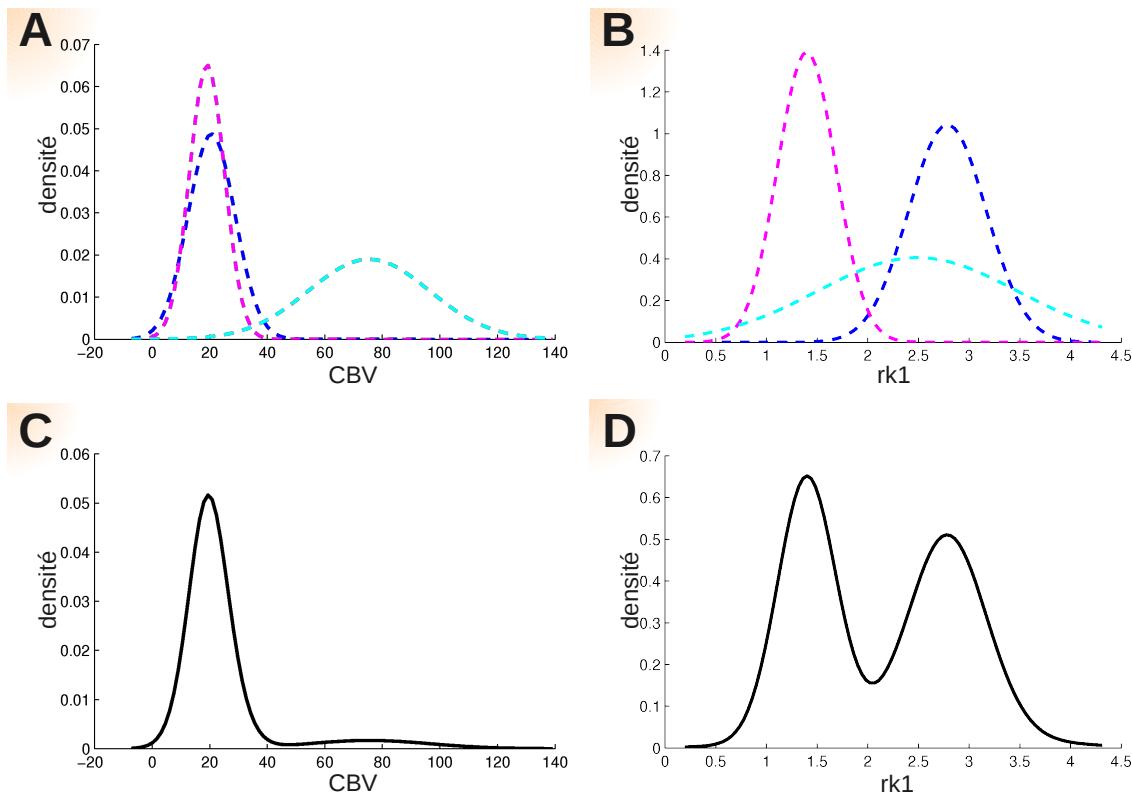


FIG. 9.5 – Modélisation des densités gaussiennes par modalités (IRM, TEP). **A** — Densité des 3 classes en fonction du CBV. **B** — Densité des 3 classes en fonction du rk₁. **C** — Mélange des densités des 3 classes en fonction du CBV. **D** — Mélange des densités des 3 classes en fonction du rk₁.

Nous utilisons un modèle général proposé par défaut dans le logiciel de mélange de gaussiennes nommé $p_k L_k C_k$ par MIXMOD, avec $C_k = D_k A_k D'_k$, c'est-à-dire pour lequel le volume, la forme et l'orientation sont variables (fig. 9.5 et 9.6).

9.5.3 Modèles de mélange spécifiques à la classification

Les données considérées dans MIXMOD pour la classification sont les n vecteurs $x = \{x_1, \dots, x_n\}$ de \mathbb{R}^d , des observations $(rSUV \text{ ou } rk_1, CBV)_i$ avec $i = 1, \dots, n$.

Le but de la classification est d'estimer une partition inconnue z de x en K classes, $z = \{z_1, \dots, z_n\}$ désignant n vecteurs indicateurs ou étiquettes $z_i = (z_{i1}, \dots, z_{iK})$, avec $i = 1, \dots, n$ avec $z_{ik} = 1$ si x_i appartient à la k^e classe et 0 sinon.

Aborder le problème de la classification par un modèle de mélange permet d'associer chaque classe à un composant du mélange. Dans cette étude, toutes les étiquettes z_i sont inconnues.

MIXMOD permet de spécifier un poids (de la densité de mélange) pour chaque unité statistique. Dans le contexte du modèle de mélange de MIXMOD, les données complètes (x_i, z_i) ($i = 1, \dots, n$) sont supposées provenir de la distribution de probabilité :

$$\prod_{k=1}^K \left(p_k \varphi(x_i; \mu_k; \sum_k) \right)^{z_{ik}}. \quad (9.6)$$

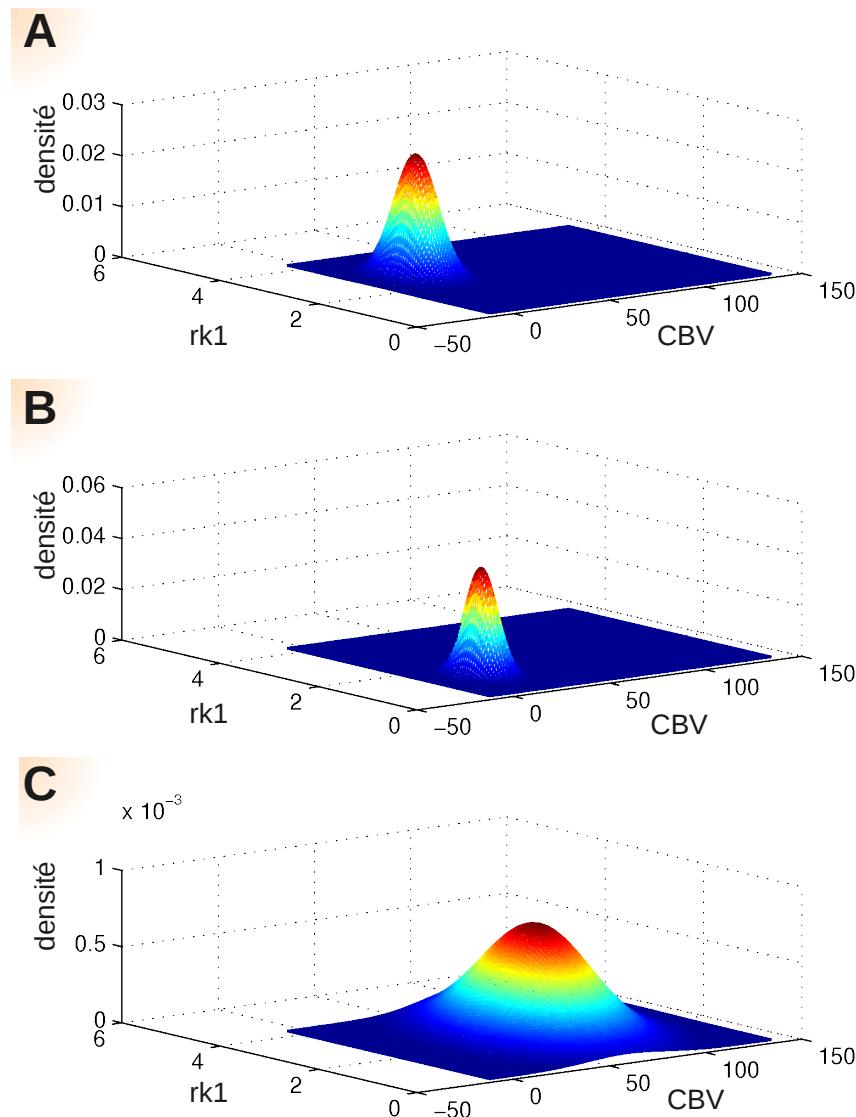


FIG. 9.6 – Représentation individuelle des densités gaussiennes. A — identification de tissus tumoraux n°1. B — identification d'un tissu sain (référence). C — identification de tissus tumoraux n°2 (attention ! échelle différente).

Dans ce contexte statistique, MIXMOD s'appuie sur une approche de classification du maximum de vraisemblance qui consiste à maximiser en θ et z la densité des données complètes.

9.5.4 Estimation de la classification

L'approche "classification" vise à maximiser la log-vraisemblance (éq. 9.7) complétée par les vecteurs indicateurs z composant le mélange d'origine inconnue comme un paramètre supplémentaire :

$$CL(\theta, z; x) = \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K z_{ik} \ln(p_k \varphi(x_i; \mu_k, \Sigma)) \quad (9.7)$$

à la fois en θ et en z . Le critère CL peut être maximisé par une version de classification de l'algorithme *Expectation-Maximisation* (EM), l'algorithme *Classification-Expectation-Maximisation* (CEM) qui inclut une étape de classification entre les étapes E et M (cf. Annexe A.8.3).

L'étape suivante permet de combiner les vecteurs indicateurs z dans nos observations ($rSUV$ ou rk_1 , CBV).

9.6 CARACTÉRISTIQUES DES CLASSES (ÉTAPE E)

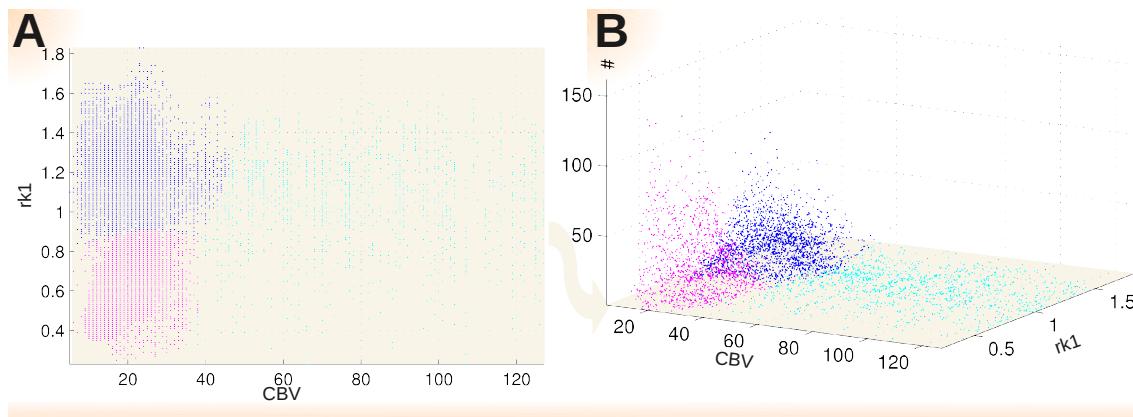


FIG. 9.7 – Vecteurs indicateurs des classes de référence z_{i1} (magenta), de tumeur z_{i2} et z_{i3} (bleu et cyan). **A** — Plan (CBV , rk_1) de répartition. **B** — Densité de mélange.

Les vecteurs indicateurs z sont réincorporés dans l'histogramme de mélange. Cela permet un contrôle visuel du classement (fig. 9.7).

MIXMOD associe les vecteurs indicateurs z à une probabilité d'appartenance à la classe. Nous obtenons ainsi des cartographies probabilistes converties en images de probabilités (fig. 9.8).

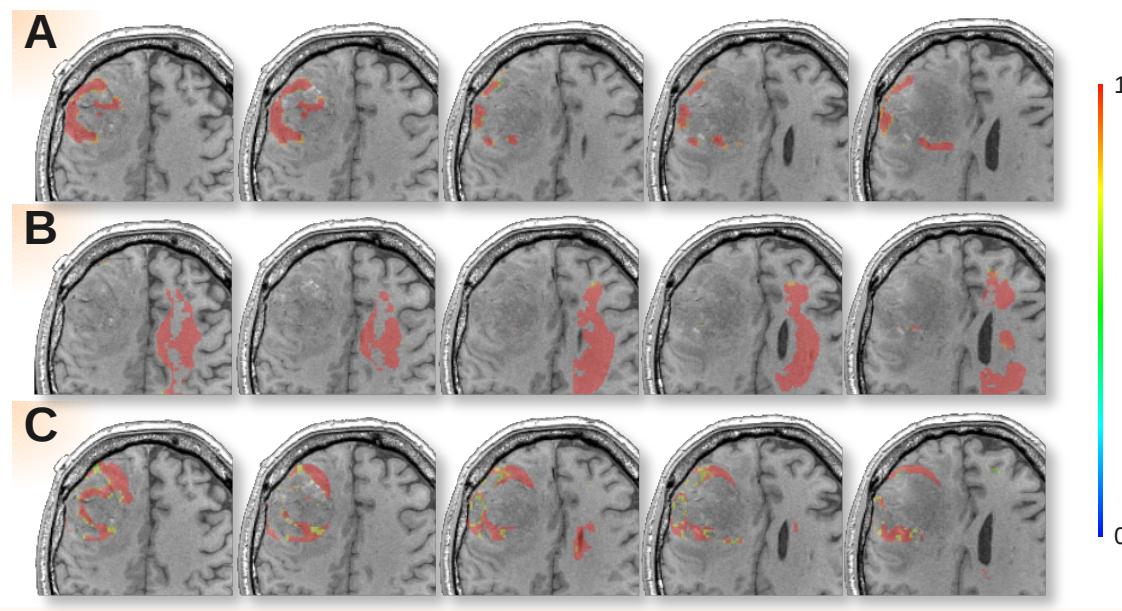


FIG. 9.8 – Images de probabilité d'appartenance aux classes (Pat. n°14). **A** — Image de probabilité de la Classe 1. **B** — Image de probabilité de la Classe 2. **C** — Image de probabilité de la Classe 3.

9.7 RÉINTÉGRATION DES CLASSES DANS LES IMAGES (ÉTAPES F ET G)

La création de nouvelles images paramétriques fondées sur cette classification permet d'obtenir une nouvelle segmentation (VOI). A cette fin, nous avons conservé les coordonnées des pixels de chaque observation lors de la construction de l'histogramme. Ces pixels nouvellement classés sont alors réintégrables dans les images de base sous forme de VOIs (étape F).

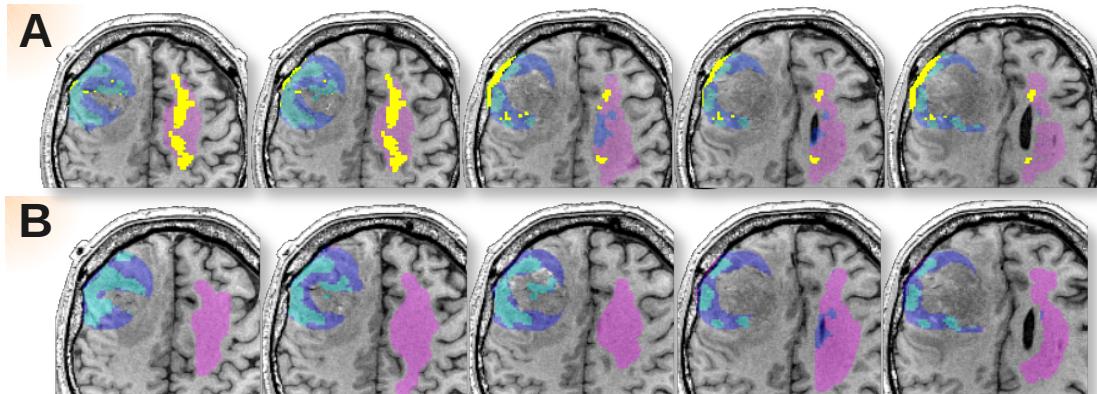


FIG. 9.9 – Pixels sans indicateurs de classe (jaune) répartis sur l’ensemble de vecteurs connus indicateurs des classes, de référence z_{i1} (magenta), de tumeur z_{i2} et z_{i3} (bleu et cyan). Les niveaux de coupes entre A et B sont légèrement différents (Pat. n°14). A — Avant calcul de minimum de distance. B — Après calcul de minimum de distance et de leur nouvelle affectation.

Lors de la construction de l'histogramme de mélange nous avons cherché dans l'ensemble des couples d'observations leur fréquence respective. Prenons l'exemple d'un pixel n°1 de position (x_1, y_1, z_1) de couple $(rSUV_a, CBV_b)$. Nous enregistrons ce couple dans l'histogramme en position $(rSUV_a, CBV_b)$ avec une pondération de 1 (premier pixel trouvé du couple $(rSUV_a, CBV_b)$) et stockons la position (x_1, y_1, z_1) . Nous suivons l'algorithme en analysant les pixels, pixel par pixel. Dans notre exemple, nous trouvons par la suite un pixel n°66 de position (x_{66}, y_{66}, z_{66}) de couple $(rSUV_a, CBV_b)$ identique au pixel n°1. Nous enregistrons dans l'histogramme le pixel n°66 en augmentant la pondération du pixel n°1 d'une unité. Désormais nous avons 2 pixels enregistrés sous le couple $(rSUV_a, CBV_b)$ mais nous sommes obligés de perdre une des deux positions par obligation technique du fichier d'entrée de l'application de classification, cf. §A.2, p.249). Nous gardons pour plus de facilité algorithmique la position du premier pixel trouvé.

La classification des pixels mise en œuvre dans cette étude est basée sur l'information fonctionnelle du pixel et non sur sa position dans l'image.

La réinsertion des classes provoque alors des positions manquantes dans ces nouveaux VOI (fig. 9.9–A vert).

Pour éviter ces "trous" nous appliquons une méthode de détermination de la plus courte distance planaire entre les couples d'observations [$rSUV$ et CBV] (éq. 9.8) et [rk_1 et CBV] existant dans le VOI union mais non classés (éq. 9.9) afin de leur affecter la classe du voxel le plus proche (étape G).

$$\Delta d_1 = \sqrt{|CBV_k - CBV_j|^2 + |rSUV_k - rSUV_j|^2}, \quad (9.8)$$

$$\Delta d_2 = \sqrt{|CBV_k - CBV_j|^2 + |rk_{1k} - rk_{1j}|^2}, \quad (9.9)$$

avec k l'indice correspondant à l'ensemble des voxels des classes 1, 2 et 3, traitées l'une après l'autre, et j l'indice du voxel de classe inconnue dans le VOI Union. Cet algorithme du plus proche voisin reconstruit les vecteurs indicateurs manquants (fig. 9.9-B).

9.8 VALIDATION DE LA COHÉRENCE DE LA CLASSIFICATION

Une notation des VOIs de MIXMOD est effectuée par deux neuroradiologues non impliqués dans notre étude. L'échelle de notation comporte 5 graduations (tab. 9.1). Les classes de tumeur sont notées visuellement en ayant accès à toutes les données d'imagerie possible (IRM et TEP).

TAB. 9.1 – *Notation de la cohérence des VOI par MIXMOD*

Notation	Appréciation
1/5	totalelement irréaliste
2/5	peu réaliste
3/5	ne sais pas
4/5	réaliste
5/5	extrêmement plausible

Exemple : dans la figure 9.9–B, le neuroradiologue se pose la question suivante : Est-ce que les VOIs cyan et bleu de la tumeur (hémisphère droit) appartiennent bien et uniquement à la tumeur ?

Cette notation est spécifique à la tumeur et ne tient pas compte du VOI de référence, ni de sa composition.

9.9 ESTIMATION DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES ET DE PERFUSION DANS LES NOUVEAUX VOI (ÉTAPE H)

Les données $rCBV$, $rSUV$ et rk_1 sont mesurées une nouvelle fois à partir des nouveaux VOI obtenus. Cependant, une vérification du "bon" classement s'impose.

Des cas particuliers de classification erronée se retrouvent dans les VOIs réintégrés aux images. A titre d'exemple, la figure 9.10 montre une sélection de 4 niveaux de coupes axiales de la tumeur de bas grade du patient n°21. Ce patient illustre une difficulté supplémentaire de classification que l'on retrouve essentiellement dans les tumeurs de bas grade.

Cette classification que l'utilisateur ne peut réaliser en segmentation classique manuelle permet, dans ce cas, de mettre en évidence le chevauchement des gaussiennes dans chaque segmentation d'origine.

L'algorithme d'élagage suivant sera utilisé sur l'ensemble des tumeurs de l'étude (cf. fig. 9.10) :

- suppression des vecteurs indicateurs de tumeur dans les VOIs de référence ;
- suppression des vecteurs indicateurs de référence dans les VOIs de tumeur ;

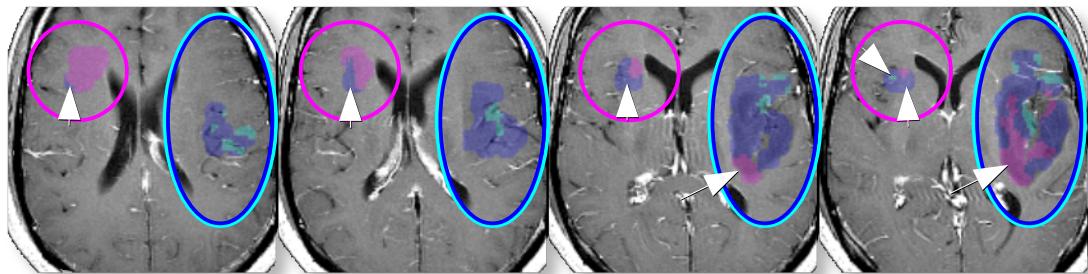


FIG. 9.10 – Classification particulière des tumeurs de bas grade (ex. pat. n°21). Le VOI de référence (inclut dans les cercles magenta) contient des vecteurs indicateurs de tumeur (têtes de flèches), et inversement le VOI de tumeur (inclut dans les cercles bleus et cyans) contient des vecteurs indicateurs de référence (flèches). Figure correspondante à l'étape d'élagage.

De ces VOIs épurés, nous extrayons les nouvelles valeurs de $rCBV$, $rSUV$ et de rk_1 .

9.10 AIDE À LA GRADUATION TUMORALE

La mise en œuvre de cette technique aboutit à des critères tumoraux communs aux deux méthodes employées. Des graphiques de $rCBV$ en fonction des méthodes statiques ($rSUV$) ou dynamiques (rk_1) sont ainsi construits.

Une méthodologie supplémentaire de test du *leave-one-out* et de courbe ROC est employée afin de définir des valeurs de seuil de malignité tumorale à l'aide du logiciel R (*The R Project for Statistical Computing* : <http://www.r-project.org/>).

CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous avons défini l'ensemble de la méthodologie permettant de joindre les informations de deux modalités d'imagerie afin de permettre une caractérisation à la fois microvasculaire et métabolique de la tumeur.

Cette méthodologie se traduit par une succession d'étapes principalement élaborées pour effacer la provenance des données, à savoir :

- 1) union des VOIS des modalités, 2) création d'un histogramme de densité de mélange,
- 3) classification des gaussiennes du mélange, 4) réintégration des gaussiennes classées en nouveaux VOIs, et enfin re-extraction des paramètres tumoraux.

Nous détaillons dans la partie suivante l'ensemble des résultats obtenus grâce à cette méthode.

Troisième partie

Validation et résultats

10

Imagerie métabolique des tumeurs cérébrales

— Résultats, Validation —

10.1	INTRODUCTION	161
10.2	RECALAGE SPATIO-TEMPOREL DES IMAGES TEP/TDM ^{18}F-DOPA	161
10.3	ANALYSE STATIQUE	163
10.4	ANALYSE DYNAMIQUE	165
10.4.1	Modèle à 3 compartiments 4 paramètres (3C4p)	166
10.4.2	Modèle à 3 compartiments 3 paramètres	166
10.4.3	Modèle à 2 compartiments et 2 paramètres	167
10.4.4	Influence des variations de l'AIF (modèle à 2 compartiments 2 paramètres)	170
10.5	RÉCAPITULATIF DES MÉTHODES STATIQUES ET DYNAMIQUES	175
	CONCLUSION	179

10.1 INTRODUCTION

Ce chapitre présente les résultats obtenus grâce à la modalité TEP pour la caractérisation des tumeurs.

Les résultats obtenus avec la méthode d'analyse de fixation tumorale de ^{18}F -Dopa décrits dans le chapitre 6, p.97 sont détaillés.

Par la suite, l'étape homologue en IRM, c'est-à-dire l'extraction des informations de classification issues de l'IRM seule sera évaluée (chapitre 11 suivant).

Nous présentons les résultats des recalages TEP/TDM dynamique, des analyses des données statiques puis des données acquises en dynamique et enfin une synthèse de toutes les analyses employées.

Pour finir ce chapitre, nous présentons la classification TEP/IRM.

13.

10.2 RECALAGE SPATIO-TEMPOREL DES IMAGES TEP / TDM ^{18}F -DOPA

Nous avons appliqué la méthode de recalage AIR (4.5.2.4, p.74) aux données TEP dynamique de 40 volumes reconstruits en 1 min. Le but de ce recalage étant d'éliminer les mouvements du patient au cours de l'examen de 40 minutes.

La détermination des mouvements spatio-temporels de la TEP dynamique montre des formes en dents de scie (figure 10.1). Ces allures de courbes démontrent une mauvaise estimation des translations et des rotations et mettent en évidence un SNR trop faible de ces données pour que le recalage puisse "accrocher" une structure fixe. Ces essais de recalage des images TEP/TDM ^{18}F -Dopa dynamiques montrent l'impossibilité de ce type de recalage après reconstruction.

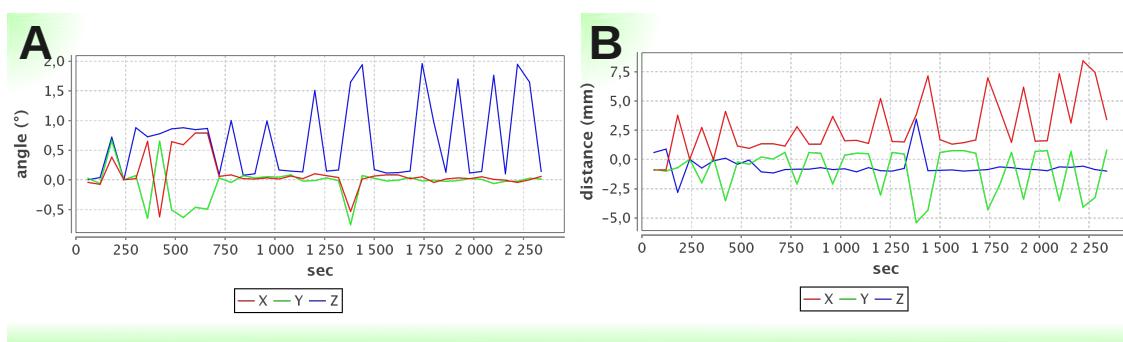


FIG. 10.1 – Détermination du recalage spatio-temporel de séquence d'images dynamiques de TEP/TDM ^{18}F -Dopa ($\sim 40 \text{ min} = \sim 2250 \text{ sec}$). A — Rotation. B — Translation

Le bruit des images dynamiques TEP/TDM échantillonées à partir du *mode-liste* est en relation directe avec l'échantillonnage temporel et l'activité de ^{18}F -Dopa injectée (ex fig 10.2).

Il faudrait augmenter l'intervalle d'échantillonnage (exemple : 2 ou 4 minutes par image) afin d'améliorer le SNR des images de ^{18}F -Dopa. En contrepartie la dynamique temporelle serait moins fine pour les calculs d'analyse compartimentale, ceci est problématique surtout en début de courbe afin d'apprécier le début de fixation avec précision. Une solution, utilisée par d'autres équipes, est d'échantillonner avec plus de finesse temporelle au départ puis d'espacer les intervalles de reconstruction par la suite.

Dans l'ensemble de nos données, la captation de la ^{18}F -Dopa est nettement visible dans les 1^{res} images, puis s'estompe progressivement au cours du reste du temps d'acquisition (ex en fig. 10.2). Cette variation temporelle est contre productive pour le recalage temporel puisqu'elle induit de grosses différences entre les images au cours du temps, de la même manière que l'est le bolus de gadolinium dans l'IRM de perfusion.

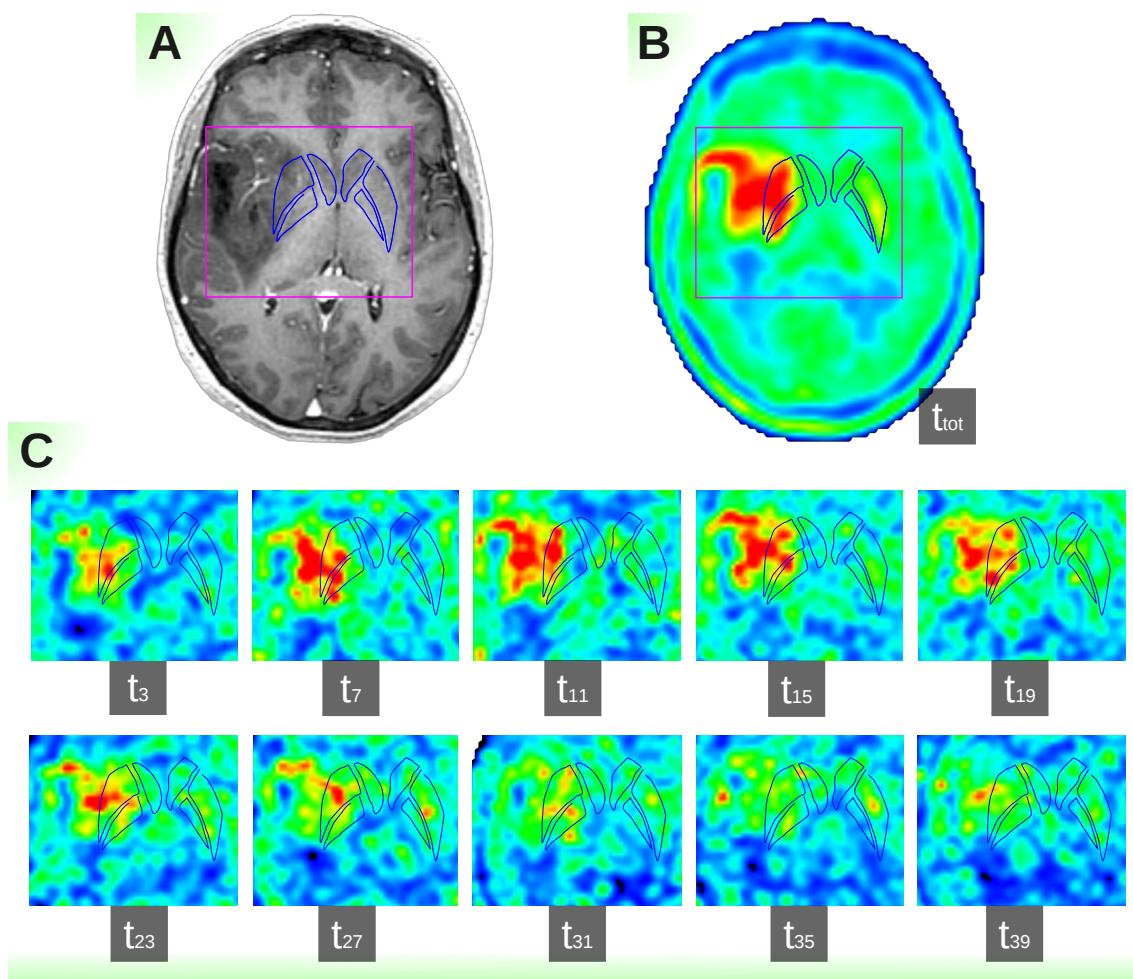


FIG. 10.2 – Coupes temporelles de TEP/TDM ^{18}F -Dopa d'un oligodendrogiome grade III de l'OMS (patient n°15). A — Axiale 3D pT1 IV. B — Axiale TEP/TDM sur 40 minutes. — Sélection temporelle avec échantillonnage de 4 minutes (temps t_x apposé sur les coupes en minute).

Nous n'avons pas utilisé ce procédé dans notre étude et nous avons décidé d'appliquer à toutes les images la transformation provenant de l'acquisition TEP totale de 40 minutes.

Rappelons que par la suite, l'IRM permet de tracer des VOI pour l'analyse des données TEP. L'étape de recalage est donc utilisée pour introduire un même référentiel de VOI sur les données TEP et IRM.

10.3 ANALYSE STATIQUE

L'analyse statique est réalisée sur différents intervalles temporels et résumée dans les tableaux suivants. Nous y indiquons les moyennes et les écart-types ainsi que les *SUV* maximums pour chaque intervalle, *early*, *median*, *late* et *total*. Les tableaux sont subdivisés horizontalement en 2 groupes : le groupe réunissant toutes les tumeurs ($n = 28$) et le groupe réunissant les tumeurs primitives ($n = 18$). Le dernier groupe réunissant les tumeurs récidivantes ($n = 10$) n'est pas représenté. Il intègre seulement deux tumeurs de BG en récidives et n'est donc pas valable statistiquement.

Les résultats sont donnés en fonction des méthodes de tracé des régions d'intérêts qui sont :

- soit des VOI tracés manuellement à l'aide de l'IRM (tab. 10.1) ;
- soit des ROIS tracés automatiquement (tab. 10.2 et 10.3).

TAB. 10.1 – Analyse statique (VOI manuels)*

intervalle	SUV_{mean}^{early} [3 – 20 min]	SUV_{mean}^{median} [15 – 25 min]	SUV_{mean}^{late} [38 – 43 min]	SUV_{mean}^{total} [3 – 43 min]	SUV_{max}^{total}
Toutes les tumeurs, primitives et récidives (n=28)					
$\bar{SUV}_{HG} \pm SD$ (n=18)	2,5±0,7	2,4±0,6	1,9±0,5	2,3±0,6	4,3±1,3
$SUV_{HG} : (min - max)$	(1,7 - 4,0)	(1,6 - 3,7)	(1,2 - 2,9)	(1,6 - 3,6)	(2,6 - 7,2)
$\bar{SUV}_{BG} \pm SD$ (n=10)					
$SUV_{BG} : (min - max)$	1,8±0,7	1,7±0,6	1,4±0,4	1,7±0,6	2,4±1,0
$SUV_{BG} : (min - max)$	(0,7 - 3,1)	(0,8 - 2,9)	(0,7 - 2,1)	(0,7 - 2,7)	(0,8 - 4,4)
valeur de p^+	0,013	0,012	0,011	0,009	0,001
Tumeurs primitives (n=18)					
$\bar{SUV}_{HG} \pm SD$ (n=10)	2,4±0,5	2,3±0,4	1,9±0,5	2,2±0,4	4,0±1,3
$SUV_{HG} : (min - max)$	(2,0 - 3,2)	(1,7 - 3,0)	(1,2 - 2,7)	(1,7 - 3,0)	(2,6 - 6,7)
$\bar{SUV}_{BG} \pm SD$ (n=8)					
$SUV_{BG} : (min - max)$	1,9±0,7	1,8±0,6	1,5±0,5	1,8±0,6	2,5±1,1
$SUV_{BG} : (min - max)$	(0,7 - 3,1)	(0,8 - 2,9)	(0,7 - 2,1)	(0,7 - 2,7)	(0,8 - 4,4)
valeur de p^+	0,124	0,111	0,095	0,094	0,024

* SUV moyen ± 1 SD

[†] t-test bilatéral (Student) entre SUV_{HG} et SUV_{BG}
($p \leq 0,05$ est considéré comme significatif (en vert), sinon non significatif (en rouge))

Les résultats obtenus avec les VOI manuels pour le *SUV* moyen montrent qu'avec l'effectif total (1^{re} partie horizontale du tableau 10.1), tous les intervalles temporels possèdent une valeur statistiquement discriminante ($S, p < 0,02$) pour statuer sur le grade tumoral. Ce n'est pas le cas du groupe des tumeurs primitives seules ($n = 18, NS, p > 0,09$).

L'index de discrimination SUV_{max} résiste à la diminution de l'effectif ($n = 28 \rightarrow 18 \rightarrow 10$) avec des valeurs de p certes de moins en moins faibles mais qui restent significatives, respectivement de ($p = 0,001 \rightarrow 0,03$).

Les résultats obtenus conduisent à préférer l'utilisation du SUV_{max} pour la discrimination des tumeurs. L'utilisation du SUV_{max} , c'est à dire de la valeur d'un pixel discriminant rend caduque le tracé manuel des VOI et indique déjà que l'utilisation des VOI automatiques sera efficace.

Poursuivons maintenant avec les résultats la méthode automatique de tracé des ROI présentés dans le tableau 10.2.

L'analyse statique sur différents intervalles temporels effectuée grâce aux VOI automatiques (méthode M) donne des résultats satisfaisants.

TAB. 10.2 – Analyse statique (SUV_{mean} et ROI automatiques (méthode M))*

intervalle	SUV_{mean}^{early} [3 – 20 min]	SUV_{mean}^{median} [15 – 25 min]	SUV_{mean}^{late} [38 – 43 min]	SUV_{mean}^{total} [3 – 43 min]
Toutes les tumeurs, primitives et récidives (n=28)				
$\bar{SUV}_{HG} \pm SD$ (n=18)	3,9±1,4	3,6±1,0	2,7±0,8	3,5±1,1
SUV_{HG} : (min – max)	(2,3 - 7,3)	(2,3 - 6,2)	(1,6 - 4,5)	(2,2 - 6,2)
$\bar{SUV}_{BG} \pm SD$ (n=10)	2,4±1,2	2,3±1,0	1,8±0,6	2,2±0,9
SUV_{BG} : (min – max)	(0,9 - 5,0)	(1,1 - 4,1)	(1,0 - 2,6)	(1,0 - 4,0)
valeur de p [†]	0,006	0,004	0,002	0,003
Tumeurs primitives (n=18)				
$\bar{SUV}_{HG} \pm SD$ (n=10)	3,5±1,0	3,4±0,8	2,6±0,6	3,2±0,8
SUV_{HG} : (min – max)	(2,6 - 4,9)	(2,3 - 5,1)	(1,6 - 3,8)	(2,3 - 4,6)
$\bar{SUV}_{BG} \pm SD$ (n=8)	2,6±1,3	2,5±1,0	1,9±0,6	2,3±1,0
SUV_{BG} : (min – max)	(0,9 - 5,0)	(1,1 - 4,1)	(1,0 - 2,6)	(1,0 - 4,0)
valeur de p [†]	0,090	0,060	0,026	0,049

* SUV moyen ± 1 SD

† t-test bilatéral (Student) entre SUV_{HG} et SUV_{BG}

(p ≤ 0,05 est considéré comme significatif (en vert), sinon non significatif (en rouge))

Les résultats obtenus avec la méthode des ROI automatiques montrent sur l'effectif total ($n = 28$) que tous les intervalles temporels possèdent une valeur discriminante ($S, p < 0,04$) pour statuer sur le grade tumoral comme c'était déjà le cas pour le traitement par la méthode manuelle.

Par contre, en ce qui concerne le groupe des tumeurs primitives, seules les images correspondant aux intervalles *total* et *late* conduisent à des différences significatives entre les tumeurs de HG et BG. Ces résultats corroborent ceux de Chen et al. (2006) qui n'ont pas trouvé de différence significative (*NS, p > 0,4*) entre les tumeurs de bas grade et celles de haut grade lors de l'utilisation d'une image statique de 10 à 30 minutes après l'injection avec un indice SUV_{mean} (étude sur 33 lésions primitives et 47 tumeurs récidivantes).

Au final, quelque soit le type de la tumeur, seul l'indice SUV_{mean}^{total} est toujours discriminant.

Par ailleurs, dans notre contexte clinique, une acquisition de 70 minutes après injection est trop longue pour le patient. Nous ne pouvons donc pas confirmer la différenciation optimale HG vs BG avec des acquisitions statiques et tardives (60 - 70 minutes après l'injection) telles que rapportées par Schiepers dans son étude (Schiepers et al. 2007).

De plus, l'indice SUV_{mean}^{late} est discriminant pour les tumeurs nouvellement diagnostiquées (tab. 10.10, de le paragraphe : Classement AUC des index de discrimination tumorale, p.175). Ce résultat tend à confirmer ceux de Schiepers et al. (2007) pour les temps tardifs.

TAB. 10.3 – Analyse statique (SUV_{max} et ROI automatiques (méthode M))*

intervalle	SUV_{max}^{early} [3 – 20 min]	SUV_{max}^{median} [15 – 25 min]	SUV_{max}^{late} [38 – 43 min]	SUV_{max}^{total} [3 – 43 min]
Toutes les tumeurs, primitives et récidives (n=28)				
$SUV_{HG} \pm SD$ (n=18)	5,1±1,7	4,4±1,2	3,1±0,9	4,3±1,4
SUV_{HG} : (min – max)	(3,0 - 9,0)	(2,7 - 7,9)	(2,0 - 4,9)	(2,6 - 7,2)
$\overline{SUV}_{BG} \pm SD$ (n=10)	3,3±1,6	3,1±1,3	2,2±0,7	2,5±1,0
SUV_{BG} : (min – max)	(1,2 - 6,4)	(1,3 - 5,6)	(1,2 - 3,4)	(1,2 - 4,4)
valeur de p [†]	0,012	0,016	0,007	0,001
Tumeurs primitives (n=18)				
$SUV_{HG} \pm SD$ (n=10)	4,6±0,9	4,2±0,9	3,0±0,6	4,0±1,3
SUV_{HG} : (min – max)	(3,5 - 5,9)	(2,9 - 5,8)	(2,0 - 4,0)	(2,6 - 6,6)
$\overline{SUV}_{BG} \pm SD$ (n=8)	3,6±1,7	3,4±1,3	2,3±0,7	2,6±1,1
SUV_{BG} : (min – max)	(1,2 - 6,4)	(1,7 - 5,6)	(1,3 - 3,4)	(1,2 - 4,4)
valeur de p [†]	0,115	0,140	0,070	0,025

* SUV moyen ± 1 SD† t-test bilatéral (Student) entre SUV_{HG} et SUV_{BG}

(p ≤ 0,05 est considéré comme significatif (en vert) et sinon non significatif (en rouge))

Le tableau 10.3 présente les résultats pour les indices SUV_{max}^{times} .

Le SUV_{max} est toujours discriminant pour toutes les tumeurs quelque soit l'intervalle choisi. Pour les tumeurs primitives, seul le SUV_{max}^{total} est discriminant.

Comme pour les VOI manuels, l'index SUV_{max} conserve toujours son avantage (c'est d'ailleurs le même, puisque le SUV_{max} est contenu dans le VOI manuel).

Retenons de l'analyse statique la préférence des index SUV_{max}^{total} et au besoin SUV_{max}^{late} pour la distinction des tumeurs HG vs BG.

10.4 ANALYSE DYNAMIQUE

L'analyse dynamique est effectuée avec les deux types de régions que nous avons mis en œuvre : les VOI manuels et les ROI automatiques. Les résultats sont donnés dans les tableaux 10.4 et 10.5. Nous y présentons les moyennes ($\pm SD$) des constantes de transfert avec les divisions horizontales correspondant aux groupes de tumeurs étudiés : le groupe réunissant toutes les tumeurs ($n = 28$), le groupe des tumeurs primitives ($n = 18$) et le groupe des tumeurs récidivantes ($n = 10$).

Différentes méthodes d'analyses sont possibles avec un nombre variable de compartiments (xC) et de paramètres (xp). Nous considérons ainsi les modèles à 3 compartiments et 4 paramètres (3C4p), puis à 3 paramètres (3C3p) et enfin avec 2 compartiments et 2 paramètres (2C2p).

10.4.1 Modèle à 3 compartiments 4 paramètres (3C4p)

Le modèle 3C4p comprend 3 compartiments (C_1, C_2, C_3) et 4 paramètres (k_1, k_2, k_3, k_4) (cf. fig. 10.3).

Ce modèle a été envisagé par Schiepers et al. (Schiepers et al. 2007) pour modéliser la métabolisation de ^{18}F -Dopa dans la tumeur par l'ajout d'un compartiment dédié. Le rôle de la ^{18}F -Dopa dans le 3^e compartiment n'est pas connu contrairement au cas du striatum.

A partir de nos résultats, nous constatons des valeurs négatives dans les vitesses de transfert de retour (tab. 10.4-rouge). Les valeurs négatives des paramètres k_2, k_3, k_4 sous-entendent des flux non bloqués dans la résolution des équations différentielles et sont donc irréalistes.

Ce modèle non concluant pour l'étude des tumeurs dynamique en ^{18}F -Dopa n'est pas retenu dans la suite de l'étude.

TAB. 10.4 – Analyse dynamique avec 3 compartiments et 4 paramètres (tumeurs primitives) *

pat. (n = 18)	Grade OMS	$k_1 (\text{min}^{-1})$	$k_2 (\text{min}^{-1})$	$k_3 (\text{min}^{-1})$	$k_4 (\text{min}^{-1})$
7	HG	0,096	0,026	-0,097	0,151
5	HG	0,081	-0,020	0,323	-0,189
8	HG	0,082	0,021	-0,281	0,405
15	HG	0,158	0,005	-1,821	1,934
13	HG	0,248	0,152	-0,018	0,056
9	HG	0,091	-0,045	0,324	-0,139
28	HG	0,177	0,049	-0,080	0,132
2	HG	0,132	0,054	-0,012	0,012
14	HG	0,107	0,089	-0,008	0,008
3	HG	0,143	-0,014	0,745	-0,585
23	BG	0,002	-0,063	0,164	-0,019
17	BG	0,056	-0,018	0,364	-0,243
21	BG	0,078	0,006	-0,798	0,896
19	BG	0,111	0,044	-0,095	0,173
26	BG	0,112	0,018	-0,774	0,970
16	BG	0,098	0,004	-1,741	1,878
24	BG	0,006	-0,187	0,417	-0,026
25	BG	0,096	0,001	-2,855	2,947



FIG. 10.3 – Modèle dynamique 3C4p

10.4.2 Modèle à 3 compartiments 3 paramètres

Le modèle 3C3p comprend 3 compartiments (C_1, C_2, C_3) et 3 paramètres (k_1, k_2, k_3) (cf. fig. 10.4).

Ce modèle décrit la possible captation de la ^{18}F -Dopa dans la tumeur, mais cette fois ci sans retour dans le 2^e compartiment.



FIG. 10.4 – Modèle dynamique 3C3p

L'analyse compartmentale est réalisée et suggère l'inutilité du 3^e compartiment pour la tumeur. Les valeurs de k_3 et un k_4 sont toujours égale à 0.

Les résultats que nous ne présentons pas ici montrent une différence avec les k_1 du modèle suivant (2C2p) négligeable de $\delta k_1 = k_1(3C3p) - k_1(2C2p) = 0,004 \pm 0,006 \text{ min}^{-1}$ et de $\delta k_2 = k_2(3C3p) - k_2(2C2p) = 0,001 \pm 0,001 \text{ min}^{-1}$. Les différences δk_1 et δk_2 sont non significatives ($p_{k_1} > 0,8$ et $p_{k_2} > 0,9$) avec un test de Student.

Ce modèle non concluant pour l'étude des tumeurs en ^{18}F -Dopa dynamique n'est pas conservé dans la suite de l'étude. Nous avons donc testé le modèle à 2 compartiments.

10.4.3 Modèle à 2 compartiments et 2 paramètres

Le modèle 2C2p comprend 2 compartiments (C_1 , C_2) et 2 paramètres (k_1 , k_2) (cf. fig. 10.5).

Ce modèle décrit la migration de la ^{18}F -Dopa du compartiment vasculaire (C_1) vers le compartiment composé des deux volumes : extracellulaires et cellulaires (C_2). La différenciation interne des volumes de C_2 est rendue impossible avec ce modèle simplifié.

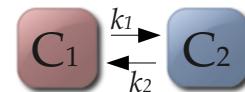


FIG. 10.5 – Modèle dynamique 2C2p

L'analyse dynamique est effectuée avec les VOI manuels dont les résultats sont donnés dans le tableau 10.5.

TAB. 10.5 – Analyse dynamique 2C2p* (Résultats de groupe avec les ROI manuels)

	$k_1 (\text{min}^{-1})$	$k_2 (\text{min}^{-1})$	WSS [†]
Toutes les tumeurs (primitives et récidivantes) (n=28)			
$\bar{x}_{HG} \pm SD$ (n=18)	0,176±0,073	0,087±0,046	9±7
$\bar{x}_{HG} : (\text{min} - \text{max})$	(0,096 - 0,314)	(0,028 - 0,224)	(0,7 - 28)
$\bar{x}_{BG} \pm SD$ (n=10)	0,090±0,050	0,060±0,037	4,7±7,2
$\bar{x}_{BG} : (\text{min} - \text{max})$	(0,003 - 0,151)	(0,001 - 0,114)	(0,4 - 25)
valeur de p [‡]	0,003	0,118	
Tumeurs primitives (n=18)			
$\bar{x}_{HG} \pm SD$ (n=10)	0,155±0,070	0,090±0,057	9±9
$\bar{x}_{HG} : (\text{min} - \text{max})$	(0,099 - 0,298)	(0,028 - 0,224)	(0,8 - 28)
$\bar{x}_{BG} \pm SD$ (n=8)	0,088±0,056	0,054±0,040	5±8
$\bar{x}_{BG} : (\text{min} - \text{max})$	(0,003 - 0,151)	(0,001 - 0,114)	(0,4 - 25)
valeur de p [‡]	0,043	0,145	

* Les tumeurs récidivantes ne sont pas affichées en raison du sous effectif des BG ($n = 2$) non représentatif.

† erreur de l'algorithme *non-negative least square* de Lawson-Hanson (min. Weighted Sum of Squares).

‡ t-test bilatéral HG vs BG, $p \leq 0,05$ est considéré comme significatif (en vert), sinon non significatif (en rouge)

Cette même analyse est aussi réalisée avec des ROI automatiques dont les résultats forment la partie gauche du tableau 10.6.

Le groupe réunissant les tumeurs récidivantes ($n = 10$) n'est dorénavant pas affiché car le sous-groupe des tumeurs de bas grade inclut un effectif trop faible ($n = 2$).

La discrimination est significative ($S, p \leq 0,043$) avec l'index k_1 dans tous les essais lors de l'analyse en 2C2p et non significative ($NS, p > 0,06$) pour l'index k_2 avec les ROI automatiques et les VOI manuels. De manière générale la significativité est meilleure

TAB. 10.6 – Analyse dynamique 2C2p* (Résultats de groupe avec les ROI automatiques)

	ROI M [†] automatiques			ROI MoM [‡] automatiques		
	$k_1(\text{min}^{-1})$	$k_2(\text{min}^{-1})$	WSS [§]	$k_1(\text{min}^{-1})$	$k_2(\text{min}^{-1})$	WSS [§]
Toutes les tumeurs (primitives et récidivantes) (n = 28)						
$\bar{x}_{HG} \pm SD$ (n=18)	0,299±0,144	0,096±0,057	63±51	0,296±0,153	0,101±0,057	89±118
$\bar{x}_{HG} : (\text{min} - \text{max})$	0,124 - 0,570	0,003 - 0,251	15 - 224	0,081 - 0,587	0,025 - 0,246	12 - 497
$\bar{x}_{BG} \pm SD$ (n=10)	0,118±0,073	0,064±0,038	35±26	0,114±0,065	0,062±0,034	38±28
$\bar{x}_{BG} : (\text{min} - \text{max})$	0,003 - 0,223	0,001 - 0,127	5 - 84	0,003 - 0,203	0,000 - 0,100	8 - 100
valeur de p ^{\$}	0,0011	0,1161		0,0015	0,0610	
Tumeurs primitives (n = 18)						
$\bar{x}_{HG} \pm SD$ (n=10)	0,244±0,098	0,096±0,065	47±27	0,253±0,139	0,100±0,070	87±145
$\bar{x}_{HG} : (\text{min} - \text{max})$	0,124 - 0,464	0,024 - 0,251	15 - 92	0,081 - 0,491	0,025 - 0,246	12 - 497
$\bar{x}_{BG} \pm SD$ (n=8)	0,123±0,082	0,060±0,041	40±26	0,114±0,074	0,055±0,034	42±29
$\bar{x}_{BG} : (\text{min} - \text{max})$	0,003 - 0,223	0,003 - 0,127	9 - 84	0,003 - 0,203	0,000 - 0,100	12 - 100
valeur de p ^{\$}	0,0130	0,1956		0,0214	0,1120	

* Les tumeurs récidivantes ne sont pas affichées en raisons du sous effectif des BG ($n_{BG} = 2$) non représentatif.

§ erreur de l'algorithme *non-negative least square* de Lawson-Hanson (min. Weighted Sum of Squares).

† M : méthode du maximum (cf paragraphe 6.2.3, p.104).

‡ MoM : Max-of-Max (cf paragraphe 6.2.3, p.104).

§ t-test bilatéral HG vs BG (Student),

p $\leq 0,05$ est considéré comme significatif (en vert), sinon non significatif (en rouge)

lorsque l'effectif est complet (n = 28, S, p < 0,003) que lorsqu'il est partiel comme dans le groupe des tumeurs primitives (n = 18, S, p $\leq 0,043$) (tab. 10.5).

La méthode des ROI automatiques (cf. Extraction du signal, paragraphe 6.2.3, p.104) donne une significativité accrue par rapport à la méthode des VOI manuels quelques soient les groupes étudiés. Nous récupérons ainsi une significativité de (S, p = 0,013) avec les ROI automatiques contre (S, p = 0,043) pour le groupe des tumeurs primitives et une significativité de (S, p = 0,001) contre (S, p = 0,003) pour le groupe total (tab. 10.6).

En revanche, la méthode des ROI automatiques (méthode M) perd en qualité d'estimation des courbes dynamiques compartimentales. L'erreur minimale résiduelle de l'algorithme de Lawson-Hanson (WSS) entre les données expérimentales et la courbe modélisée est supérieure pour les ROI automatiques (groupe total : WSS_{HG} = 63 ± 51, tab. 10.6) à celle des VOI manuels (groupe total : WSS_{HG} = 9 ± 7, tab. 10.5). Les courbes modélisées restent en revanche tout à fait cohérentes avec les données (cf fig. 10.6-T_DOPA_M). Nous mettons ici en évidence la robustesse de la méthode dynamique qui permet une estimation correcte des constantes de transfert même avec des valeurs bruitées.

L'amplitude des courbes d'activité temps de ¹⁸F-Dopa des tumeurs de HG est toujours supérieure à celles du cervelet. La concentration radioactive est toujours plus élevée dans les tumeurs HG. Ce n'est pas le cas des tumeurs de BG qui ont souvent des courbes similaires à celles du cervelet. L'utilisation de la méthode T_DOPA_M augmente les valeurs de concentration d'activité en minimisant l'effet de volume partiel. Nous observons alors un rehaussement global de la fixation de la ¹⁸F-Dopa qui se traduit par une pente de départ, un seuil et une descente plus forte (cf. les courbes T_DOPA_M et T_DOPA_MOM par rapport à la courbe T_DOPA de la figure 10.6).

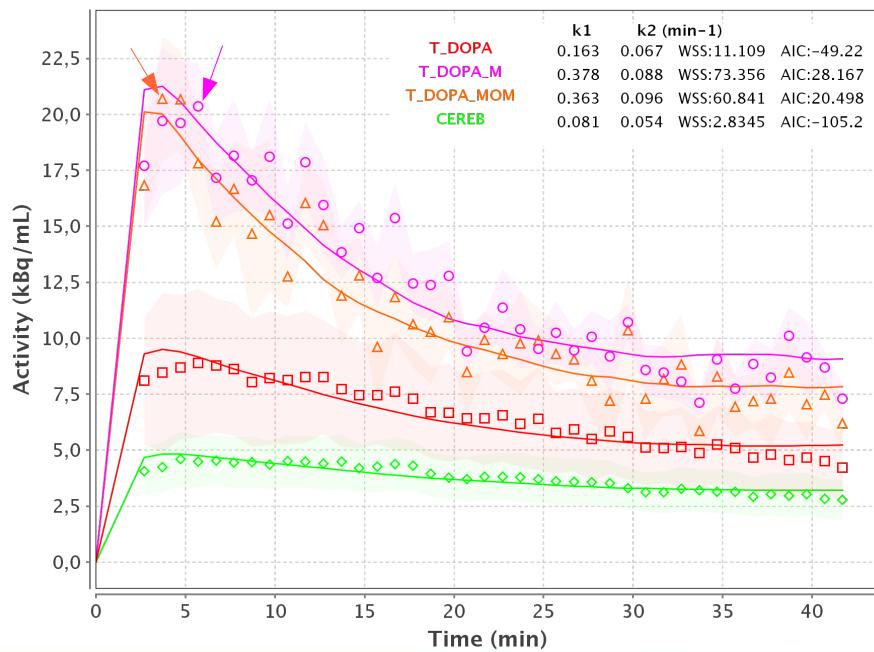


FIG. 10.6 – Résultats graphiques de l'estimation du modèle dynamique 2C2p (pat. n°4) d'une même tumeur (astrocytome) et du cervelet. Les flèches de couleurs respectives indiquent les points maximums des courbes correspondantes.

- T_{DOPA} : activité tumorale (Méthode : moyenne du VOI manuel).
- T_{DOPA_M} : activité tumorale (Méthode M du ROI automatique).
- T_{DOPA_MOM} : activité tumorale avec un pixel (Méthode MoM du VOI manuel).
- $CEREB$: activité du cervelet (zone saine) (Méthode : moyenne du VOI manuel).

L'estimation des paramètres k_1 entre les méthodes de sélection automatique et manuelle est obligatoirement différente et les constantes de transfert ne doivent pas être comparées entre elles. La figure 10.6 montre deux valeurs de k_1 pour la même tumeur : $k_1(T_{DOPA}) = 0,163$ et $k_1(T_{DOPA_M}) = 0,378$. Aux effets de volume partiel près et parce que la tumeur n'a pas une fixation homogène, elle a un transfert maximal $0,378/0,163 = 2,3$ fois plus rapide que son transfert tumoral moyen.

Le rapport signal/bruit de la méthode *MoM* est moins favorable que celui de la méthode *M* (fig. 10.6). La méthode *MoM* possède un point temporel d'activité supérieur à tous les autres. C'est le cas du point de valeur 20,68 kBq/mL ($t = 3,70 \text{ min}$, flèche orange). La courbe de la méthode *M* quant à elle présente un maximum de 20,35 kBq/mL ($t = 5,70 \text{ min}$, flèche magenta) pour la sélection du ROI automatique. La courbe estimée de fixation ^{18}F -Dopa du ROI automatique (courbe T_{DOPA_M}) se trouve pourtant avoir une activité plus forte que celle du pixel *MoM* (courbe T_{DOPA_MOM}).

Le temps d'acquisition *early* rapporté par Schiepers et al. (2007) en k_1 (étude sur 15 à 25 min et 33 lésions primitives) correspond exactement à notre temps médian. Ils ont constaté une tendance vers des valeurs plus élevées pour la fixation des tumeurs HG mais avec un chevauchement important entre les grades des tumeurs, ce qui concorde avec nos résultats puisque nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les tumeurs de haut grade et celles de bas grade nouvellement diagnostiquées pour les SUV^{median} (*NS*, $p = 0,0547$).

De manière générale et après vérification de l'ensemble des courbes, l'avantage de la méthode **MoM** est obtenu pour un seul cas. C'est insuffisant pour conserver la méthode **MoM**, d'autant plus que la méthode **M** est d'implémentation facile et sans intervention de l'opérateur une fois la zone tumorale largement encerclée. Nous ne pratiquerons plus la méthode **MoM** dans le reste de l'étude.

Nous vérifions l'influence des variations de l'AIF sur les résultats de l'analyse compartimentale dans le paragraphe suivant.

10.4.4 Influence des variations de l'AIF (modèle à 2 compartiments 2 paramètres)

Les systèmes d'analyse compartimentale tels que présentés auparavant sont sujets aux variations des valeurs fournies. Notre AIF comporte 3 min d'acquisition / 43 min de données requises par l'analyse = 7% de données réelles en comparaison aux valeurs cérébrales pour lesquelles nous avons $43 - 3 \text{ min} / 43 \text{ min} = 93\%$ de données réelles.

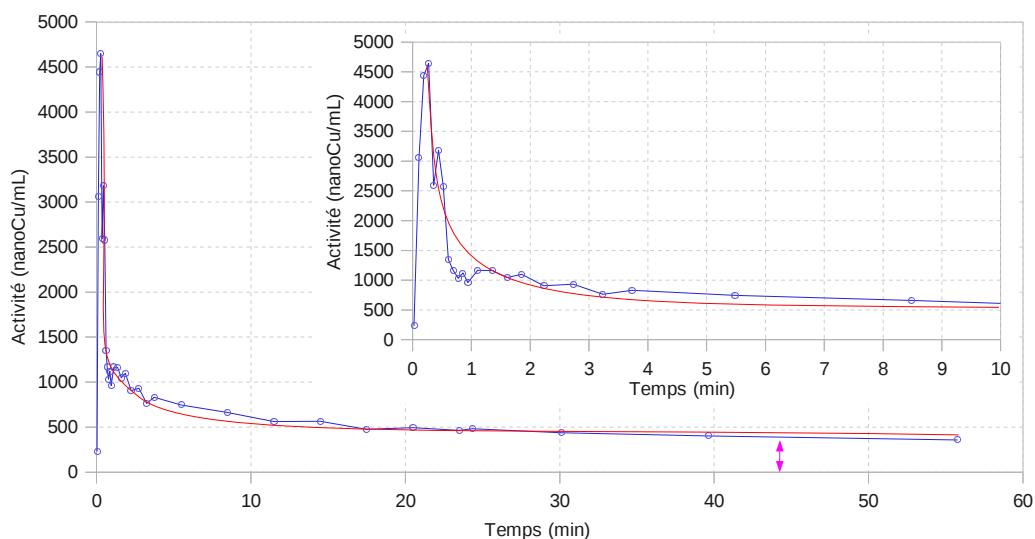


FIG. 10.7 – Suivi d'activité aortique de FDG (courbe bleue hors étude) pendant 56 minutes (injection rapide) avec l'estimation de décroissance d'activité par une mono-exponentielle décroissante (courbe rouge). La double flèche symbolise l'activité résiduelle non nulle du système vasculaire à 43 minutes d'acquisition pour des mesures réelles (source : [Hapdey et al. \(2011\)](#)).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature des courbes activité-temps d'AIF en ^{18}F -Dopa de localisation aortique entièrement acquises sur au moins 40 minutes.

Pour essayer de valider la reconstruction de l'AIF, nous avons considéré l'hypothèse de reprendre des courbes provenant d'une autre étude en ^{18}F (FDG) comprenant 100% de mesures réelles. Un signal d'AIF complet mesuré à partir d'une aorte d'un patient montre un pic avec une diminution très rapide de l'activité dans l'aorte. Cinq minutes post injection, le signal atteint un plateau. On mesure ainsi un niveau non nul 43 minutes après l'injection de FDG (fig. 10.7—double flèche magenta à 43 minutes).

Le signal montre qu'à défaut de points intermédiaires afin d'extraire une décroissance biexponentielle, une modélisation de la décroissance d'activité située après les 30 premières secondes par une monoexponentielle serait envisageable.

De cet exemple, nous avons fait l'hypothèse que dans l'aorte la ^{18}F -Dopa suit la même cinétique que le FDG avec des activités injectées très largement supérieures à la demande tumorale. Nous avons en effet une consommation tumorale de l'activité injectée de $12\% \pm 11\%$ pour les tumeurs de haut grade et $5\% \pm 5\%$ pour les tumeurs de bas grade (tab. 10.7).

TAB. 10.7 – Consommation tumorale de l'activité injectée

Pat. (n = 28)	Grade OMS	activité tumorale (MBq)	activité totale injectée (MBq)	consommation tumorale spécifique (%)
11	HG	29.048	120.0	24
5	HG	40.534	300.0	14
29	HG	10.227	155.0	7
6	HG	11.728	189.1	6
7	HG	3.874	107.0	4
8	HG	13.347	98.0	14
22	HG	31.838	235.0	14
13	HG	3.834	235.0	2
15	HG	36.793	147.9	25
9	HG	59.114	240.0	25
28	HG	0.878	105.0	1
2	HG	5.178	186.0	3
14	HG	9.649	104.0	9
12	HG	6.193	141.0	4
4	HG	16.146	214.0	8
3	HG	6.410	213.5	3
10	HG	9.577	129.0	7
1	HG	58.374	129.3	45
23	BG	0.119	167.0	0
20	BG	1.599	110.0	1
17	BG	12.531	243.0	5
21	BG	6.751	200.0	3
18	BG	2.715	150.0	2
19	BG	4.920	150.0	3
16	BG	10.928	110.0	10
26	BG	3.338	160.0	2
25	BG	5.692	310.0	2
24	BG	37.134	226.0	16
$\mu_{tot} \pm SD$		15.660 \pm 16.856	174.1 \pm 59.8	9 \pm 10
$\mu_{HG} \pm SD$				12 \pm 11
$\mu_{BG} \pm SD$				5 \pm 5
valeur de p*				0,068

* t-test bilatéral (Student) entre $consommation_{HG}$ et $consommation_{BG}$
(p $\leq 0,05$ est considéré comme significatif (en vert), sinon non significatif (en rouge))

Notre étude a entièrement été réalisée sans acquisition tardive sur l'aorte, excepté le dernier patient (cf. paragraphe 6.1.6, p.103). Afin d'extrapoler cette donnée manquante et d'estimer entièrement le signal de l'AIF, l'exploitation de 21 examens supplémentaires de corps entiers en TEP/TDM ^{18}F -Dopa, injectés avec la même activité moyenne que nos patients dans l'étude, permet de mesurer les points tardifs (tab. 10.8) entre 48 et 122 minutes post injection. La même méthode d'estimation est utilisée pour récupérer ces nouvelles activités aortiques.

L'estimation de la fin de la courbe d'AIF entre 3 et 43 minutes est basée sur une mono-exponentielle décroissante avec un offset c non nul (cf. Extraction du signal d'acquisition du thorax, paragraphe 6.2.2, p.103).

TAB. 10.8 – Activité de ^{18}F -Dopa en temps tardifs (21 patients corps entier)*

pat. [†] (n = 21)	temps après injection min	CR [‡]	Activité totale injectée MBq	Concentration aortique [§] kBq/mL
1	48	0,758±0,190	155,0	1,967±0,331
2	60	0,757±0,192	161,8	1,223±0,243
3	60	0,726±0,190	246,0	2,707±0,492
4	61	0,730±0,193	86,0	0,851±0,138
5	61	0,753±0,190	322,0	3,408±0,487
6	62	0,753±0,193	180,0	2,896±0,361
7	65	0,739±0,192	220,0	2,407±0,294
8	66	0,752±0,190	277,0	2,368±0,362
9	68	0,747±0,190	179,0	1,976±0,391
10	70	0,723±0,193	221,0	2,703±0,351
11	71	0,766±0,191	286,0	2,341±0,386
12	79	0,777±0,190	240,0	1,427±0,328
13	83	0,759±0,192	268,0	1,831±0,370
14	83	0,739±0,193	225,0	1,543±0,287
15	84	0,781±0,190	247,0	1,885±0,382
16	85	0,721±0,190	223,0	1,802±0,265
17	89	0,780±0,190	308,0	2,435±0,427
18	91	0,771±0,191	163,0	1,220±0,254
19	93	0,712±0,194	207,0	1,875±0,309
20	97	0,774±0,191	179,0	1,143±0,229
21	122	0,788±0,189	196,0	1,240±0,221
76±17		0,753±0,191	218,56±56,74	1,964±0,665

* données dans l'unité correspondante avec ± 1 SD.

† attention !! : examens "corps entier" ne faisant pas partie de l'étude.

‡ Coefficient de Recouvrement du VOI aorte pour la correction du PVE.

§ valeurs du VOI sur l'aorte descendante avec correction de l'effet de volume partiel.

TAB. 10.9 – Influence du retour à zéro de l'AIF

pat.	k_1		$\delta k_1 =$ $k_1^{\text{offset}} - k_1^0$	pat.	k_1		$\delta k_1 =$ $k_1^{\text{offset}} - k_1^0$
	$(c = \text{offset})^*$	$(c = 0)^†$			$(c = \text{offset})^*$	$(c = 0)^†$	
Tumeurs de haut grade (n=18)							
11	0,183	0,184	-0,001	20	0,104	0,098	0,006
7	0,115	0,118	-0,003	23	0,003	0,003	0,000
29	0,175	0,185	-0,010	17	0,069	0,065	0,004
5	0,100	0,099	0,001	21	0,088	0,084	0,004
8	0,099	0,087	0,012	18	0,096	0,087	0,009
22	0,161	0,159	0,002	19	0,138	0,131	0,007
6	0,096	0,088	0,008	26	0,151	0,199	-0,048
15	0,228	0,228	0,000	16	0,123	0,112	0,011
13	0,298	0,230	0,068	24	0,011	0,011	0,000
9	0,122	0,117	0,005	25	0,120	0,209	-0,089
28	0,226	0,193	0,033				
2	0,145	0,130	0,015				
14	0,117	0,088	0,029				
12	0,314	0,294	0,020				
4	0,163	0,146	0,017				
3	0,101	0,094	0,007				
10	0,278	0,239	0,039				
1	0,245	0,245	0,000				
$\bar{k}_{1xG} \pm SD$	0,176	0,162	+ 0,015		0,090	0,100	- 0,018
$\pm SD$	$\pm 0,073$	$\pm 0,065$	$\pm 0,018$		$\pm 0,050$	$\pm 0,068$	$\pm 0,029$
valeur de p [‡]		$p_{k_1}(\text{offset}) = 0,003$		$p_{k_1}(0) = 0,024$			

* Valeur du k_1 (méthode de non retour à 0 de l'AIF).

† Valeur du k_1 (méthode avec retour à 0 de l'AIF). ‡ t-test bilatéral HG vs BG (Student), $p \leq 0,05$ est considéré comme significatif (en vert), sinon non significatif (en rouge).

Deux modèles d'AIF sont testés :

Le 1^{er} modèle considère le passage intégral du traceur dans le milieu extravasculaire (clairance et consommation des tissus). Dans ce cas, les valeurs de la mono-exponentielle reviennent à zéro bien avant la fin de l'acquisition (fig. 10.8-A). Nous employons ($c = 0$) dans l'équation 6.1, p.104 mais ce modèle est moins réaliste.

Le 2^e modèle consiste à ne pas considérer de retour à zéro et à intégrer les 21 points (*offsets*) calculés à partir des corps entiers au FDG (fig. 10.8-B) pour modéliser la fin de la courbe.

L'analyse des deux modèles ($c = \text{offset}$ et $c = 0$) est effectuée dans des conditions totalement identiques. Seule la courbe d'AIF change.

Dans ce paragraphe nous prenons seulement la probabilité de discriminer les tumeurs de HG vs BG avec l'histopathologie connue pour valider la fiabilité d'un modèle AIF par rapport à l'autre. Les résultats indiquent une différence de k_1 pour les tumeurs de haut grade de $\delta k_1^{HG} = +|0,015 \pm 0,018| \text{ min}^{-1}$ et de $\delta k_1^{BG} = -|0,018 \pm 0,029| \text{ min}^{-1}$ pour les tumeurs de bas grade lorsque l'on pose $c = \text{offset}$ par rapport à $c = 0$.

La méthode AIF avec retour à 0 est statistiquement discriminante entre HG et BG avec ($S, p_{k_1}(0) = 0,024$), celle avec l'offset avec ($S, p_{k_1}(\text{offset}) = 0,003$) (tab. 10.9). Se rapprocher de la cinétique réelle du traceur dans le réseau vasculaire permet donc d'être plus discriminant entre les tumeurs de HG et celles de BG.

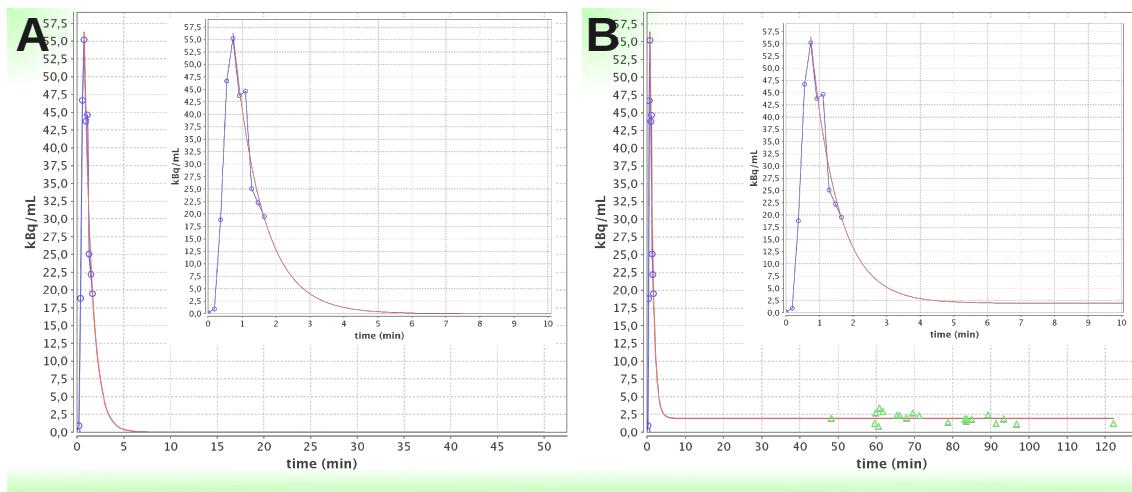


FIG. 10.8 – Reconstruction du signal de l’AIF (courbe rouge) avec deux modèles à l’aide des points de départ réels seuls (courbe bleue) ou avec des points tardifs réels (points verts). A — Estimation avec retour à zéro. B — Estimation avec retour aux 21 valeurs réelles.

Nous validons donc la méthode ($c = \text{offset}$) avec c estimé à partir des 21 valeurs réelles pour la suite de notre étude.

Dans leur publication, Schiepers et al. (Schiepers et al. 2007) utilisent des modèles 2C2p et 3C3p, des procédures d’imagerie et des traitements équivalents aux nôtres. Ils ont trouvé $k_1 = 0,285 \text{ min}^{-1}$ et $k_2 = 0,195 \text{ min}^{-1}$ pour les 18 tumeurs HG et $k_1 = 0,170 \text{ min}^{-1}$ et $k_2 = 0,145 \text{ min}^{-1}$ pour les 11 tumeurs BG (tous types de tumeurs confondus). Ils ont rapporté une différence statistiquement significative entre les tumeurs de BG et les tumeurs de HG avec l’index k_1 ($S, p < 0,01$), semblable à nos résultats pour notre groupe total de tumeurs.

Pour l’analyse cinétique, nous avons estimé l’AIF dans l’aorte et non dans l’artère cérébrale moyenne pour minimiser les effets de volume partiel.

D’autres études comme celle de (Schiepers et al. 2007) ont utilisé des AIF mesurées dans le sinus transverse (veine !), et ont obtenu $k_1 = 0,347 \pm 0,399 \text{ min}^{-1}$ (pour la cohorte entière soit 61 tumeurs issues de 35 patients), soit un coefficient de variation de $0,399/0,347 = 1,15$. Dans nos résultats, nous avons obtenu $k_1 = 0,235 \pm 0,151 \text{ min}^{-1}$ et un coefficient de variation de $0,151/0,235 = 0,64$ suggérant une variabilité plus faible dans notre approche, probablement en raison de la faible incertitude de la correction de volume partiel. Les écarts moyens entre les valeurs absolues de k_1 et k_2 rapportées dans l’étude de Schiepers (Schiepers et al. 2007) et ceux mesurés dans notre étude (compte tenu de toutes les tumeurs) étaient $\delta k_1 = 0,103$, $\delta k_2 = 0,106$ pour les tumeurs HG et $\delta k_1 = 0,079$, $\delta k_2 = 0,085$ pour les tumeurs BG. Ces différences s’expliquent en partie par les différentes approches utilisées pour estimer l’AIF. Une conclusion importante est que le pouvoir discriminant de k_1 a été démontré dans les deux études, ce qui suggère que cette méthode de discrimination reste robuste par rapport au biais potentiel de l’estimation de l’AIF.

Dhawan et al. (1994) présente une entrée artérielle similaire en principe à la notre avec une étude de TEP de consommation de glucose au FDG avec une acquisition aortique sur les 30 premières minutes après injection, puis une acquisition cérébrale à 35-55 minutes post injection.

10.5 RÉCAPITULATIF DES MÉTHODES STATIQUES ET DYNAMIQUES

Nous représentons tous les résultats des paragraphes précédents concernant la fixation de la ^{18}F -Dopa en tant qu'index de discrimination entre des tumeurs de haut grade et celles de bas grade dans le tableau 10.10 récapitulatif des valeurs d'AUC. Nous avons utilisé une approche non paramétrique pour l'estimation de l'AUC avec le test statistique de Wilcoxon.

TAB. 10.10 – Classement AUC des index de discrimination tumorale BG vs HG en TEP ^{18}F -Dopa

All tumours	méthode <i>M</i> AUC* \pm SE†	méthode manuelle‡ AUC* \pm SE†
Toutes les tumeurs (<i>n</i> = 28)		
Class $\sim rk_1$	0,87 \pm 0,07	0,91 \pm 0,06
Class $\sim SUV_{max}^{total}$	0,88 \pm 0,06	0,89 \pm 0,06
Class $\sim k_1$	0,92 \pm 0,05	0,81 \pm 0,08
Class $\sim SUV_{mean}^{total}$	0,85 \pm 0,07	0,80 \pm 0,09
Class $\sim SUV_{mean}^{early}$	0,85 \pm 0,07	0,80 \pm 0,08
Class $\sim SUV_{mean}^{median}$	0,83 \pm 0,08	0,79 \pm 0,09
Class $\sim SUV_{mean}^{late}$	0,86 \pm 0,07	0,79 \pm 0,09
Tumeurs primitives (<i>n</i> = 18)		
Class $\sim rk_1$	0,84 \pm 0,10	0,89 \pm 0,08
Class $\sim SUV_{max}^{total}$	0,84 \pm 0,10	0,84 \pm 0,10
Class $\sim SUV_{mean}^{late}$	0,81 \pm 0,10	0,74 \pm 0,12
Class $\sim SUV_{mean}^{early}$	0,79 \pm 0,11	0,72 \pm 0,12
Class $\sim SUV_{mean}^{median}$	0,78 \pm 0,11	0,72 \pm 0,12
Class $\sim SUV_{mean}^{total}$	0,80 \pm 0,11	0,71 \pm 0,12
Class $\sim k_1$	0,85 \pm 0,09	0,70 \pm 0,13

* Aire sous la courbe ROC. † Erreur Standard de l'AUC.

‡ Le classement des AUC est effectué sur la méthode manuelle.

Les figures 10.9 et 10.10 présentent les courbes ROC associées aux trois index les plus discriminants avec les deux méthodes de sélection.

Nous avons pris tous les index deux à deux (*a* et *b*) ainsi que leurs aires respectives (W_a et W_b) et les avons comparés entre eux avec le score *z* (Hanley and McNeil 1982) (éq. 10.1) :

$$z = \frac{(W_a - W_b)}{\sqrt{SE_{W_a}^2 + SE_{W_b}^2 - 2rSE_{W_a}SE_{W_b}}}, \quad (10.1)$$

avec W_a l'aire sous la courbe de l'index *a*, W_b celle de l'index *b*, SE_{W_a} et SE_{W_b} les erreurs standards respectives et *r* définissant initialement la corrélation de données (tab. 10.11).

Il n'existe aucune différence significative entre les AUC comparées deux à deux, c'est à dire que le score *z* est toujours $< 1,96$ (tab. 10.11–*z*).

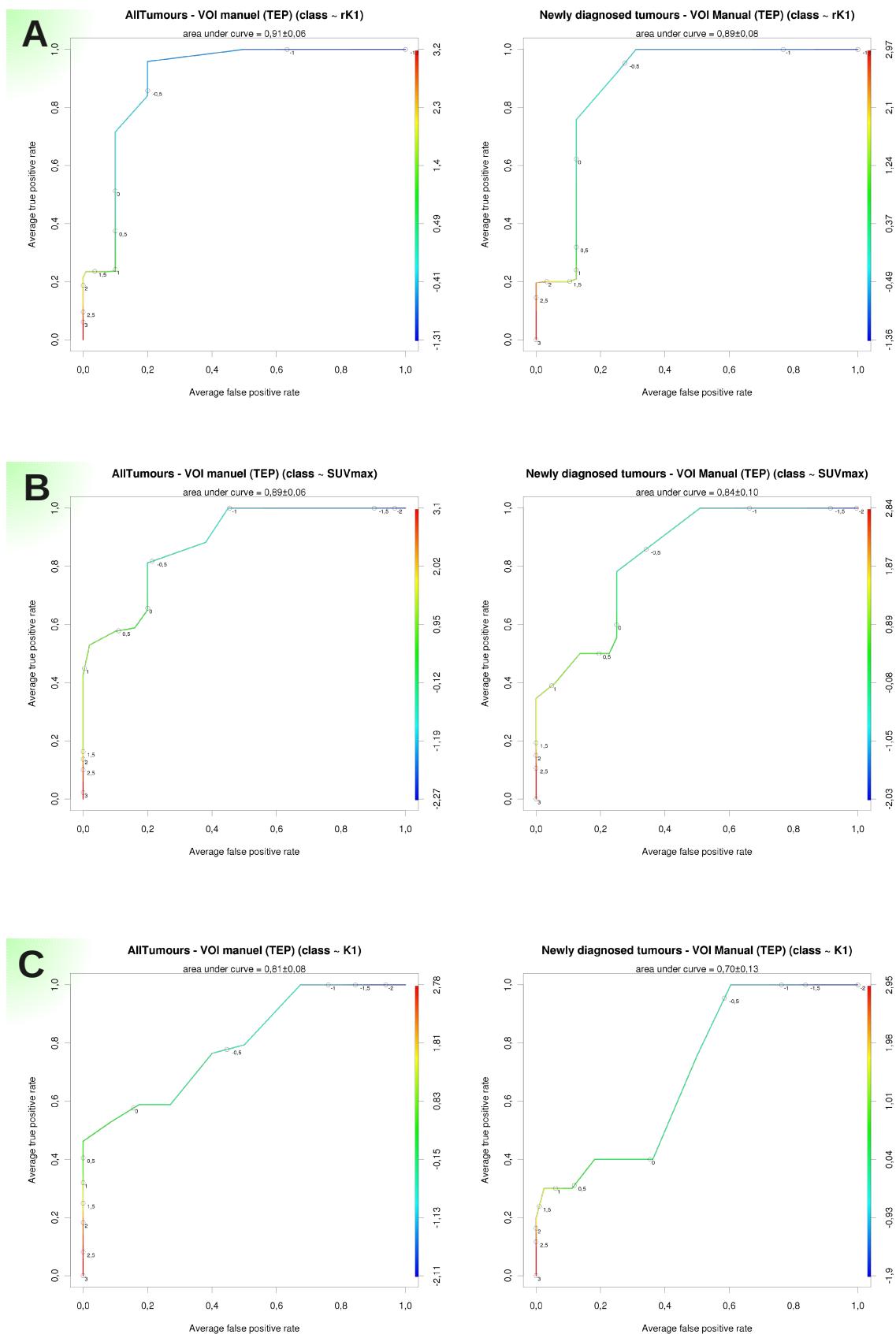


FIG. 10.9 – Courbes ROC associées aux SUV et k_1 du groupe de toutes les tumeurs (colonne de gauche) et du groupe des tumeurs primitives (colonne de droite) avec la méthode de VOI manuel. A — ROC rK_1 . B — ROC du SUV_{max}^{total} . C — ROC du k_1 .

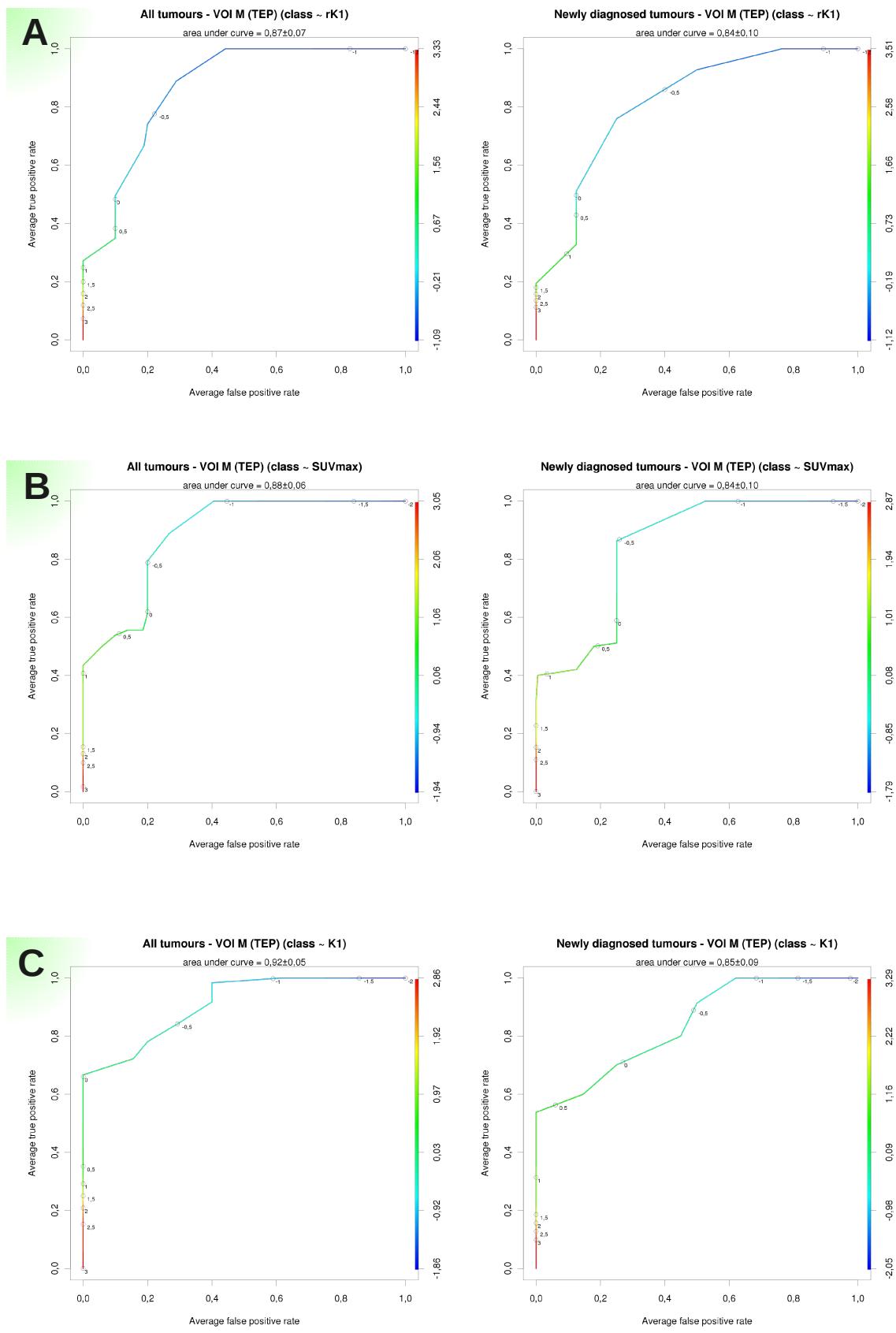


FIG. 10.10 – Courbes ROC associées aux SUV et k_1 du groupe de toutes les tumeurs (colonne de gauche) et du groupe des tumeurs primitives (colonne de droite) avec la méthode M. A — ROC rk_1 . B — ROC du SUV_{max}^{total} . C — ROC du k_1 .

TAB. 10.11 – Corrélation r et score z entre W_a et W_b des AUC des index de discrimination tumorale BG vs HG en TEP ^{18}F -Dopa (VOI manuel)

r	class~ $\sim rk_1$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{max}}^{\text{total}}$	class~ $\sim k_1$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{total}}$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{early}}$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{median}}$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{late}}$
Toutes les tumeurs (n=28)							
Class ~ rk_1	1,00	0,45	0,21	0,36	0,41	0,28	0,13
Class ~ $\text{SUV}_{\text{max}}^{\text{total}}$	=	1,00	0,81	0,79	0,79	0,46	0,47
Class ~ k_1	=	=	1,00	0,24	0,15	0,26	0,26
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{total}}$	=	=	=	1,00	0,83	0,87	0,69
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{early}}$	=	=	=	=	1,00	0,72	0,53
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{median}}$	=	=	=	=	=	1,00	0,76
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{late}}$	=	=	=	=	=	=	1,00
Tumeurs primitives (n=18)							
Class ~ rk_1	1,00	0,32	0,31	0,21	0,35	0,31	0,21
Class ~ $\text{SUV}_{\text{max}}^{\text{total}}$	=	1,00	0,66	0,02	0,69	0,59	0,41
Class ~ k_1	=	=	1,00	0,07	0,82	0,88	0,72
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{total}}$	=	=	=	1,00	0,04	0,13	0,20
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{early}}$	=	=	=	=	1,00	0,73	0,55
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{median}}$	=	=	=	=	=	1,00	0,79
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{late}}$	=	=	=	=	=	=	1,00

Une corrélation $r > 0,5$ suggère une corrélation significative (marron).

z^*	class~ $\sim rk_1$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{max}}^{\text{total}}$	class~ $\sim k_1$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{total}}$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{early}}$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{median}}$	class~ $\sim \text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{late}}$
Toutes les tumeurs (n=28)							
Class ~ rk_1	0,00	0,32	1,12	1,24	1,41	1,29	1,18
Class ~ $\text{SUV}_{\text{max}}^{\text{total}}$	=	0,00	1,70	1,60	1,83	1,22	1,23
Class ~ k_1	=	=	0,00	0,10	0,10	0,19	0,19
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{total}}$	=	=	=	0,00	0,00	0,22	0,14
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{early}}$	=	=	=	=	0,00	0,16	0,12
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{median}}$	=	=	=	=	=	0,00	0,00
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{late}}$	=	=	=	=	=	=	0,00
Tumeurs primitives (n=18)							
Class ~ rk_1	0,00	0,47	1,46	1,39	1,43	1,40	1,16
Class ~ $\text{SUV}_{\text{max}}^{\text{total}}$	=	0,00	1,42	0,84	1,36	1,19	0,83
Class ~ k_1	=	=	0,00	0,06	0,12	0,12	0,25
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{total}}$	=	=	=	0,00	0,14	0,17	0,33
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{early}}$	=	=	=	=	0,00	0,00	0,18
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{median}}$	=	=	=	=	=	0,00	0,26
Class ~ $\text{SUV}_{\text{mean}}^{\text{late}}$	=	=	=	=	=	=	0,00

= : résultat identique au test symétrique.

* : cf. éq. 10.1 p.175 qui définit la différence (score z) entre deux aires (méthode de Hanley and McNeil (1982)).

Un score $z > 1,64$ suggèrerait une différence d'AUC significative à $p = 0,1$ (orange).

Quelque soit la tumeur, avec la méthode manuelle, l'indice rk_1 est le mieux classé par l'AUC. Il est suivi par l'indice SUV_{max}^{total} et k_1 . Les indices qui discriminent le moins bien les tumeurs de HG et BG sont $SUV_{mean}^{early, median, late, total}$. L'index SUV_{max}^{total} suggère une différence d'AUC significative ($p = 0,1$) avec l'index k_1 et l'index SUV_{mean}^{early} (tab.10.11-z).

En revanche, pour la méthode M , l'index k_1 tend à être plus discriminant avec $AUC = 0,92 \pm 0,05$ pour toutes les tumeurs et $AUC = 0,85 \pm 0,09$ pour les tumeurs primitives. La méthode M permet ainsi de s'affranchir du rapport avec le cervelet pour être plus discriminante que la méthode manuelle elle-même (avec rk_1 ou k_1).

L'utilisation de l'index k_1 et la méthode M peut être préconisée pour la discrimination des tumeurs HG vs BG lorsque l'imagerie TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa est seule accessible. Cette stratégie n'est pas orientée par les AUC puisqu'elles ont des différences non significatives (aucune différence de $z > 1,96$ à $p = 0,05$), mais elle est recommandée parce qu'elle est plus simple à mettre en œuvre (pas de VOI cervelet) et tend à être indépendante de l'utilisateur (valeur maximale d'un VOI). A noter cependant qu'elle est basée sur un échantillon de 28 patients seulement.

CONCLUSION DU CHAPITRE

Les résultats de cette étude montrent donc qu'une discrimination efficace est obtenue avec une acquisition statique de 40 minutes et la mesure automatique du SUV_{max}^{total} .

Les résultats suggèrent aussi que la discrimination est peut être légèrement meilleure, notamment pour les tumeurs primitives, en considérant une étude dynamique suivie d'une analyse compartimentale pour obtenir rk_1 avec une méthode de sélection manuelle ou k_1 avec la méthode M .

Ces résultats demandent cependant à être confirmés en considérant une plus large cohorte de patients.

Imagerie microvasculaire des tumeurs cérébrales

— Résultats, Validation —

11.1	INTRODUCTION	183
11.2	IMAGES DYNAMIQUES (IRMP)	183
11.2.1	Séquence dynamique sans injection (tirage à blanc)	183
11.2.2	Recalage spatio-temporel des images IRMP	184
11.2.2.1	Résultat du recalage du patient n°19	184
11.2.2.2	Résultat du recalage du patient n°8	185
11.3	RECHERCHE DE L'AIF (CBV ABSOLU)	186
11.4	IMAGES DE VOLUME SANGUIN CÉRÉBRAL	188
11.4.1	VOI tumoraux et référentiels (signaux correspondants)	188
11.4.2	VOI tumoraux et non recouvrement des IRM IV et IRMP	188
11.4.3	VOI tumoraux (difficulté de mise en œuvre)	190
11.4.4	Imagerie tumorale du CBV	191
11.4.5	CBV et caractérisation tumorale	191

11.1 INTRODUCTION

La détermination du volume sanguin cérébral à partir d'image d'IRM est complexe. L'opérateur doit posséder une connaissance technique suffisante du déroulement de chaque étape et examiner les résultats avec un questionnement permanent sur la méthodologie engagée.

Un piège est de présenter des résultats pour lesquels la courbe de perfusion n'est pas définie correctement, par exemple, provenant du plateau pré-bolus mal identifié. Cela peut être dû à une amplitude de signal insuffisante, à l'examen d'un patient ayant un mouvement cérébral trop important. De même, des conditions de calcul valables dans une zone précise ne sont pas forcément valables pour une autre localisation.

Des étapes de contrôles sont donc obligatoires avant d'obtenir un résultat fiable.

Ce chapitre d'IRMp expose des quelques pièges inhérents à la technique, les résultats obtenus et met en évidence les informations accessibles en relation avec le *CBV* par cette modalité.

Nous vérifions, d'abord, la stabilité du signal IRMp et les mouvements du patient par le contrôle du recalage spatio-temporel. Nous calculons ensuite la perfusion pour en extraire en premier le *CBV*, puis le *rCBV*.

11.2 IMAGES DYNAMIQUES (IRMP)

Nous vérifions en premier la stabilisation temporelle du signal de la séquence dynamique pondérée en T2* utilisée pour l'étude de la perfusion. A cette fin, une séquence de contrôle sans injection (tirage à blanc) est réalisée.

11.2.1 Séquence dynamique sans injection (tirage à blanc)

La séquence de contrôle dite de "tirage à blanc" est effectuée dans des conditions identiques aux séquences de perfusion. L'analyse de son signal permet de définir une zone de départ temporelle à prendre en compte pour les futures acquisitions.

En effet la stabilité de la mesure intervient seulement à partir de la 10^e seconde (fig. 11.1) avant laquelle la variation du signal est >~5% du signal moyen. Ces 10 secondes sont incompressibles et doivent être ajoutées dans le décompte du temps avant injection afin d'obtenir un plateau de signal de départ suffisant pour les calculs de la perfusion.

La deuxième vérification possible sur cette séquence concerne la fiabilité temporelle du signal. L'analyse porte sur l'ensemble de la durée d'acquisition (dans notre étude : 120 sec). En cherchant les zones du parenchyme pour lesquelles la variation temporelle du signal est la plus grande.

Nous trouvons une variation maximale de signal inférieure à 5% du signal moyen du VOI (fig. 11.2). Ce contrôle suggère un signal de qualité suffisante sur l'IRM 3T, pour l'étude de la perfusion et de la perméabilité.

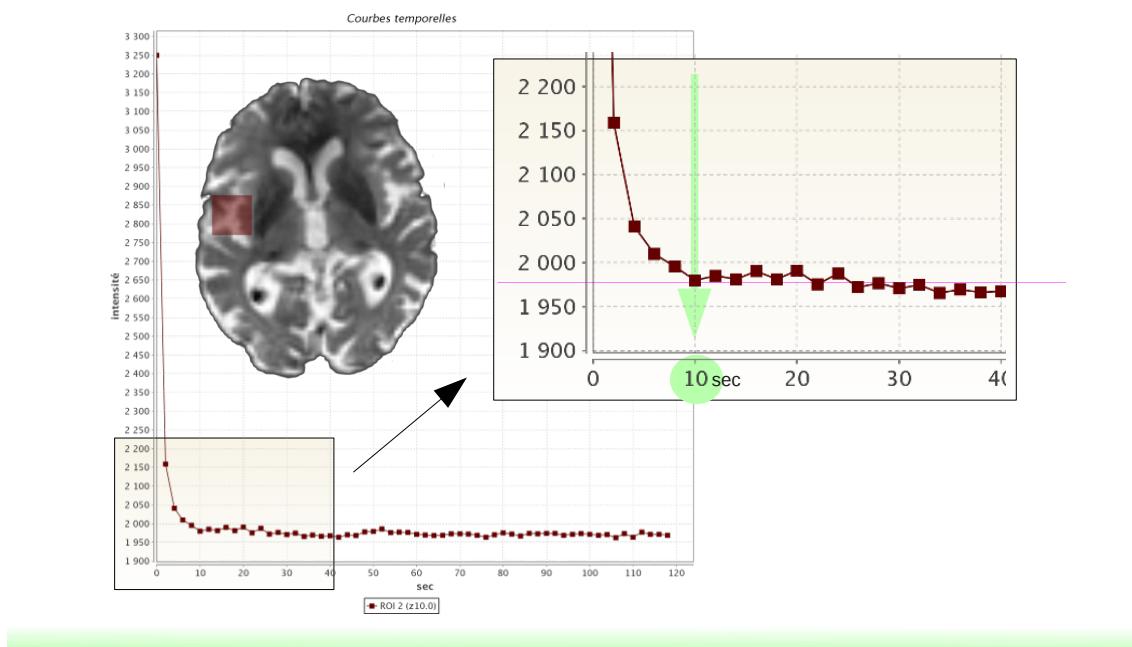


FIG. 11.1 – Tirage à blanc en EPI à pondération T2* sur une IRM 3T. Noter la chute du signal rapide sur les 1^{er} points correspondant à l'entrée en état d'équilibre du moment magnétique (particulièrement marqué en EPI). Le signal est stable après les 10 premières secondes (patient n°19).

11.2.2 Recalage spatio-temporel des images IRMp

Dans ce type d'examen la séquence d'acquisition nécessite un recalage spatio-temporel. Notre étude inclut des séquences correspondant à deux durées d'acquisition : la première durée est de 60 secondes (ancien protocole) et la deuxième de 120 secondes (nouveau protocole permettant la recherche de la perméabilité).

Nous présentons ici deux exemples caractéristiques de 60 secondes d'acquisition (patient n°8) et 120 secondes d'acquisition (patient n°19).

Chaque exemple comprend quatre graphiques. Les deux premiers graphiques correspondent aux translations (avant et après recalage), les deux graphiques suivants présentent les rotations (avant et après recalage). Les échelles des graphiques sont identiques pour apprécier la variabilité du recalage. Elles sont définies par les valeurs minimales et maximales du mouvement initial en supposant que celles du recalage seront plus réduites. Ces graphiques sont générés automatiquement pour chaque patient. Nous observons parfois un phénomène d'inversion d'axe (dû au recalage) qui fait "sortir" les valeurs de l'échelle fixée de départ.

11.2.2.1 Résultat du recalage du patient n°19

Le recalage avec le logiciel AIR du patient n°19 montre une translation initiale et maximale de valeur absolue 2 mm (fig. 11.3-C), ce qui pour un patient angoissé par son passage dans l'IRM est relativement faible. La ligne de base de départ correspond au plateau de signal avant injection de produit de contraste. A partir de l'injection nous observons une légère translation progressive jusqu'à la fin de l'acquisition. L'injection peut être une gène supplémentaire pour le patient qui bouge alors légèrement.

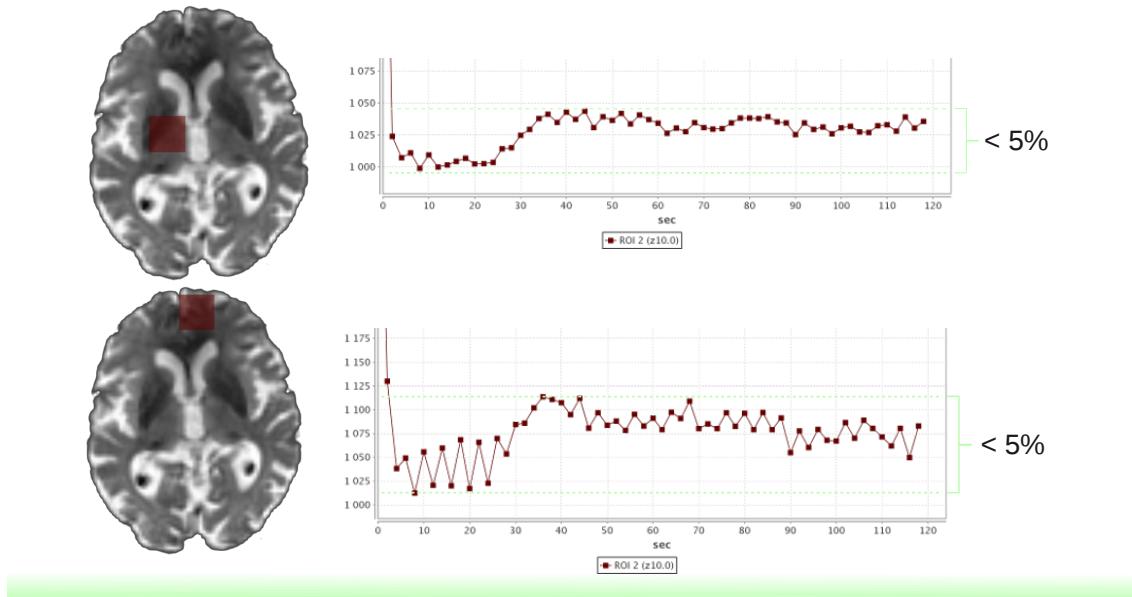


FIG. 11.2 – Variation à blanc du signal EPI en pondération T2*. La variation reste en dessous de 5% du signal moyen du VOI (patient n°19).

Les résultats de la translation après le recalage illustrent l'efficacité du recalage (cf. technique du recalage, paragraphe 7.1.4, p. 116) puisque la principale translation (fig. 11.3-D) et la principale angulation (fig. 11.3-B) sont correctement estimées.

Les images du patient n°19 présentent une rotation initiale maximale en valeur absolue de 0,7° (fig. 11.3-A). Nous considérons comme déjà très performant d'obtenir moins de 1° d'écart tout au long d'un examen. Les résultats de la rotation affichent une amplitude absolue réduite à un angle inférieur à 0,2° après le recalage (fig. 11.3-B).

11.2.2.2 Résultat du recalage du patient n°8

Le recalage avec le logiciel AIR du patient n°8 (fig. 11.4) n'apparaît pas bénéfique. La transformation possède des amplitudes absolues minimes en translation inférieures à 0,5 mm sur toute la durée de l'acquisition (fig. 11.4-C). Le résultat du recalage sur la translation reste graphiquement bruité, mais néanmoins de faible amplitude puisque l'échelle est d'intervalle 1/4 de millimètre (fig. 11.4-D).

Ce recalage montre des variations d'amplitudes similaires au recalage précédent (patient n°19). Nous estimons l'erreur absolue maximale de la rotation inférieure à 0,2° mais plus perturbée que l'initiale (fig. 11.4-A). Les effets restent minimes sur le traitement des IRMp.

Bien qu'existante, la fluctuation des valeurs de rotation et de translation pendant le passage du bolus (fig. 11.5) doit être relativisée. Elle est de moyenne absolue inférieure à 0,5 mm en translation et inférieure à 0,25° en rotation. La ligne de base est à nouveau repérable après la 35^e seconde d'acquisition. Le recalage est effectué par comparaison à l'image de référence A de départ, exempte d'hyposignal puisque sélectionnée dans le plateau pré-bolus. L'hyposignal provoqué par le passage du bolus gène le recalage basé sur des différences d'intensités et montre une perturbation localisée dans notre exemple inférieur à 1 mm.

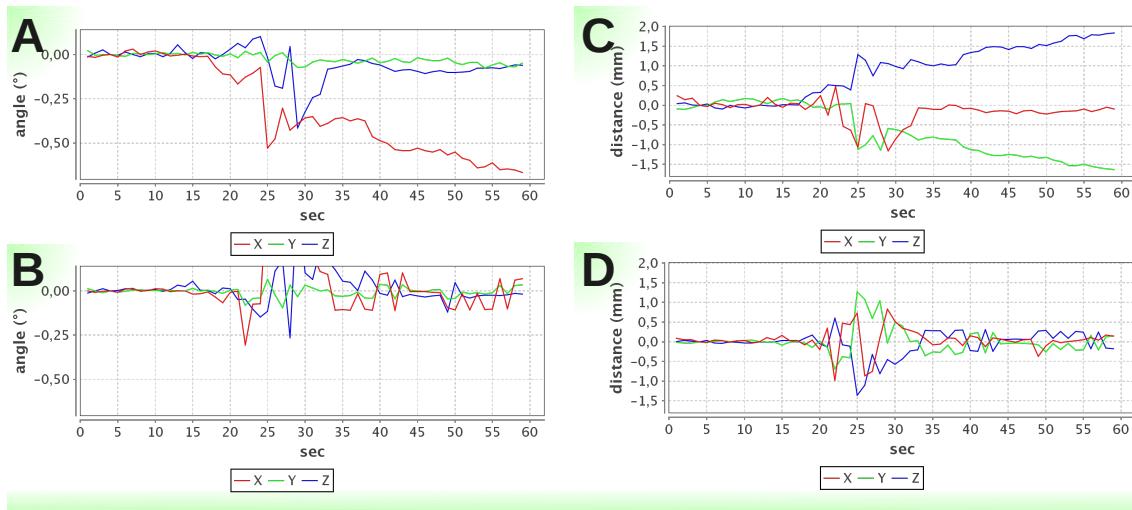


FIG. 11.3 – Recalage (patient n°19). **A** — Rotation avant recalage. **B** — Rotation après recalage. **C** — Translation avant recalage. **D** — Translation après recalage.

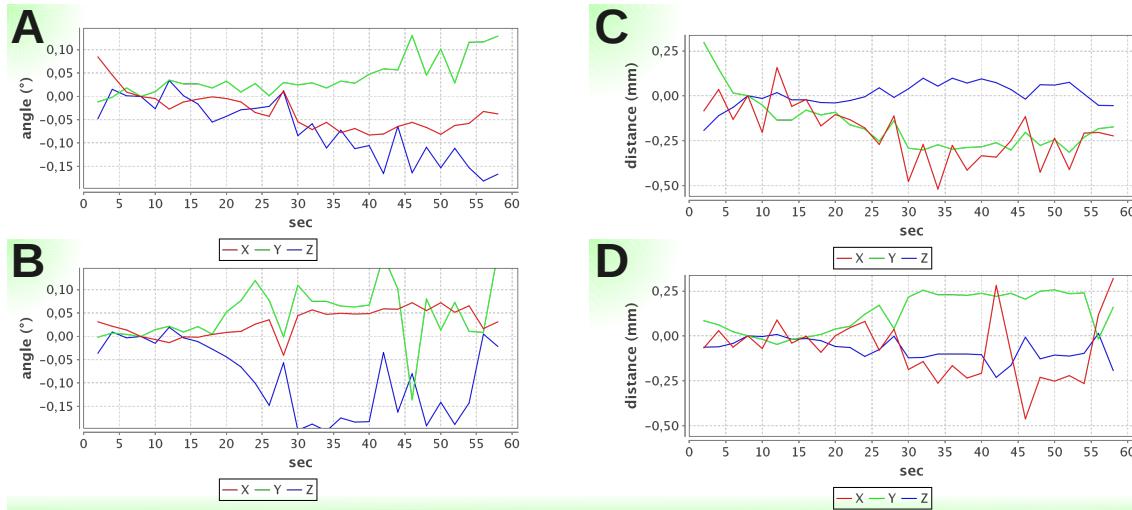


FIG. 11.4 – Recalage (patient n°8). **A** — Rotation avant recalage. **B** — Rotation après recalage. **C** — Translation avant recalage. **D** — Translation après recalage.

En résumé, pour l'ensemble de cette étude, nous n'avons eu aucun problème technique de recalage temporel des images d'IRMP.

11.3 RECHERCHE DE L'AIF (CBV ABSOLU)

Nous avons utilisé le logiciel DPTOOL (Ducréux and Dhermain 2008) afin d'obtenir un volume sanguin cérébral absolu ($aCBV_{mean}$) avec une recherche automatisée de l'AIF (méthode locale) dans les images dynamiques de l'IRMP.

Des mesures sur 11 des tumeurs de l'étude ont été réalisées avec deux types d'analyses : $rCBV_{mean}$ et $aCBV_{mean}$ mais avec des VOI exactement identiques.

Avec les égalités suivantes :

$$rCBV_{mean} = \frac{CBV_{mean}^{tum}}{CBV_{mean}^{ref}}, \quad aCBV_{mean} = \frac{CBV_{mean}^{tum}}{CBV_{mean}^{AIF}}, \quad (11.1)$$

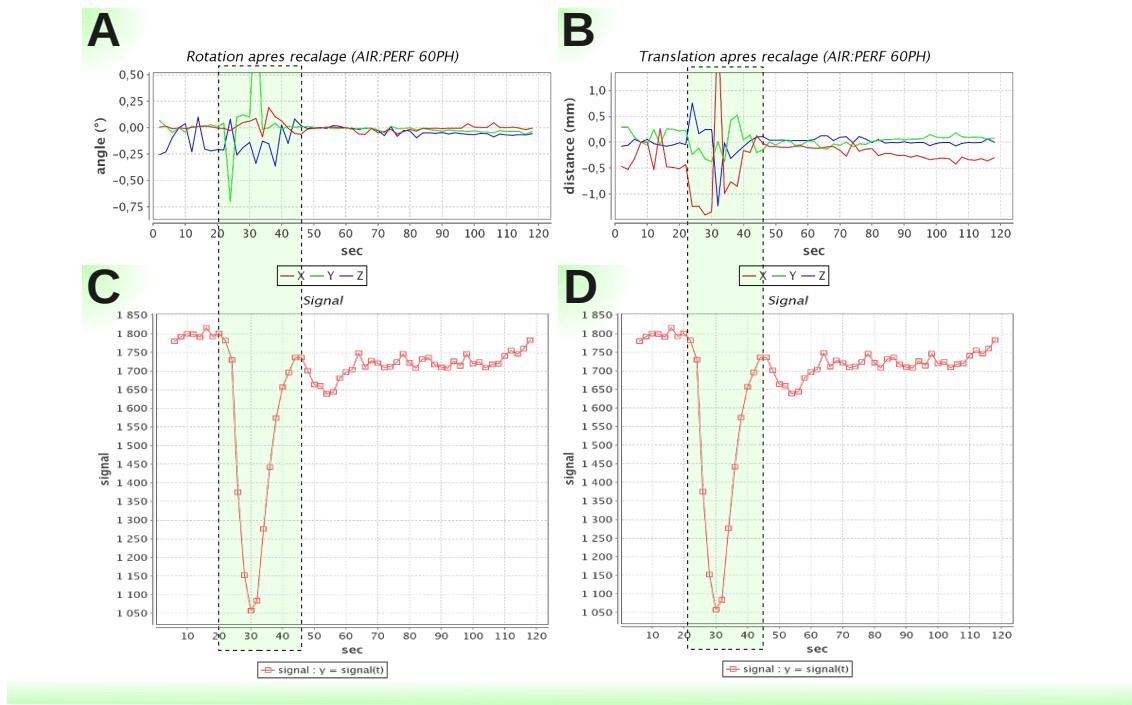


FIG. 11.5 – Effet du passage du bolus sur le recalage. La zone du bolus est représentée par deux rectangles pointillés. **A** — Effet du bolus sur la rotation. **B** — Effet du bolus sur la translation. **C,D** — Intensité du signal d'un VOI sur le parenchyme cérébral correspondant (courbes alignées sur celles du haut)

nous obtenons :

$$\frac{aCBV_{mean}}{rCBV_{mean}} = \frac{CBV_{mean}^{ref}}{CBV_{mean}^{AIF}} = aCBV_{mean}^{ref}. \quad (11.2)$$

Cette relation permet d'obtenir le volume sanguin cérébral sain absolu sans avoir à retravailler sur les images.

Les résultats de cet essai dans la substance blanche montrent $aCBV_{mean}^{ref} = 12,48 \pm 9,17 \text{ mL}/100\text{g}$ (tab.11.1). La littérature annonce des valeurs de 2 à 3 $\text{mL}/100\text{g}$ dans la substance blanche soit une moyenne de 2,5 $\text{mL}/100\text{g}$, cf. paragraphe *aCBV* sain, paragraphe 3.7.4, p.57. Nous avons alors avec notre procédé, un facteur moyen de rapport $12,48/2,5 \sim 5$ de la substance blanche (*ref*) non expliqué entre nos valeurs et celles de la littérature.

Ce facteur peut être la résultante d'une inexpérience de DPTOOL qui possède une interface difficile et des unités de champs de renseignements non définies. Des rencontres successives avec l'auteur ont permis de limiter ces incertitudes au maximum.

Nous avons cependant beaucoup d'autres hypothèses possibles, détaillées en 1^{re} partie (localisation de l'AIF : paragraphe 3.7.5.1 p.58, saturation du signal : paragraphe 3.7.5.4 p.61), pouvant expliquer ce facteur. Ajoutons à cette liste que la recherche manuelle de la localisation de l'AIF est rendue caduque par Bleeker et al. (2009) ou par les effets de volume partiel van Osch et al. (2001) (cf. paragraphe 3.7.5.3 p.59).

Devant la complexité, les doutes sur les valeurs retournées et la non robustesse de la localisation de l'AIF de ces techniques, nous choisissons de ne pas considérer le volume sanguin absolu et utiliserons le CBV relatif pour le reste de l'étude.

TAB. 11.1 – Rapport entre le CBV absolu et relatif*

Pat.	CBV_{mean}^{ref}	CBV_{mean}^{tum}	$rCBV_{mean}$	$aCBV_{mean}$	$\frac{aCBV_{mean}}{rCBV_{mean}}$
14	2,90	20,35	7,02	4,45	0,63
1	1,16	5,22	4,50	16,14	3,58
12	4,14	18,11	4,37	19,00	4,35
18	2,00	7,06	3,53	29,61	8,39
2	3,43	7,31	2,13	18,56	8,70
8	2,11	3,64	1,72	16,87	9,79
17	5,03	11,12	2,21	23,68	10,71
3	4,81	9,55	1,99	31,36	15,79
13	4,41	9,33	2,12	44,78	21,14
7	4,83	7,35	1,52	40,26	26,47
6	6,51	13,51	2,08	57,52	27,72
$\bar{x} \pm \sigma$		$3,76 \pm 1,59$	$10,23 \pm 5,22$	$3,02 \pm 1,69$	$27,48 \pm 15,24$
					$12,48 \pm 9,17$

* mesures (mL/100g) effectuées avec DPTOOL ;
tri effectué sur le rapport $aCBV_{mean}/rCBV_{mean}$.

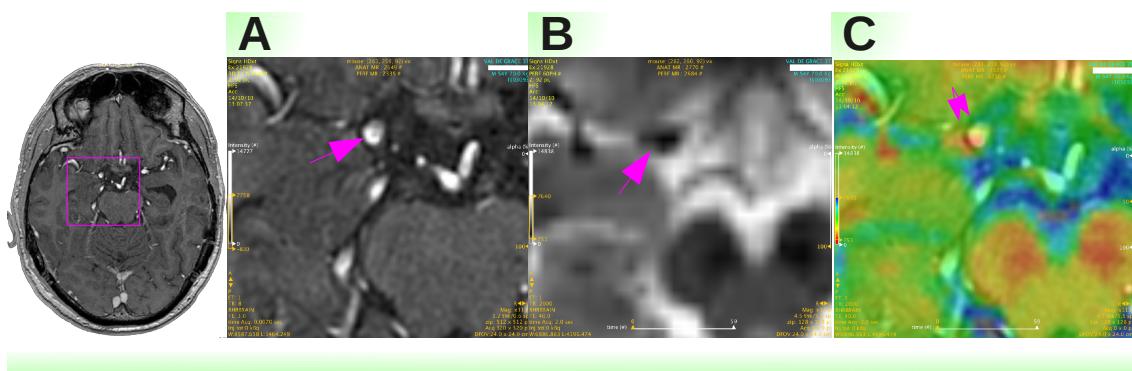


FIG. 11.6 – Mise en évidence de l’artère cérébrale moyenne droite (flèche) sur l’IRMp pour l’estimation de l’AIF. A — Coupe axiale 3D pT1. B — Coupe axiale pT2*. C — Superposition de la 3D pT1 et de la pT2* pour laquelle l’image est en couleur et en vidéo inverse par rapport à la figure B).

11.4 IMAGES DE VOLUME SANGUIN CÉRÉBRAL

11.4.1 VOI tumoraux et référentiels (signaux correspondants)

Nous présentons pour un patient, les signaux de référence et de tumeur. L’augmentation de CBV correspond au réseau sanguin tumoral développé par l’oligodendrogiome de grade III de l’OMS du patient n°6 (fig. 11.7). Le $rCBV$ correspond au volume sous la courbe tumorale (fig. 11.7-rouge) normalisé par celui de la substance blanche (réf, fig. 11.7-vert). La différence des valeurs des plateaux de la ligne de base (1 à 12 secondes) n’intervient donc pas dans les estimations du CBV (fig. 11.7-double flèches).

11.4.2 VOI tumoraux et non recouvrement des IRM IV et IRMp

Nous avons pu constater chez les patients présentant une tumeur de haut grade qu’il n’existe pas automatiquement de corrélation entre les VOI tracés avec la perfusion et ceux tracés sur l’IRM anatomique en pT1 après injection, utilisant le rehaussement comme critère de sélection de contour.

L’expérience nous montre que certaines lésions présentent une hyperperfusion liée à une néoangiogenèse dans le cadre de leur transformation en haut grade, sans présenter (encore) de rehaussement.

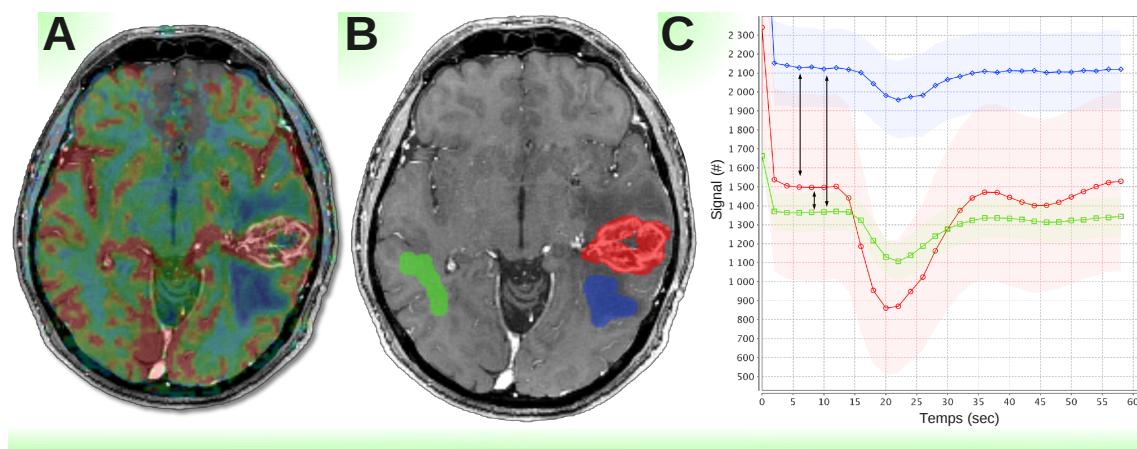


FIG. 11.7 – Signaux temporels (tumoral et référence) et VOI correspondants (Pat n°6, Oligodendrogiome de grade III de l'OMS). A — Imagerie CBV superposée sur la 3D pT1 IV. B — VOI tumoral (rouge) avec une zone en hypoperfusion (bleu) et VOI de référence de la substance blanche (vert). C — Signaux temporels du VOI tumoral (rouge), de la zone en hypoperfusion (bleu) et de la substance blanche (vert); les couleurs de fond des courbes correspondent à 1 SD.

Cela s'explique par la différence anatomique entre la néoangiogenèse et la rupture de la barrière hémato-encéphalique. La première traduisant une organisation de la tumeur avec une architecture tissulaire, nécessitant un apport en métabolites, en oxygène, permettant son expansion (formation de capillaires anormaux au sein de la tumeur). La seconde laissant échapper le produit de contraste en dehors des vaisseaux normaux lésés, amenant au rehaussement.

Il peut donc exister des zones de néoangiogenèse sans lésion de la barrière hémato-encéphalique.

L'étape suivante est la présence d'une néoangiogenèse avec une rupture de la barrière, et un rehaussement de contraste.

Mais nous avons constaté également des régions de rehaussement sans néoangiogenèse. Comment expliquer ce hiatus ? Nous n'avons pas trouvé de publications expliquant ce processus. S'agit-il d'une étape suivante ? Les néocapillaires peuvent-ils devenir non fonctionnels, perdent leur perméabilité et leur fonctionnalité, dans un lien à une nécrose tumorale ? Est-ce une rupture de la barrière hémato-encéphalique liée non pas à des transformations architecturales mais à des éléments au niveau cellulaire de la tumeur, ou métaboliques liés à des facteurs locaux de lyse ou de nécrose ? Pourtant ce contingent de la tumeur avec rehaussement (sans néoangiogenèse) correspond à une lésion de haut grade à fort potentiel malin, cette constatation est parfaitement mise en corrélation avec les données anatomo-pathologiques (Daumas-Duport et al. 1997a;b).

Pour les tumeurs de haut grade, les éléments sont les plus favorables. L'existence d'une néoangiogenèse nous donne accès à une part importante de la microvascularisation tumorale.

Toutes les fois où le volume d'intérêt en perfusion est inférieur à celui tracé sur le modèle du rehaussement, il semble difficile de ne pas tenir compte de ce dernier qui traduit une lésion de haut grade, contenant nécessairement une architecture avec microvascularisation (dont les analyses anatomo-pathologiques peuvent témoigner).

Nous avons donc pris la décision de faire un volume d'intérêt microvasculaire global en IRM incluant les données de la perfusion et de la séquence anatomique après injection (cf. Extraction *CBV* et *VOI*, paragraphe 7.3, p.124).

11.4.3 VOI tumoraux (difficulté de mise en œuvre)

De manière générale la difficulté de lecture du signal des images de *CBV* est présentée sous la forme d'une notation (tab. 11.2). Cette difficulté traduit d'une certaine manière la complexité que nous avons eu à tracer les *VOI* sur les images :

TAB. 11.2 – Notation qualitative de l'augmentation du *CBV* *

Tumeurs de haut grade			Tumeurs de bas grade		
pat.	<i>CBV</i>	remarques	pat.	<i>CBV</i>	remarques
1	+++++		16	-	avec œdème
2	+++++	avec œdème	17	-	artefacts opération
3	+++		18	-	
4	++		19	-	avec œdème
5	+++	artefacts (jugum sphénoïdal)	20	-	
6	++	avec œdème	21	-	
7	-	gène de la carotide interne	23	-	
8	+++		24	-	
9	-	avec œdème	25	-	
10	++	avec œdème	26	-	
11	-	avec œdème			
12	+	avec œdème			
13	+	avec œdème			
14	+++++	avec nécrose tumorale			
15	-	avec œdème			
22	++	gène du sinus			
28	Ø				
29	+				

* Appréciation notée au moyen de 3 symboles.

symbole + : augmentation du *CBV* limite plus ou moins décelable visuellement (de + à +++++)

symbole - : augmentation du *CBV* non décelable visuellement

symbole Ø : problème technique, pas de signal de perfusion.

5 "+" : résultats sans équivoques possibles, pour lesquels l'augmentation de volume sanguin cérébral est évidente et ce, sans apport d'images additionnelles.

3 ou 4 "+" : augmentation nette du *CBV* cependant de moindre amplitude que celles de la notation 5 "+".

2 "+" : augmentation visible sans demande d'images additionnelles.

1 "+" : Le 1 "+" demande un traitement plus approfondi. Nous recherchons l'augmentation de volume sanguin cérébral avec l'aide supplémentaire d'images injectées disponibles pour vérifier la proximité de la réponse de la circulation normale.

1 "-" : aucune augmentation de volume sanguin cérébral. L'œdème aux bordures des tumeurs de bas grades est même souvent accompagné d'hypoperfusion.

Pour les 10 tumeurs de BG, aucune augmentation du *CBV* n'a été constatée. Pour les 18 tumeurs de HG, 6 présentent une augmentation nette du *CBV* (>3+), 7 présentent une légère augmentation (>1+) et 4 n'ont aucun rehaussement.

Ces résultats qualitatifs traduisent la difficulté du traitement de 6 tumeurs de haut grade ("+" et "++) (cf. fig. 11.9). Nous verrons par la suite les traitements utilisés pour ces cas.

11.4.4 Imagerie tumorale du CBV

Nous présentons des coupes (3D pT1 et CBV) de quelques patients ayant une tumeur de haut grade (fig. 11.8). Parmi elles, nous retrouvons les grades IV OMS dans les numéros 2, 5, 8, 14. Les autres sont de grades III OMS.

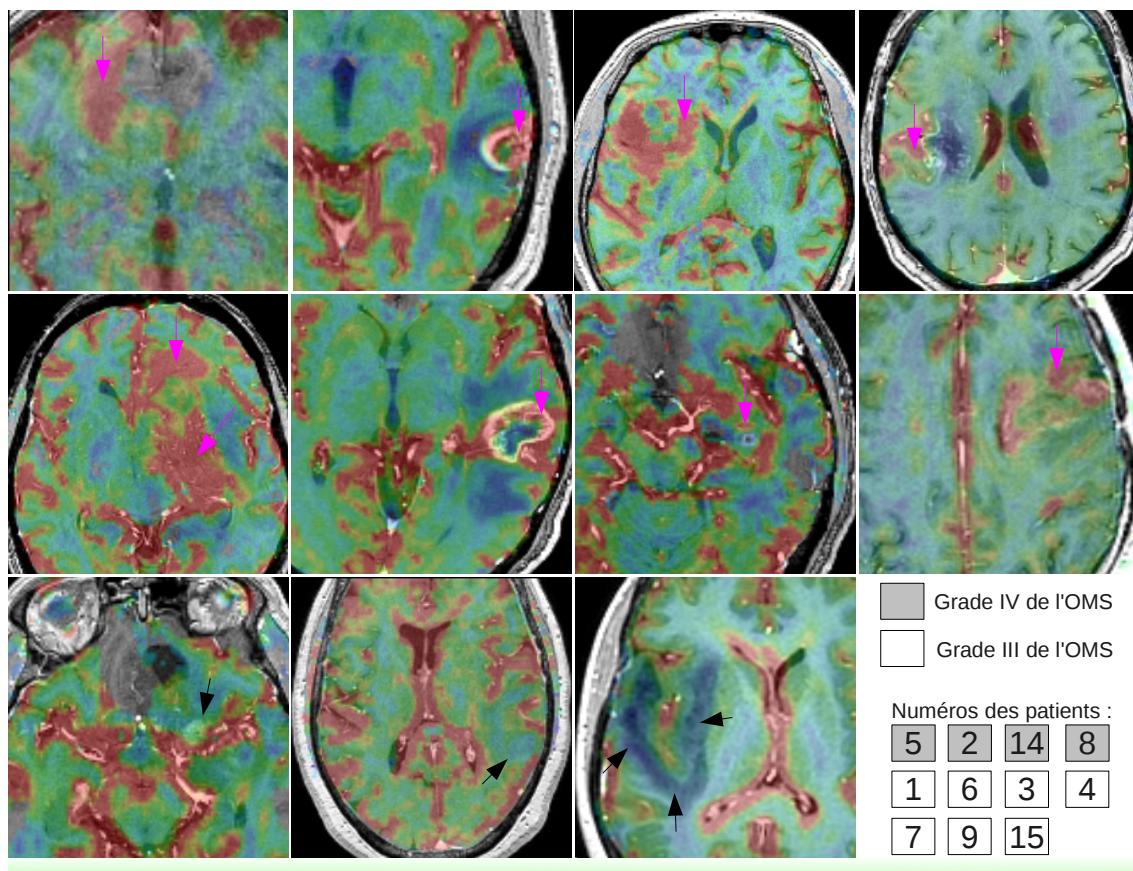


FIG. 11.8 – Sélection de coupes de 3D pT1 et CBV des tumeurs de haut grade de l'étude avec des zones en augmentation de CBV (flèches rouges) et en diminution de CBV (flèches noires). Rq : le patient n°14 a une 3D pT1 sans injection en référence, contrairement aux autres.

Nous présentons des coupes (3D pT1 et CBV) des patients ayant une tumeur de bas grade. Ces tumeurs sont toutes de grade II de l'OMS. (fig. 11.9). Elles présentent souvent une zone en hypoperfusion (patients n°16, 19, 20, 21) ou des artefacts opératoires (patient n°17). Comme évoqué précédemment, aucune ne montre d'augmentation du volume sanguin cérébral.

11.4.5 CBV et caractérisation tumorale

L'imagerie CBV dans notre étude (18 tumeurs de haut grade) n'a pas la même sensibilité que celle de la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa. Quatre tumeurs de haut grade ne présentent aucune augmentation du volume sanguin cérébral décelable avec l'IRM (notation “-” du tableau 11.2). Nous ne les excluons pas de l'étude sans biaiser les résultats. Nous leur donnons donc des valeurs “neutres” de rapport $rCBV_{mean}$ égales à 1. Les résultats des CBV_{mean}^{tum} et CBV_{mean}^{ref} sont présentés dans le tableau 11.3. La présentation générale des résultats est donnée dans le tableau 11.4, et la représentation graphique est affichée en figure 11.10.

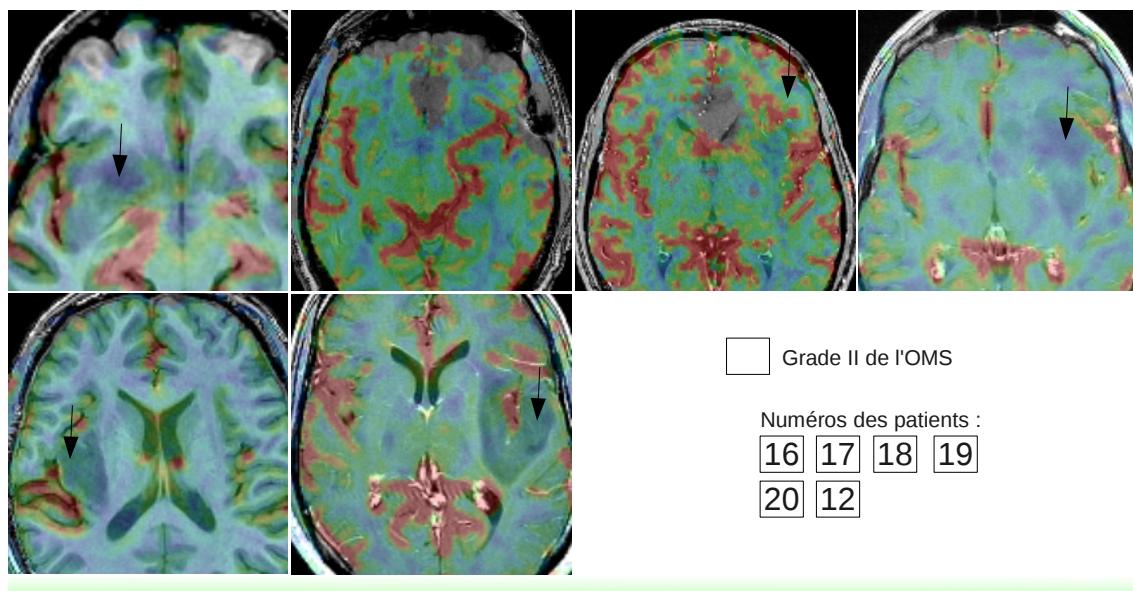


FIG. 11.9 – Sélection de coupes de 3D pT1 et CBV des tumeurs de bas grade de l'étude avec des zones (couleur bleue) en hypoperfusion (flèches), indépendante de la 3D pT1 de fond

Le patient n°28 est éliminé de l'étude en IRM pour des raisons techniques non expliquées : pas de signal de passage de bolus alors que les séries suivantes sont bien injectées. Nous ne le considérerons pas comme un faux positif.

TAB. 11.3 – Analyse individuelle (manual VOI)

Pat.*	Gr.	$CBV_{mean}^{tum} \pm SD$	$(min - max)_{mean}^{tum}$	$CBV_{mean}^{ref} \pm SD$	$(min - max)_{mean}^{ref}$	$rCBV_{mean}$	$rCBV_{max}$
Toutes les tumeurs, primitives et récidives (n=28 - 1)							
11	HG	faux négatif : n°1/4				1,00	1,00
5	HG	1,76±1,22	(0,00 - 14,12)	0,51±0,63	(0,00 - 4,68)	3,45	3,02
29	HG	5,08±2,04	(0,00 - 10,65)	0,86±0,94	(0,00 - 7,92)	5,90	1,34
6	HG	15,39±10,01	(0,00 - 58,40)	5,19±1,15	(1,26 - 19,79)	2,97	2,95
7	HG	faux négatif : n°2/4				1,00	1,00
8	HG	6,30±1,15	(1,85 - 8,20)	1,71±0,91	(0,00 - 7,16)	3,68	1,14
22	HG	14,54±5,19	(0,00 - 34,07)	2,78±0,95	(0,34 - 7,06)	5,23	4,83
13	HG	9,45±3,70	(2,59 - 21,20)	4,75±0,91	(0,00 - 11,34)	1,99	1,87
15	HG	faux négatif : n°3/4				1,00	1,00
9	HG	faux négatif : n°4/4				1,00	1,00
28	HG	problème technique, pas de signal de perfusion : n°1/1					
2	HG	15,73±7,91	(0,00 - 37,79)	2,66±0,82	(0,63 - 7,94)	5,92	4,76
14	HG	25,45±16,34	(0,00 - 103,15)	1,58±1,78	(0,00 - 12,38)	16,09	8,33
12	HG	13,57±4,02	(0,00 - 21,89)	1,84±0,74	(0,61 - 4,33)	7,37	5,05
4	HG	11,93±5,13	(0,00 - 40,67)	1,06±1,97	(0,00 - 13,47)	11,23	3,02
3	HG	16,17±4,75	(0,00 - 26,08)	4,51±1,87	(0,00 - 21,58)	3,59	1,21
10	HG	15,32±6,20	(0,00 - 45,90)	4,96±1,60	(2,09 - 11,81)	3,09	3,89
1	HG	6,00±4,89	(0,00 - 49,81)	1,47±1,20	(0,00 - 13,39)	4,09	3,72
23	BG	0,88±0,61	(0,00 - 4,89)	1,36±0,72	(0,00 - 5,95)	0,65	0,82
20	BG	3,79±2,47	(0,00 - 20,22)	4,66±3,02	(0,00 - 25,12)	0,81	0,80
17	BG	5,84±4,77	(0,00 - 37,15)	6,35±2,83	(0,00 - 27,44)	0,92	1,35
21	BG	6,92±4,72	(0,00 - 55,59)	4,64±2,13	(0,00 - 19,47)	1,49	2,85
18	BG	2,93±1,89	(0,00 - 13,18)	2,78±1,60	(0,00 - 11,51)	1,05	1,14
19	BG	10,03±9,89	(0,00 - 118,41)	8,82±9,89	(0,00 - 118,41)	1,14	1,00
16	BG	7,41±5,16	(0,00 - 77,46)	7,31±3,18	(0,00 - 32,91)	1,01	2,35
26	BG	1,16±1,01	(0,00 - 3,97)	1,22±0,57	(0,00 - 3,92)	0,95	1,01
25	BG	2,41±0,81	(0,81 - 4,39)	1,49±1,01	(0,21 - 9,19)	1,62	0,48
24	BG	3,18±2,73	(0,00 - 24,82)	3,17±0,93	(0,60 - 7,22)	1,00	3,44

* Le numéro de patient est en fonction de son intégration dans l'étude (indépendant du grade tumoral)

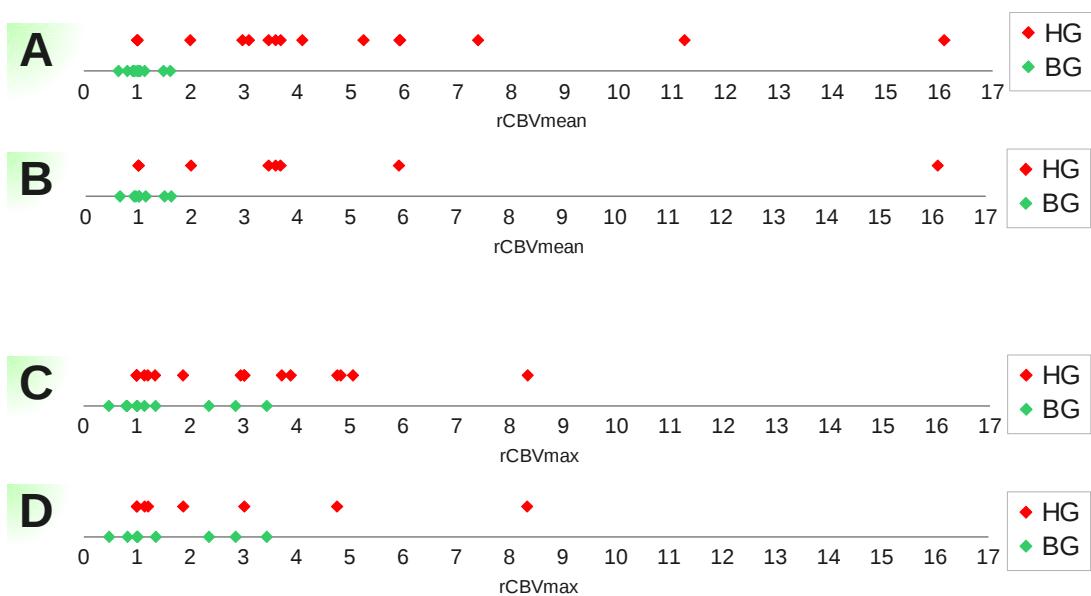


FIG. 11.10 – Distribution des $rCBV_{mean}$ et $rCBV_{max}$ en fonction des grades tumoraux. A,C — ensemble des tumeurs. B,D — tumeurs primitives.

L'échelle de valeurs de CBV tumoral pour les tumeurs de haut grade oscille de 1,7 à 25 mL/100g et de 0,9 à 10 mL/100g pour les tumeurs de bas grade. Ces valeurs sont relatives. Un exemple confirme cette notion : la valeur $CBV_{BG} > 100$ du patient n°19 et celle du patient n°5 de valeur $CBV_{HG} < 2$ sont inversées par rapport au grade tumoral de la tumeur (cf. tab. 11.3, patients n°5 et 19).

Nous définissons le $rCBV$ à partir des valeurs du $rCBV_{mean}$ (cf. Estimation de la perfusion tumorale, paragraphe 3.7.4, p.54).

Pour toutes les tumeurs (primitives et récidives), les $rCBV_{mean}$ indiquent ($\bar{x}_{HG} = 4,62 \pm 3,99$) pour les tumeurs de haut grade et ($\bar{x}_{BG} = 1,06 \pm 0,29$) pour les tumeurs de bas grade. Le test de Student corrobore la significativité de cette différence avec une valeur de $p = 0,010$ (tab. 11.4).

La discrimination se dégrade lorsque nous ne prenons que le groupe des récidives. Pour n=18-1 patients (primitives) nous avons ($NS, p = 0,087$) puis ($NS, p = 0,112$) pour n=10 patients (récidives) (tab. 11.4). Les tumeurs récidivantes de notre étude sont diagnostiquées depuis 246 semaines en moyenne et ont subi de la chirurgie et/ou de la chimiothérapie ou/et de la radiothérapie avec une modification inévitable du réseau sanguin tumoral. Nous devons donc prendre des précautions supplémentaires concernant l'analyse des résultats des récidives.

De plus, l'évolution des tumeurs de bas grade vers le grade III entraîne souvent une néoangiogenèse qui pourrait débuter à partir des vaisseaux sains. Il existe alors un stade intermédiaire pour lequel la détection de la malignité des vaisseaux proches de la tumeur est compliquée en IRM de perfusion. Le $rCBV_{max}$ est estimé parmi les voxels du volume de sélection manuelle de la tumeur. Encore faut-il que celui-ci soit exempt de vaisseaux sains.

TAB. 11.4 – Analyse générale $rCBV_{max}$ et $rCBV_{mean}$ (VOI manuels)

	$rCBV_{mean}$	$rCBV_{max}$
Toutes les tumeurs, primitives et récidives (n=28 - 1)		
$\bar{x}_{HG} \pm SD$	4,62±3,99	2,89±2,04
$\bar{x}_{HG} : (min - max)$	(1,00 - 16,09)	(1,00 - 8,33)
$\bar{x}_{BG} \pm SD$	1,06±0,29	1,53±1,00
$\bar{x}_{BG} : (min - max)$	(0,65 - 1,62)	(0,48 - 3,44)
valeur de p [†]	0,010	0,061
AUC±SE(AUC)	0,88±0,06	0,74±0,10
Tumeurs primitives (n=18 - 1)		
$\bar{x}_{HG} \pm SD$	4,19±4,76	2,59±2,50
$\bar{x}_{BG} : (min - max)$	(1,00 - 16,09)	(1,00 - 8,33)
$\bar{x}_{BG} \pm SD$	1,10±0,32	1,66±1,08
$\bar{x}_{BG} : (min - max)$	(0,65 - 1,62)	(0,48 - 3,44)
valeur de p [†]	0,087	0,347
AUC±SE(AUC)	0,79±0,11	0,60±0,14
Tumeurs récidives (n=10)		
$\bar{x}_{HG} \pm SD$	5,11±3,16	3,22±1,47
$\bar{x}_{HG} : (min - max)$	(1,00 - 11,23)	(1,00 - 5,05)
$\bar{x}_{BG} \pm SD$	0,93±0,17	0,97±0,24
$\bar{x}_{BG} : (min - max)$	(0,81 - 1,05)	(0,80 - 1,14)
valeur de p [†]	0,112	0,073

[†] t-test bilatéral (Student) entre SUV_{HG} et SUV_{BG}

p ≤0,05 est considéré comme significatif (en vert), non significatif sinon (en rouge)

TAB. 11.5 – Score z des différences d’AUC des index de discrimination tumorale BG vs HG en IRM^p

z *	class~ $rCBV_{mean}^{total}$	class~ $rCBV_{max}^{total}$
Toutes les tumeurs (n = 28)		
Class ~ $rCBV_{mean}^{total}$	0,00	1,20
Class ~ $rCBV_{max}^{total}$	=	0,00
Tumeurs primitives (n = 18)		
Class ~ $rCBV_{mean}^{total}$	0,00	1,07
Class ~ $rCBV_{max}^{total}$	=	0,00

= : résultat identique au test symétrique.

* : cf. éq. 10.1 p.175 qui définit la différence (score z) entre deux aires

(méthode de Hanley and McNeil (1982)).

Un score |z| > 1,96 suggèrerait une différence d’AUC significative.

Le principe même de la recherche du $rCBV_{max}$ oblige dans la plupart des cas à cibler le vaisseau qui apporte le plus gros volume sanguin cérébral. La circulation saine déjà mature a donc toutes les chances de remporter cette compétition. Il s’agit de la plus importante faiblesse de l’imagerie de perfusion en IRM.

Cette limitation technique sur l’ensemble des tumeurs de l’étude se constate par des valeurs de discrimination non significatives du $rCBV_{max}$ (*NS, p > 0,06*) en comparaison de la moyenne du $rCBV_{mean}$ qui est significative (*S, p < 0,010*) (tab. 11.4).

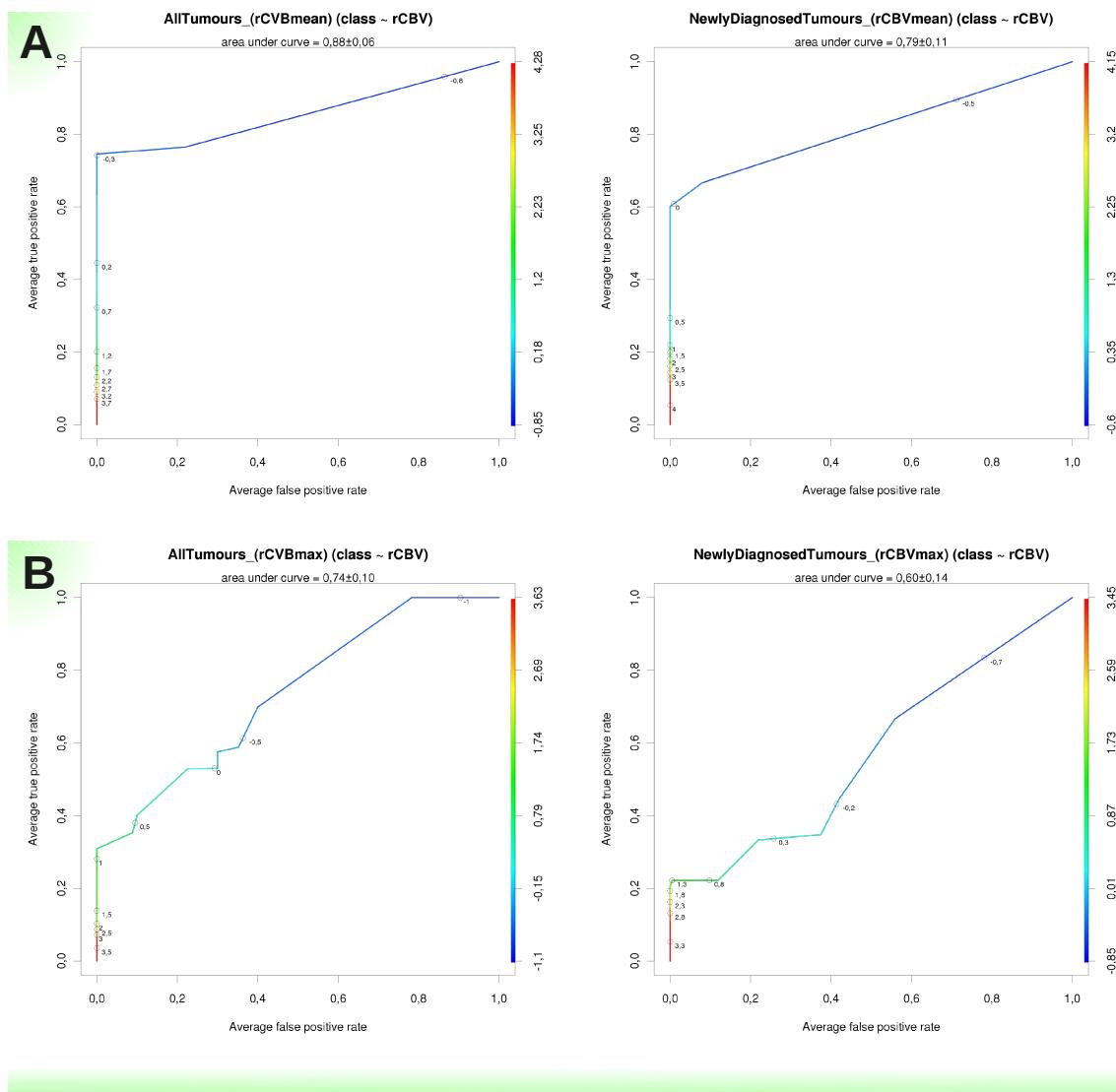


FIG. 11.11 – Courbes ROC associées aux $rCBV$ du groupe total (gauche) et du groupe des tumeurs primitives (droite). A — ROC du $rCBV_{mean}$. B — ROC du $rCBV_{max}$.

La figure 11.11 présente les courbes ROC des deux groupes (total et primitives) pour les méthodes ($rCBV_{mean}$: fig. 11.11–A et $rCBV_{max}$: fig. 11.11–B).

Pour le groupe total, la courbe ROC de $rCBV_{mean}$ ($AUC = 0,88 \pm 0,06$) est meilleure que celle de la courbe ROC de $rCBV_{max}$ ($AUC = 0,74 \pm 0,10$). La différence des AUC correspondantes n'est pas pour autant significative (NS, $z < 1,96$) (Hanley and McNeil 1982).

Pour le groupe des tumeurs primitives, la courbe ROC du $rCBV_{mean}$ ($AUC = 0,79 \pm 0,11$) est meilleure que celle de la courbe ROC de $rCBV_{max}$ ($AUC = 0,60 \pm 0,14$). La différence des AUC correspondantes n'est pas non plus significative (NS, $z < 1,96$) (Hanley and McNeil 1982).

Ces résultats confirment la supériorité du $rCBV_{mean}$ par rapport au $rCBV_{max}$.

12

Recalage d'images cérébrales multimodales

— Résultats, Validation —

12.1 RECALAGE SPATIAL MANUEL DU TEP/TDM, IRM	199
12.1.1 Méthode visuelle TDM/IRMa	199
12.2 RECALAGE SPATIAL AUTOMATIQUE DU TEP/TDM, IRM	201
12.2.1 Recalage automatique du TDM et de l'IRMa	201
12.2.2 Recalage automatique du TEP/TDM ^{18}F -Dopa et de l'IRM	203
12.2.3 Validation du recalage automatique du TEP/TDM et de l'IRM	204
12.2.3.1 Boucle en conditions normales : essai 1	204
12.2.3.2 Boucle en conditions extrêmes : essai 2	205

12.1 RECALAGE SPATIAL MANUEL DU TEP/TDM, IRM

Nous avons testé dans cette étude deux manières de recaler les images. L'une est une méthode manuelle qui fait entièrement confiance à la précision de l'œil (méthode visuelle), l'autre est entièrement automatique.

12.1.1 Méthode visuelle TDM/IRMa

Nous avons utilisé la méthode visuelle par transparence de calque pour l'ensemble de l'étude dans un premier temps (cf. 4.5.1 page 72). Les résultats de cette méthode sont présentés sous l'intitulé "Visuel (manuel)" du tableau 12.1.

TAB. 12.1 – Rotation^{*} des images de TEP/TDM ¹⁸F-Dopa sur des images IRMa avec une méthode automatique et visuelle

pat	Automatique [†]			Visuel (manuel) [‡]			Diff. [§]		
	θ (R_z)	β (R_y)	α (R_x)	θ (R_z)	β (R_y)	α (R_x)	θ (R_z)	β (R_y)	α (R_x)
1	-3,57	1,50	1,00	-3,01	0,00	0,00	0,56	-1,50	-1,00
2	1,85	-5,48	4,51	0,49	-2,15	6,32	-1,36	3,34	1,81
3	-2,13	6,88	-11,55	-1,71	7,77	-12,19	0,42	0,90	-0,64
4	-1,82	-1,69	9,54	-2,89	-0,63	10,24	-1,08	1,07	0,70
5	-5,93	-1,64	-13,99	-7,59	0,16	-12,35	-1,66	1,80	1,64
6	-2,27	3,59	0,49	0,00	3,38	1,59	2,27	-0,20	1,09
7	-4,08	-0,86	11,26	-3,67	-0,55	12,52	0,41	0,31	1,26
8	0,10	-0,13	-0,85	-7,23	3,00	0,00	-7,33	3,14	0,85
9	-9,59	2,25	1,78	-9,52	2,09	5,30	0,07	-0,16	3,53
10	-8,34	-0,20	-9,97	-6,16	0,00	-4,81	2,18	0,20	5,16
11	3,06	0,55	-0,90	-6,86	-4,00	-6,54	-9,91	-4,55	-5,65
12	0,78	4,50	-5,96	2,65	3,73	-2,80	1,87	-0,77	3,15
13	-2,53	-1,90	-10,48	-3,22	-2,18	-11,13	-0,70	-0,28	-0,64
14	-4,98	-0,05	-1,29	3,89	-1,88	0,00	8,87	-1,83	1,29
15	4,07	-3,69	23,24	2,35	0,00	23,09	-1,72	3,69	-0,15
16	-7,59	6,72	5,37	-7,40	6,62	6,36	0,19	-0,10	0,99
17	1,47	1,89	-5,93	0,00	0,00	-4,96	-1,47	-1,89	0,97
18	1,81	-3,75	-4,42	1,47	-2,08	-1,30	-0,34	1,67	3,12
19	-1,62	3,77	9,88	-3,26	1,79	14,36	-1,65	-1,98	4,48
20	-6,04	1,96	5,97	-5,00	1,94	4,33	1,04	-0,02	-1,64
21	-0,50	-0,09	15,29	-3,88	1,90	3,77	-3,37	1,99	-11,52
\bar{x}	-2,88	0,90	1,51	-2,28	0,67	1,10	-0,61	0,23	0,42
σ	3,81	2,92	9,01	3,83	3,26	9,45	3,63	2,00	3,59

* Toutes les valeurs d'angles sont affichées en degré autour de l'axe de rotation $R(...)$.

L'angle θ autour de l'axe Z, β autour de l'axe Y et α autour de l'axe X.

† Méthode de recalage automatique (cf. 8.1 page 131).

‡ Méthode de recalage visuelle (cf. 4.5.1 page 72).

§ Différence angulaire obtenue axe par axe entre le recalage manuel et automatique.

L'interprétation de ces valeurs se fait en fonction du référentiel choisi.

Nous n'avons pas gardé cette méthode pour le traitement final, mais les résultats restent présentés ici, parce qu'ils sont corrects et utilisables. Cette méthode permet de choisir les images TDM comme image flottante, plus facile à l'œil pour effectuer un recalage visuel avec l'IRMa. Le recalage est appelé "RecVisuTDM" par la suite.

Pour pouvoir argumenter la qualité des résultats du recalage visuel, il faut définir auparavant un résultat de recalage comme critère de référence. La 1^{re} colonne du tableau 12.1 "Automatique" est présentée en tant que recalage de référence dans cette étude car il est suffisamment exact, précis, et robuste (validation cf. 12.2.3 page 204).

Les différences angulaires observées sur les 3 axes X, Y, Z des méthodes automatiques et visuelles entre elles (3^e colonne du tableau) délivrent des informations importantes. Un positionnement identique de la tête du patient dans les scanners est plus facilement reproductible dans les axes Y avec $\pm 3^\circ$ (valeur exacte $3,26^\circ$) de différence et Z avec $\pm 4^\circ$ (valeur exacte $3,83^\circ$) de différence. L'axe X (cf. figure 8.2, p.133) est le moins reproductible avec $\pm 9^\circ$ (valeur exacte $9,45^\circ$). Ces valeurs n'ont pas d'autre intérêt que la validation des grilles prédéfinies de configuration d'angles de la méthode automatique de $-30^\circ \leftrightarrow +30^\circ$ dans les 3 axes. Inversement cela donne $(30 \times 2) - 9 = 51$ de sécurité. La différence entre les deux méthodes de recalage est en moyenne inférieure à $0,7^\circ$.

Analysons maintenant les sous-colonnes θ, β , et α de la 3^e colonne "Différence". Elles représentent l'écart de la méthode visuelle par rapport à la méthode automatique. Nous pouvons définir les valeurs d'angles représentatives sur leurs axes respectifs :

$$|\bar{x}| \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,42 \\ 0,23 \\ 0,61 \end{pmatrix} \quad \sigma \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 3,59 \\ 2,00 \\ 3,63 \end{pmatrix} \quad (12.1)$$

Le recalage visuel a été fait par un même utilisateur dans des conditions similaires (même œil, même application, même temps d'exécution, ...). En considérant le recalage automatique parfait, le recalage visuel donne une erreur maximale de $3,6^\circ$ tous axes confondus.

Ces erreurs angulaires (σ de l'équation 12.1) peuvent être converties en écart millimétrique à la périphérie cérébrale. En prenant comme volume cérébral moyen les dimensions du standard MNI152 (Collins et al. 1994, Mazziotta et al. 1995) soit $(91 \times 109 \times 91)$ voxels de $(2 \times 2 \times 2)$ mm, nous obtenons une distance en périphérie d_{peri}^{COM} cérébrale par rapport au COM (/2) aux axes X, Y , et Z de :

$$d_{peri}^{COM} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 91 \\ 109 \\ 91 \end{pmatrix} vx \times \begin{pmatrix} 2 \\ 2 \\ 2 \end{pmatrix} mm / \begin{pmatrix} 2 \\ 2 \\ 2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 91 \\ 109 \\ 91 \end{pmatrix} mm \quad (12.2)$$

Ceci correspond à un écart en millimètre à la périphérie cérébrale (éq. 12.3) respectivement aux axes de :

$$|\bar{x}_{peri}| \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \sin \bar{x} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} \times d_{peri}^{COM} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,7 \\ 0,4 \\ 0,9 \end{pmatrix} mm \quad (12.3)$$

et un écart-type (éq. 12.4) de :

$$\sigma_{peri} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \sin \sigma \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} \times d_{peri}^{COM} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 5,7 \\ 3,8 \\ 5,8 \end{pmatrix} mm \quad (12.4)$$

Nous présentons le résultat final (réunion des éq. 12.3 et 12.4) avec une moyenne et un écart-type majorés à la périphérie cérébrale $(\bar{x} \pm \sigma)_{peri}$, (éq. 12.5) ainsi qu'avec une distance à mi-parcours cérébral $(\bar{x} \pm \sigma)_{peri/2}$, (éq. 12.6) dont le calcul est identique avec $(45 \times 54 \times 45)$ mm de dimension :

$$|(\bar{x} \pm \sigma)_{peri}| \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = 1 \pm 6 mm \quad (12.5)$$

$$|(\bar{x} \pm \sigma)_{peri/2}| \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = 0,5 \pm 3 \text{ mm} \quad (12.6)$$

En conclusion, le recalage visuel offre une alternative simple au recalage automatique avec une erreur en périphérie cérébrale de 1 ± 6 mm tous axes confondus. Cette méthode reste valable avec $0,5 \text{ mm} \pm 3 \text{ mm}$ d'erreur pour des localisations proches des noyaux gris centraux ou du striatum. Elle peut s'effectuer en 2 minutes après entraînement.

12.2 RECALAGE SPATIAL AUTOMATIQUE DU TEP/TDM, IRM

12.2.1 Recalage automatique du TDM et de l'IRMa

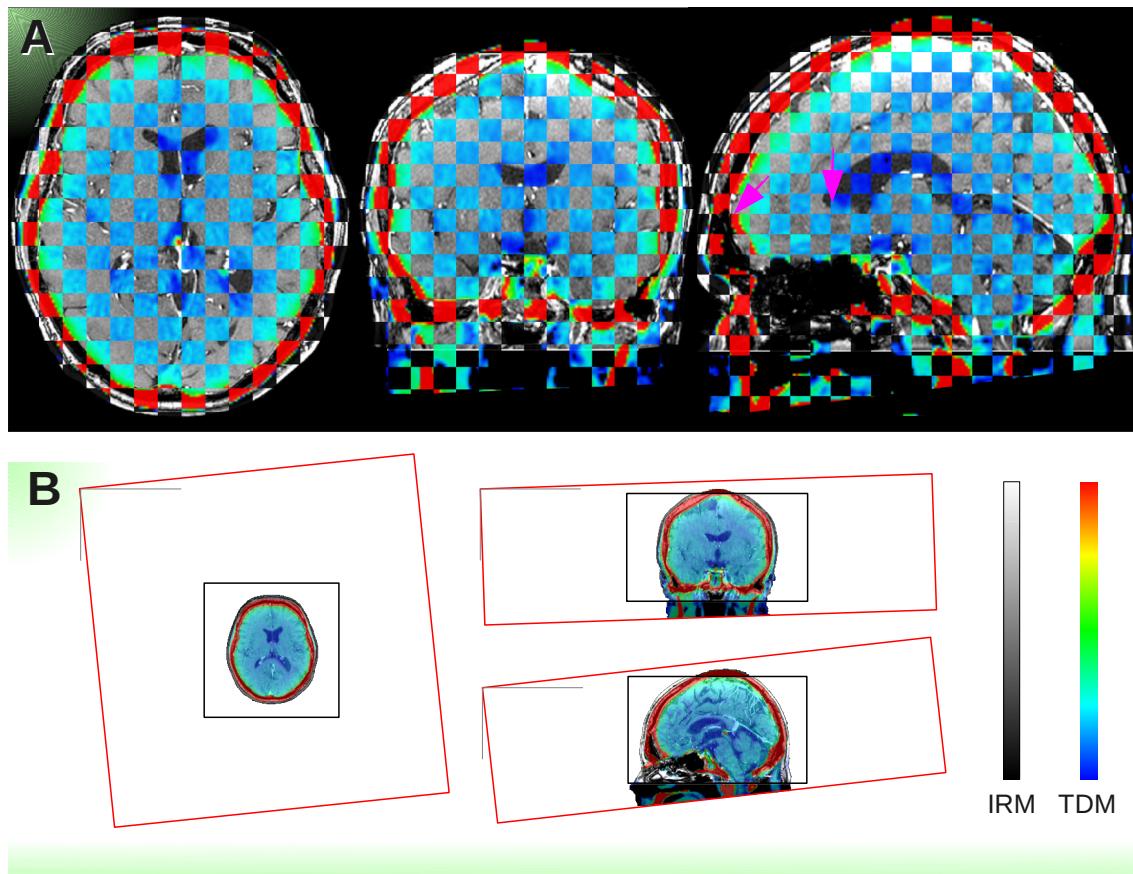


FIG. 12.1 – superposition après recalage automatique d'une image de TDM sur une image IRMa (patient n°11). A — agrandissement dans les 3 plans de l'espace (axiale, sagittale et coronale) des coupes médianes de tête. B — mêmes coupes que A avec une représentation entière des FOV TDM (cadres rouges) et IRMa (cadres blancs).

Le recalage automatique du TDM et de l'IRMa n'est pas adopté dans cette étude. Seul cet exemple (figure 12.1) est montré afin d'illustrer les erreurs liées à ce recalage. C'est le recalage TDM/IRMa le plus mauvais de notre étude.

Nous observons par la même occasion, le rapport du FOV de 60 cm du TDM (cadres rouges sur la figure, partie B) et celle de l'IRMa de 25 cm (cadres blancs).

La qualité visuelle d'un recalage est difficile à démontrer par un affichage papier. Pour mieux visualiser le défaut de ce recalage, nous utilisons un damier dont les cases "blanches" affichent l'IRMa et les cases "noires" la TDM. Généralement les images de ces deux modalités sont représentées en échelle de gris.

La région frontale du cortex cérébral de l'image de TDM n'est pas jointive avec celle de l'IRMa. Nous montrons ces décalages avec les flèches roses présentes sur la coupe sagittale (fig. 12.1).

Nous avons testé le recalage avec l'image flottante *B* de TDM et l'image de référence IRMa. Nous appelons par la suite ce recalage : "RecAutoTDM".

En effet, la suite logique après le RecVisuTDM était RecAutoTDM, i.e. automatique. Le résultat est présenté dans le tableau 12.2. Il est comparé avec le recalage automatique des images de TEP/TDM ^{18}F -Dopa (appelé par la suite "RecAutoDopa") sur l'IRMa pris comme recalage référence comme dans le paragraphe précédent.

TAB. 12.2 – Rotation des images de TEP/TDM ^{18}F -Dopa et de TDM sur des images IRMa avec une méthode automatique de recalage des 21 premiers patients^{*}

pat	Auto ^{18}F -Dopa [†]			Auto TDM [‡]			Diff. [§]		
	$\theta (R_z)$	$\beta (R_y)$	$\alpha (R_x)$	$\theta (R_z)$	$\beta (R_y)$	$\alpha (R_x)$	$\theta (R_z)$	$\beta (R_y)$	$\alpha (R_x)$
1	-3,57	1,50	1,00	-0,47	3,59	2,45	3,10	2,08	1,45
2	1,85	-5,48	4,51	-0,55	-5,42	6,32	-2,40	0,06	1,80
3	-2,13	6,88	-11,55	-1,32	6,29	-11,88	0,81	-0,59	-0,33
4	-1,82	-1,69	9,54	-0,11	0,13	11,86	1,71	1,82	2,31
5	-5,93	-1,64	-13,99	-5,68	-1,29	-17,86	0,25	0,35	-3,87
6	-2,27	3,59	0,49	-0,46	3,93	1,59	1,81	0,35	1,09
7	-4,08	-0,86	11,26	0,13	0,53	11,76	4,21	1,39	0,50
8	0,10	-0,13	-0,85	-6,24	3,92	0,77	-6,33	4,06	1,62
9	-9,59	2,25	1,78	-11,76	1,82	5,52	-2,17	-0,42	3,74
10	-8,34	-0,20	-9,97	-6,23	-0,75	-5,74	2,11	-0,55	4,23
11 ^{\$}	3,06	0,55	-0,90	-6,10	-2,12	-2,12	-9,16	-2,68	-1,23
12	0,78	4,50	-5,96	-0,72	3,88	-3,99	-1,50	-0,62	1,97
13	-2,53	-1,90	-10,48	-5,80	-1,53	-12,14	-3,27	0,37	-1,66
14	-4,98	-0,05	-1,29	-6,22	0,08	-0,17	-1,24	0,13	1,12
15	4,07	-3,69	23,24	6,89	-0,76	27,82	2,82	2,93	4,58
16	-7,59	6,72	5,37	-5,71	5,43	6,63	1,89	-1,29	1,26
17	1,47	1,89	-5,93	0,08	2,30	-7,72	-1,39	0,41	-1,80
18	1,81	-3,75	-4,42	1,81	-3,75	-4,43	0,00	0,00	0,00
19	-1,62	3,77	9,88	-5,79	2,48	11,49	-4,17	-1,29	1,60
20	-6,04	1,96	5,97	-5,25	4,08	4,60	0,78	2,12	-1,37
21	-0,50	-0,09	15,29	-0,89	-1,89	14,85	-0,39	-1,80	-0,44
\bar{x}	-2,88	0,90	1,51	2,88	1,00	1,89	-0,60	0,33	0,79
σ	3,81	2,92	9,01	4,08	3,13	10,52	3,25	1,62	2,10

* Toutes les valeurs d'angles sont affichées en degré autour de l'axe de rotation $R_{(...)}$.

L'angle θ autour de l'axe Z, β autour de l'axe Y et α autour de l'axe X.

[†] Méthode de recalage automatique des images TEP/TDM ^{18}F -Dopa sur des images d'IRMa (méthode de référence (couleur marron) du tableau)(cf. 8.1 page 131).

[‡] Méthode de recalage automatique des images TDM seules sur des images d'IRMa (méthode étudiée du tableau)(cf. 8.1 page 131).

[§] Différence angulaire obtenue axe par axe entre les rotations TDM/IRMa et les rotations [TEP/TDM ^{18}F -Dopa] / IRMa [§]. L'interprétation de ces valeurs se fait en fonction du recalage TEP/TDM ^{18}F -Dopa / IRMa [§] choisi comme référentiel par ce type de recalage multimodale.

^{\$} Seul patient dont les images sont affichées pour exemple.

Si nous regardons l'écart type de l'erreur des deux recalages RecAutoDopa et RecAutoTDM, nous constatons que le RecAutoTDM estime une amplitude de degré toujours plus élevée que celle obtenue avec RecAutoDopa :

$$\sigma_{RecAutoTDM} \begin{pmatrix} 10,52 \\ 3,13 \\ 4,08 \end{pmatrix} > \sigma_{RecAutoDopa} \begin{pmatrix} 9,01 \\ 2,92 \\ 3,81 \end{pmatrix} \quad (12.7)$$

Cela suggère une difficulté supplémentaire avec les images de TDM par rapport aux images de TEP/TDM ^{18}F -Dopa. Il est visuellement très difficile de mettre en évidence des erreurs de recalage de cet ordre. La figure du recalage TDM/IRMa 12.1 correspond au patient pour lequel l'erreur de recalage est la plus grande (ligne marron correspondant au patient n°11 sur le tableau 12.2). Deux échelles de couleur différentes ont été sélectionnées volontairement pour apprécier au mieux les différentes structures dans les deux modalités IRM et TDM. Une méthode statique de damier présentant pour chaque case noire une même modalité et inversement sur chaque case blanche l'autre modalité permet d'en comparer les bords. Par exemple, nous pouvons observer une différence de périphérie cérébrale sur l'image sagittale antérieur.

Ces amplitudes d'erreur RecAutoTDM se rapprochent plus de celles du RecVisuTDM. Nous aurons donc un avantage à prendre les images flottantes TEP/TDM ^{18}F -Dopa.

12.2.2 Recalage automatique du TEP/TDM ^{18}F -Dopa et de l'IRM

L'exemple présenté ci-dessous (figure 12.2) affiche les images après recalage l'une superposée sur l'autre. Il a été choisi parmi les 20 autres recalages car il fait partie de ceux pour lesquels les angulations calculées sont les plus fortes. L'IRMa en niveau de gris est positionnée en arrière plan. La TEP/TDM ^{18}F -Dopa en couleur est devant. Nous observons les bords du FOV de l'IRMa en noir. Ceux de la TEP/TDM ^{18}F -Dopa sont en rouges.

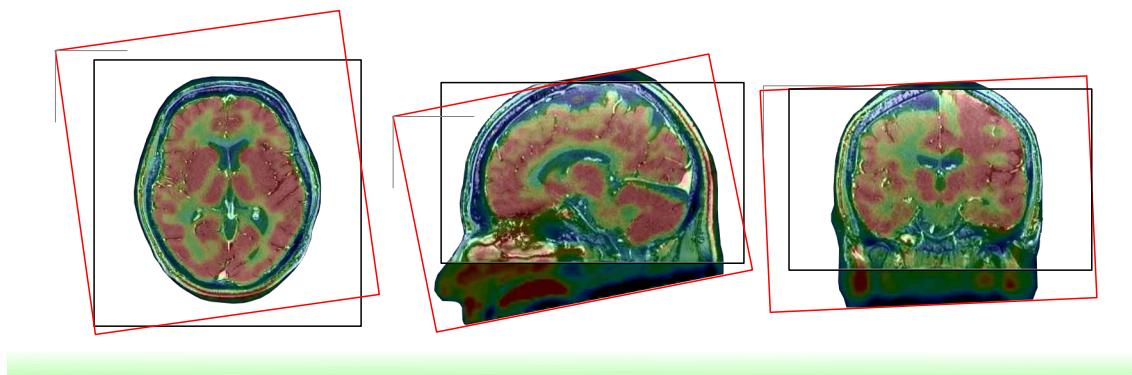


FIG. 12.2 – Recalage¹ du patient n°11. L'image en niveau de gris d'IRMa est en arrière plan, celle de TEP/TDM ^{18}F -Dopa en couleur au 1^{er} plan. Les cadres représentent les dimensions des FOV respectives. Nous observons la rotation des images de TEP/TDM ^{18}F -Dopa sur celles d'IRMa

¹Le fenêtrage de la TEP/TDM ^{18}F -Dopa est volontairement trop contrasté pour visualiser les bords du cortex.

12.2.3 Validation du recalage automatique du TEP/TDM et de l'IRM

12.2.3.1 Boucle en conditions normales : essai 1

Les résultats intermédiaires de la boucle de validation de l'essai 1 sont exposés sous forme de trois matrices de transformation rigide à 6 degrés de liberté, allant de l'image A vers B ($\tau_{A \rightarrow B}$) puis de l'image B vers C ($\tau_{B \rightarrow C}$) et enfin de l'image C vers A ($\tau_{C \rightarrow A}$). Les nombres sont affichés tronqués à 10^{-6} pour faciliter la lecture. Les angles $Rot_{i \rightarrow j}$ (α, β, θ), en degrés, sont extraits des matrices et donnés à titre indicatif pour chaque étape.

1^{re} étape → matrice de transformation de l'image A vers l'image B :

$$\tau_{A \rightarrow B} = \begin{pmatrix} 0,996783 & -0,022709 & 0,076861 & -11,784 \\ 0,021716 & 0,999670 & 0,013724 & 21,426 \\ -0,077148 & -0,012011 & 0,996947 & 34,957 \end{pmatrix}$$

Angles résultants sur les 3 axes : $Rot_{A \rightarrow B} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0,8 \\ 4,4 \\ 1,3 \end{pmatrix}$

2^e étape → matrice de transformation de l'image B vers l'image C :

$$\tau_{B \rightarrow C} = \begin{pmatrix} 0,995977 & 0,075882 & -0,047675 & 3,785 \\ -0,077009 & 0,996782 & -0,022272 & -13,628 \\ 0,045831 & 0,025854 & 0,998615 & -37,203 \end{pmatrix}$$

Angles résultants sur les 3 axes : $Rot_{B \rightarrow C} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1,3 \\ -2,7 \\ -4,4 \end{pmatrix}$

3^e étape → matrice de transformation de l'image C vers l'image A :

$$\tau_{C \rightarrow A} = \begin{pmatrix} 0,999815 & -0,000434 & -0,019208 & 1,164 \\ 0,000326 & 0,999984 & -0,005619 & -0,235 \\ 0,019210 & 0,005611 & 0,999800 & 3,099 \end{pmatrix}$$

Angles résultants sur les 3 axes : $Rot_{C \rightarrow A} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,3 \\ -1,1 \\ 0,0 \end{pmatrix}$

Le résultat de la multiplication matricielle des 3 transformations donne la transformation τ_{boucle} suivante :

$$\tau_{boucle} = \begin{pmatrix} 0,998449 & 0,054722 & 0,010254 & t_x \\ -0,054575 & 0,998410 & -0,014151 & t_y \\ -0,011012 & 0,013570 & 0,999847 & t_z \end{pmatrix}$$

Pour un recalage parfait, T_{boucle} serait égale à la matrice Identité (I). La différence par rapport à I donne :

$$\tau_{boucle} - I = \begin{pmatrix} 0,001551 & -0,054722 & -0,010254 & t'_x \\ 0,054575 & 0,001590 & 0,014151 & t'_y \\ 0,011012 & -0,013570 & 0,000153 & t'_z \end{pmatrix}$$

Soit une angulation restante $\tau_{d rot boucle}$ (en degré) de :

$$\tau_{d rot boucle} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,616693 \\ -0,587495 \\ 1,623495 \end{pmatrix}$$

En reprenant la distance périphérique cérébrale (éq. 12.2) avec $\tau_{d\ rot\ boucle}$, nous obtenons une erreur de distance en périphérie de :

$$\epsilon_{d\ rot\ boucle} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,98 \\ -1,12 \\ 2,58 \end{pmatrix} \text{ mm}$$

Nous pouvons attribuer la difficulté du recalage sur l'angle d'axe Z (étant supérieure à 1°) par la mauvaise résolution dans cet axe de l'image C. En effet, sa résolution est de 5,5 mm comparée à celle de l'image A de <0,6 mm et de l'image B de 2 mm.

12.2.3.2 Boucle en conditions extrêmes : essai 2

Les résultats intermédiaires de la boucle de validation de l'essai 2 sont exposés de la même manière que ceux de l'essai 1. Les angles (α, β, θ) sont toujours en degrés.

1^{re} étape → matrice de transformation de l'image A vers l'image B :

$$\tau_{A \rightarrow B} = \begin{pmatrix} 0,687 & -0,725 & 0,045 & 103,6 \\ 0,722 & 0,689 & 0,063 & -45,7 \\ -0,077 & -0,011 & 0,997 & 34,6 \end{pmatrix}$$

Angles résultants sur les 3 axes : $Rot_{A \rightarrow B} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -3,6 \\ 2,6 \\ 46,5 \end{pmatrix}$

2^e étape → matrice de transformation de l'image B vers l'image C :

$$\tau_{B \rightarrow C} = \begin{pmatrix} -0,034 & 0,997 & -0,063 & 2,2 \\ -0,999 & -0,033 & 0,010 & 224,8 \\ 0,007 & 0,064 & 0,998 & -37,6 \end{pmatrix}$$

Angles résultants sur les 3 axes : $Rot_{B \rightarrow C} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -3,6 \\ 2,6 \\ 46,5 \end{pmatrix}$

3^e étape → matrice de transformation de l'image C vers l'image A :

$$\tau_{C \rightarrow A} = \begin{pmatrix} 0,700 & -0,714 & -0,006 & 121,3 \\ 0,714 & 0,700 & -0,005 & -49,3 \\ 0,007 & -0,001 & 1,000 & 5,5 \end{pmatrix}$$

Angles résultants sur les 3 axes : $Rot_{C \rightarrow A} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,3 \\ -0,3 \\ 45,6 \end{pmatrix}$

$$\tau_{boucle} = \begin{pmatrix} 0,999918 & -0,002356 & -0,012566 & t_x \\ 0,002663 & 0,999697 & 0,024481 & t_y \\ 0,012505 & -0,024512 & 0,999621 & t_z \end{pmatrix}$$

$$\tau_{boucle} - I = \begin{pmatrix} 0,000082 & 0,002356 & 0,012566 & t'_x \\ -0,002664 & 0,000303 & -0,024481 & t'_y \\ -0,012505 & 0,024512 & 0,000379 & t'_z \end{pmatrix}$$

Soit une angulation restante $\tau_{d \text{ rot boucle}}$ (en degré) de :

$$\tau_{d \text{ rot boucle}} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \theta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0,886467 \\ -0,720016 \\ 1,986827 \end{pmatrix}$$

En reprenant la distance périphérique cérébrale (éq. 12.2) avec $\tau_{d \text{ rot boucle}}$, nous obtenons une erreur de distance en périphérie de :

$$e_{d \text{ rot boucle}} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1,41 \\ -1,37 \\ 3,15 \end{pmatrix} \text{ mm}$$

Comme dans l'essai 1 la faible résolution selon l'axe Z pourrait expliquer les résultats médiocres suivant cet axe.

L'essai 2 permet de démontrer la robustesse de ce recalage. Les positionnements de départ des images B et C sont considérés comme étant des initialisations à risque. Le résultat de cet essai est tout à fait cohérent avec celui effectué dans des conditions normales d'utilisations.

La robustesse des recalages a été confirmée par les résultats obtenus sur l'ensemble des patients de l'étude. En effet, aucun d'entre eux n'a indiqué un recalage inadéquat (cf. 12.2.2).

Nous pouvons conclure que ce recalage est très robuste et n'avons pas pu le mettre en défaut pour l'instant¹.

Rappelons, qu'une image est commune entre chaque transformation, les erreurs sont donc corrélées et donc sous-estimées. Il n'en reste pas moins valable, qu'à défaut de norme standard pour ce type de recalage multimodal, celui-ci est automatique, précis, robuste, et exact à < 1°. L'exactitude semble suffisante au vue de la résolution des images à mettre dans le même repère : TEP/TDM ¹⁸F-Dopa : (2 × 2 × 2) mm.

¹Nous utilisons ce recalage dans d'autres études et avons largement dépassé la soixantaine de recalages sans rencontrer de problèmes.

13

Étude jointe : microvasculaire et métabolique

— Résultats, Validation —

13.1	INTRODUCTION	209
13.2	EXEMPLE D'IMAGERIE MULTIMODALE	210
13.3	EXEMPLE COMPLET POUR UNE TUMEUR DE BAS GRADE	210
13.4	EXEMPLE COMPLET POUR UNE TUMEUR DE HAUT GRADE	212
13.5	VOI UNION	213
13.5.1	Différence entre le VOI de la TEP/TDM et l'IRMp	213
13.6	HISTOGRAMME DU VOI UNION	215
13.7	CLASSIFICATION DES MIXMODVOI	216
13.7.1	Méthode de classification : mixmod	216
13.8	VALIDATION DE LA CLASSIFICATION	218
13.8.1	Appréciation des neuroradiologues	218
13.8.2	Comparaison des mixmodVOI et manualVOI	219
13.8.3	Analyse individuelle TEP et IRM des mixmodVOI	222
13.8.4	Analyse combinée TEP et IRM des mixmodVOI	224
CONCLUSION		228

13.1 INTRODUCTION

Dans l'exploration du volume sanguin cérébral et l'hyperfixation de la ^{18}F -Dopa au sein des tumeurs gliales, nous avons constaté des différences entre les VOI tracés à partir de la TEP/TDM et ceux tracés à partir de l'IRMp. Globalement un volume supérieur dans l'hyperfixation de la ^{18}F -Dopa est observé par rapport à l'hyperperfusion sanguine. Nous constatons aussi que les deux VOI ne se recouvrent pas nécessairement.

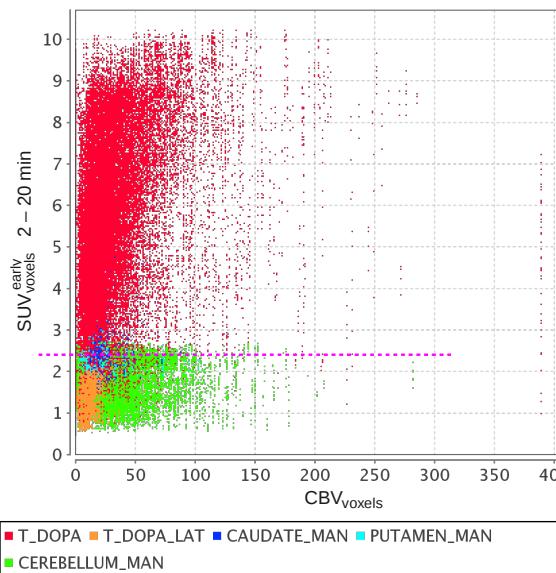


FIG. 13.1 – Couples de voxels [$\text{SUV}_{\text{voxels}}^{\text{early}}$, $\text{CBV}_{\text{voxels}}$] de l'intervalle 2 – 20 minutes de $\text{SUV}_{\text{voxels}}^{\text{early}}$ d'un oligodendrogiome grade III de l'OMS (patient n°1) avec l'affichage des couples de valeurs correspondant au VOI de la tumeur (rouge), du côté sain controlatéral (orange), du noyau caudé (bleu), du putamen (cyan) et du cervelet (vert) et de la discrimination visuelle possible des voxels (tumeur/sain) sur l'unité SUV (ligne pointillée magenta).

Par exemple, la figure 13.1 affiche le contenu des couples [$\text{CBV}_{\text{voxels}}$, $\text{SUV}_{\text{voxels}}^{\text{early}}$] de plusieurs tissus cérébraux (sain, putamen, noyau caudé, cervelet) et de la tumeur à l'intervalle 2 – 20 minutes de temps. En plus de la volumétrie (nombre de points par couleur), nous observons sur ce type de graphique une segmentation possible en valeur $\text{SUV}_{\text{voxels}}^{\text{early}}$ des tissus tumoraux et des tissus sains (droite pointillée). Dans ce cas précis, le VOI de la tumeur est basé sur l'image TEP seule ce qui introduit potentiellement un biais.

Nous remarquons une fixation normale de la ^{18}F -Dopa plus élevée dans le striatum (CAUDATE_MAN et PUTAMEN_MAN) que dans la substance blanche controlatérale à la tumeur (T_DOPA_LAT) (fig. 13.1).

D'un point de vue statistique, une analyse discriminante donne des coefficients pondérés en fonction des modalités. Cependant, ces coefficients dépendent des VOI considérés.

Notre objectif a donc été de créer un VOI commun par l'union des VOI issus des deux modalités TEP/TDM et IRM pour limiter des biais potentiellement introduits par le choix du VOI.

Dans ce chapitre, nous commençons par analyser les différences entre les VOI issus de la TEP/TDM et de l'IRM puis nous présentons les résultats de la validation par analyse discriminante linéaire (ADL) des données fusionnées.

13.2 EXEMPLE D'IMAGERIE MULTIMODALE

Nous présentons à titre de comparaison différentes pondérations d'IRM (fig. 13.2-A, B, C, D, E), des images paramétriques découlant des IRMp (fig. 13.2-F, G) et une image de ^{18}F -Dopa (fig. 13.2-H) d'un glioblastome grade IV de l'OMS du patient n°2.

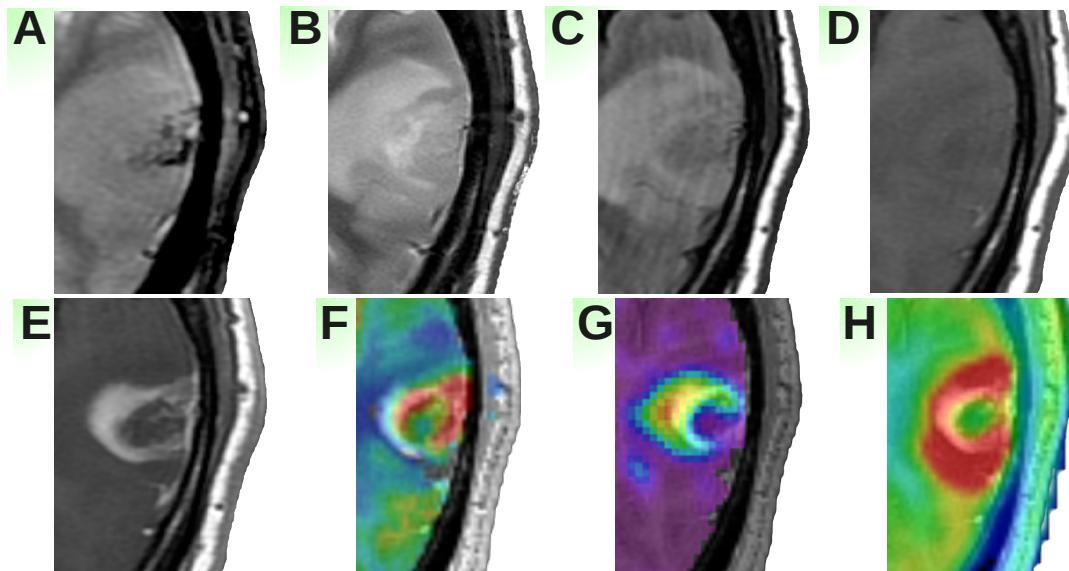


FIG. 13.2 – Coupes axiales médianes d'un glioblastome gr. IV (du patient n°2). **A** — rho pT2* (IRM). **B** — pT2 (IRM). **C** — FLAIR (IRM). **D** — pT1 (IRM). **E** — pT1 IV (IRM). **F** — rCBV (IRMp). **G** — % de fraction perméable (IRMp). **H** — ^{18}F -Dopa (TEP/TDM).

Nous observons le caractère agressif avec la présence d'une large nécrose centrale tumorale avec rehaussement de contraste annulaire et un œdème périphérique typiquement en doigt de gant (fig. 13.2-D,E). L'image de CBV (fig. 13.2-F) évoque un caractère de perfusion positive. La fuite de gadolinium est confirmée quantitativement par la fraction perméable (DPTOOL) (fig. 13.2-G). La fixation de la ^{18}F -Dopa (fig. 13.2-H) quand à elle donne un nouvel axe antéro-postérieur à la couronne de recherche tumorale.

Cette imagerie de rehaussement amène naturellement à son avantage l'existence de la classification (française) des gliomes de Saint-Anne ou classification de Daumas-Duport (cf. paragraphe 3.8).

13.3 EXEMPLE COMPLET POUR UNE TUMEUR DE BAS GRADE

Voici un exemple complet du déroulement des étapes et des différents VOIs correspondants (fig. 13.3). Cet exemple a été effectué sur la tumeur de bas grade (Oligodendro-gliome de grade II de l'OMS) du patient n°24 de notre étude.

La cartographie CBV est non contributive pour la sélection de la partie IRM. Elle est remplacé par l'image pT2 FLAIR. La ^{18}F -Dopa est toujours réactive même en bas grade, la sélection est possible directement sur l'image de 40 minutes.

Dans les tumeurs de bas grade, les classes de référence (magenta, img I) et des classes tumorales (blue et cyan, img I) sont plus souvent retrouvé mélangées dans la

définition de départ de la tumeur. L'élagage permet de supprimer le mauvais classement de voxels.

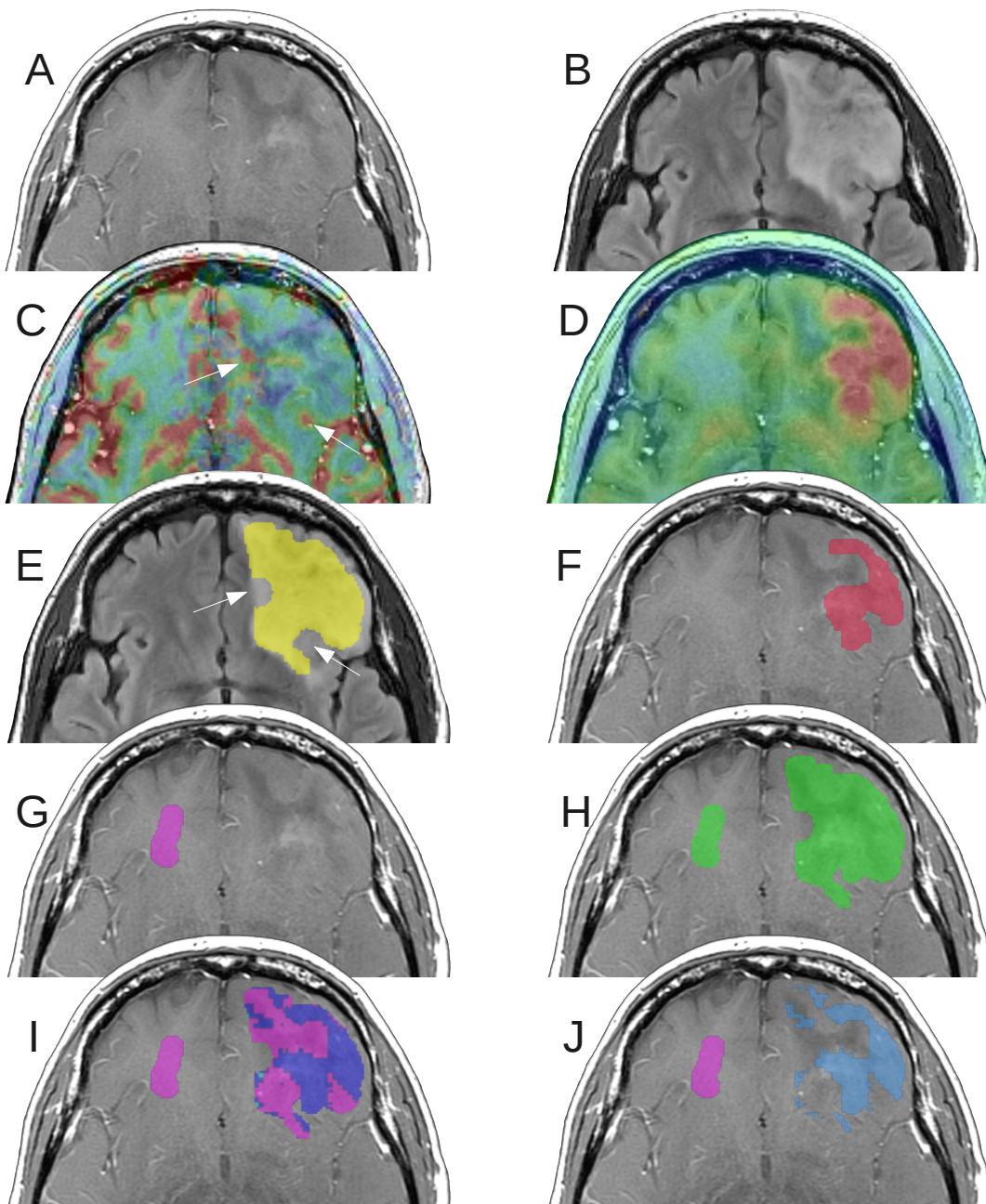


FIG. 13.3 – Exemple complet d'une tumeur de BG : Oligodendrogiome de grade II de l'OMS (patient n°24). Les flèches indiquent de la vascularisation mature et normale (img C) non pris en compte dans la sélection IRM (img E). A — image pT1 IV. B — image pT2 FLAIR. C — image de CBV. D — image de ^{18}F -Dopa statique de 40 minutes. E — VOI (IRM) tumoral défini sur l'image pT2 FLAIR. F — VOI (TEP) tumoral défini sur l'image de ^{18}F -Dopa. G — VOI (IRM) de référence pour le calcul du CBV. H — UnionVOI fusionnant les VOIs IRM et TEP. I — VOIs de classification provenant de MIXMOD. J — VOI de sélection finale après élagage.

13.4 EXEMPLE COMPLET POUR UNE TUMEUR DE HAUT GRADE

Voici un exemple similaire au précédent, mais orienté pour une tumeur de haut grade (Glioblastome de grade IV de l'OMS) du patient n°2 de notre étude (fig. 13.4).

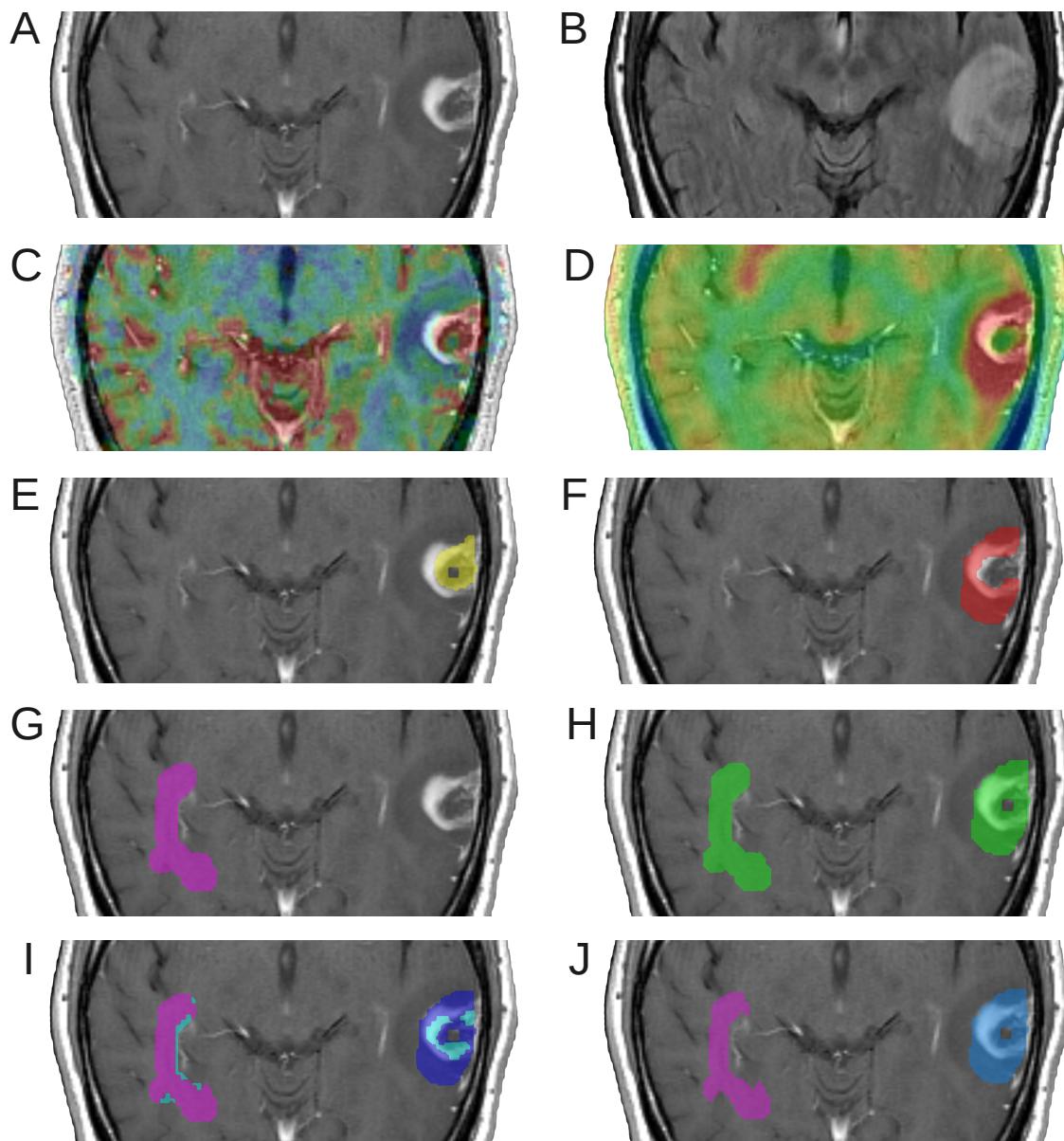


FIG. 13.4 – Exemple complet d'une tumeur de HG : Glioblastome de grade IV de l'OMS (patient n°2). A — image pT1 IV. B — image pT2 FLAIR. C — image de CBV. D — image de ^{18}F -Dopa. E — VOI (IRM) tumoral défini sur l'image pT2 FLAIR. F — VOI (TEP) tumoral défini sur l'image de ^{18}F -Dopa. G — VOI (IRM) de référence pour le calcul du CBV. H — UnionVOI fusionnant les VOIs IRM et TEP. I — VOIs de classification provenant de MIXMOD. J — VOI de sélection finale après élagage.

La cartographie CBV est contributive pour la sélection de la partie IRM. La ^{18}F -Dopa est aussi réactive, la sélection est directement faite sur l'image de 40 minutes.

Dans les tumeurs de haut grade, les classes tumorales (blue et cyan, img I) sont correctement disposées dans la définition de départ de la tumeur. L'élagage de moindre amplitude que dans celui des tumeurs de bas grade permet de supprimer le mauvais classement de voxels.

13.5 VOI UNION

13.5.1 Différence entre le VOI de la TEP/TDM et l'IRMp

Le tableau 13.2 p.221 présente les volumes de VOI tracés à partir du TEP ou de l'IRM.

Nous analysons successivement les volumes des tumeurs de HG *vs* BG, la différence de ces volumes, avant / après élagage, la construction de l'histogramme de densité et enfin la classification automatique *vs* manuelle.

Volumes HG *vs* BG : Les tumeurs de HG ont des volumes plus élevés en TEP ($35,7 \pm 36,1 \text{ cm}^3$) que ceux des tumeurs de HG en IRM ($10,0 \pm 16,0 \text{ cm}^3$), (S, p=0,011). Inversement, pour les tumeurs de BG, le volume en TEP/TDM est de $13,4 \pm 10,4 \text{ cm}^3$ comparativement au volume en IRM de $20,8 \pm 17,2 \text{ cm}^3$ (NS, p=0,254) (tab. 13.2).

Concernant les VOI d'IRM, ces chiffres traduisent des volumes qui concordent avec la méthode de sélection employée. Les volumes des tumeurs de BG sont parfois définis sur les séquences FLAIR ou pT2* et peuvent parfois être plus importants que les volumes des tumeurs de HG.

Le procédé est totalement différent pour les VOI en TEP/TDM pour lesquels le problème de *non-réaction* de la tumeur de BG ne se pose pas. D'ailleurs, la seule mesure du volume permet presque une distinction entre les tumeurs de HG et BG. (NS, p=0,069) (tab. 13.2–colonne TEP VOI).

La différence entre les VOI TEP et IRM peut paraître logique en première analyse, mais deux autres explications peuvent rendre compte de cette différence. Notons un recouvrement entre les VOI TEP et IRM de $84,4 \pm 11,8\%$ (tab. 13.2–colonne 6).

En effet, d'abord la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa met en évidence une hyperfixation au sein des tumeurs gliales, quelque soient leurs grades. Sur une information globale exploitant les données de l'ensemble de l'examen (le volume statique de 40 minutes), il est difficile d'être discriminant dans la localisation des contingents de haut ou bas grades sans considérer la dynamique de la fixation. Or les VOI de la TEP ont été tracés à l'aide de ce volume statique de 40 minutes.

Une autre explication est à trouver dans le caractère infiltrant des tumeurs gliales. Dans toute tumeur et d'autant plus dans le cas des tumeurs de hauts grades, il existe une zone péri-lésionnelle correspondant en grande partie à un œdème vasogénique qui contient des cellules tumorales isolées infiltrant le parenchyme (fig. 13.5). Cette zone entraîne des volumes des tumeurs de BG plus grand que ceux des tumeurs de HG en IRM car les images FLAIR ou pT2* montrent ces zones œdématiées. Nous avons ainsi un volume tumoral moyen de $20,8 \pm 17,2 \text{ cm}^3$ pour les tumeurs de BG *versus* $10,0 \pm 16,0 \text{ cm}^3$ pour les tumeurs de HG. Ceci fait des gliomes des tumeurs à très mauvais pronostic puisqu'il est pratiquement impossible de réaliser une exérèse chirurgicale complète sauf à être très mutilant.

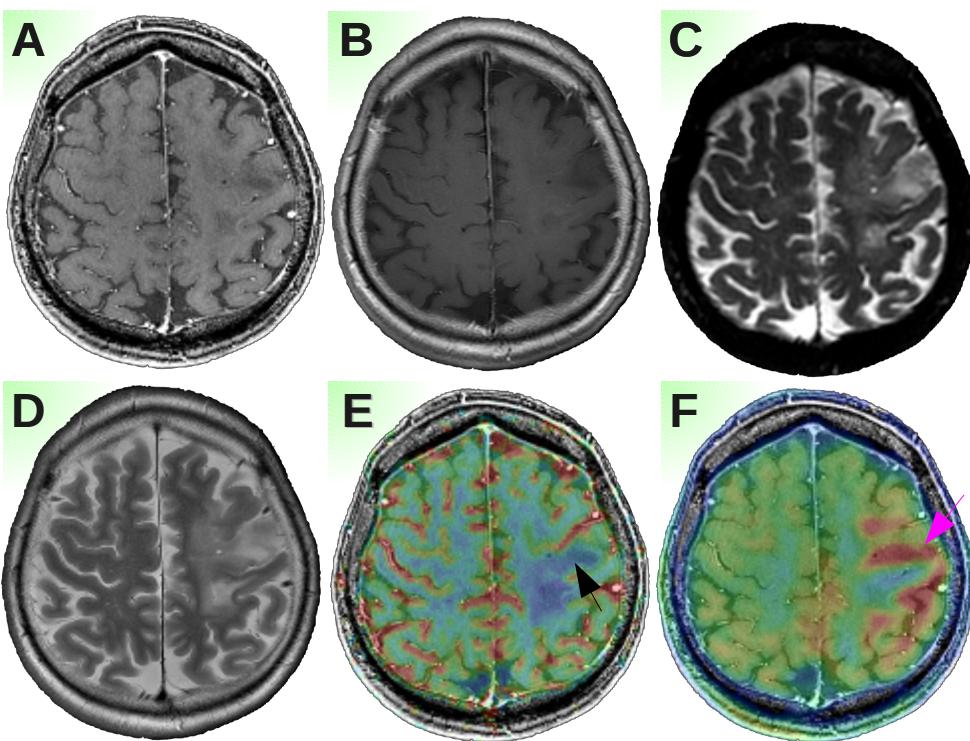


FIG. 13.5 – Non contribution de l'imagerie CBV (flèche noire) au diagnostic d'un oligodendrogiome de grade IV de l'OMS (patient n°11). A — 3D pT1 IV (IRMa). B — pT1 IV (IRMa). C — Diffusion (IRMd). D — pT2 (IRMa). E — CBV (IRMp) superposé à la 3D pT1 IV. F — ^{18}F -Dopa (TEP/CT) avec augmentation de fixation (flèche magenta) superposé à la 3D pT1 IV.

De plus, dans notre étude, les volumes des tumeurs HG déterminés à partir des images FLAIR ou pT2* s'avèrent inférieurs aux volumes des tumeurs BG, ce qui peut paraître surprenant. L'hypothèse avancée pour expliquer cette observation est que lorsqu'une tumeur HG est détectée chez un patient, une thérapie est rapidement mise en place. La plupart du temps, elle consiste à réaliser des cures de chimiothérapie (Témozolomide). Ces cures sont le plus souvent accompagnées de corticoïdes afin de réduire l'hypertension intracrânienne provoquée par l'œdème. La réduction du volume de l'œdème est quantifiable sur l'imagerie des tumeurs de HG et explique en partie les différences de volumes observées entre les tumeurs de HG et de BG.

Ces éléments cellulaires isolés sont souvent de haute malignité et présentent à ce titre une fixation de la ^{18}F -Dopa de niveau élevé. Ainsi, ces éléments qui sont isolés dans une zone sans hyperperfusion pathologique et avec un fort métabolisme peuvent expliquer l'étendue de l'hyperfixation en TEP/TDM, et également la différence des volumes d'intérêt. Nous avons ici une double notion de densité cellulaire et de métabolisme tumoral imbriquée dans la réponse du TEP/TDM.

Enfin une autre explication pourrait être l'effet de volume partiel particulièrement important en TEP/TDM et d'effet relativement faible en IRM. Ce phénomène est lié à la résolution spatiale des techniques et pourrait lui aussi expliquer une différence entre les volumes d'IRM et de TEP/TDM. Cependant, cet effet de volume partiel aurait pu être mis en cause, si de façon systématique les volumes d'intérêt en TEP/TDM étaient discrètement plus larges que ceux de l'IRM, et surtout concentriques. Or nous avons constaté visuellement que les volumes d'intérêt dans les cas de l'étude ne présentent pas la même

géométrie et qu'ils ne sont pas concentriques. L'effet de volume partiel n'est donc pas responsable des différences entre les volumes d'intérêt.

Nous abordons dans le paragraphe suivant, les résultats de l'étude de l'histogramme commun TEP/IRM.

13.6 HISTOGRAMME DU VOI UNION

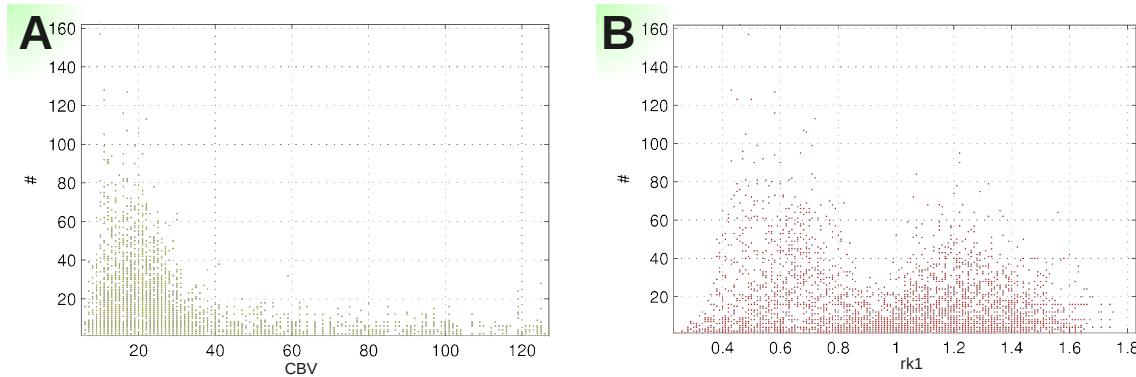


FIG. 13.6 – Histogrammes de densité de l'union du VOI tumeur et du VOI de référence (patient n°11). **A** — Histogramme de densité $rCBV_{mean}$. **B** — Histogramme de densité rk_1 .

La construction d'un histogramme de densité de l'union des VOI de référence et du VOI de tumeur permet de mettre en évidence une séparation du pic de référence par rapport à celui de la tumeur. L'exemple de la figure 13.6–A p.215 montre cependant qu'il est difficile de séparer les deux populations de voxels à partir de l'histogramme $rCBV_{mean}$. La séparation semble visuellement plus aisée à partir de l'histogramme rk_1 .

L'influence de la discréétisation des valeurs, c'est-à-dire la largeur des intervalles utilisés pour calculer l'histogramme a été étudiée de façon empirique.

L'exemple de la figure 13.7-A avec une discréétisation à 10^0 pour les valeurs de $rCBV_{mean}$ et 10^{-1} pour celles du k_1 montre une discréétisation insuffisante de l'histogramme. En comparaison, l'histogramme de discréétisation 10^{-2} (fig. 13.7-B-droit) sépare mieux les couples de valeurs puisque l'amas des voxels sains de valeurs faibles devient visible.

L'exemple de la figure 13.7-C montre l'inutilité de la précision à 10^{-3} des valeurs. L'étalement de cet histogramme de discréétisation 10^{-3} est presque identique à l'histogramme de discréétisation 10^{-2} (fig. 13.7-C-droit). De plus, cette sur-précision est contre productif et dégrade l'élévation de l'histogramme puisque plus la précision augmente, moins il existe de voxels présentant le même couple de valeurs [k_1 et $rCBV_{mean}$].

Ainsi, la discréétisation choisie est empiriquement celle à $\sim 10^{-2}$ près pour établir un histogramme de classement correct par rapport à notre échantillon et ce, pour l'ensemble de nos patients (*i.e.* excellente robustesse inter-patients des valeurs [k_1 et $rCBV_{mean}$] et des valeurs [SUV_{mean}^{total} , $rCBV_{mean}$] non présentées ici).

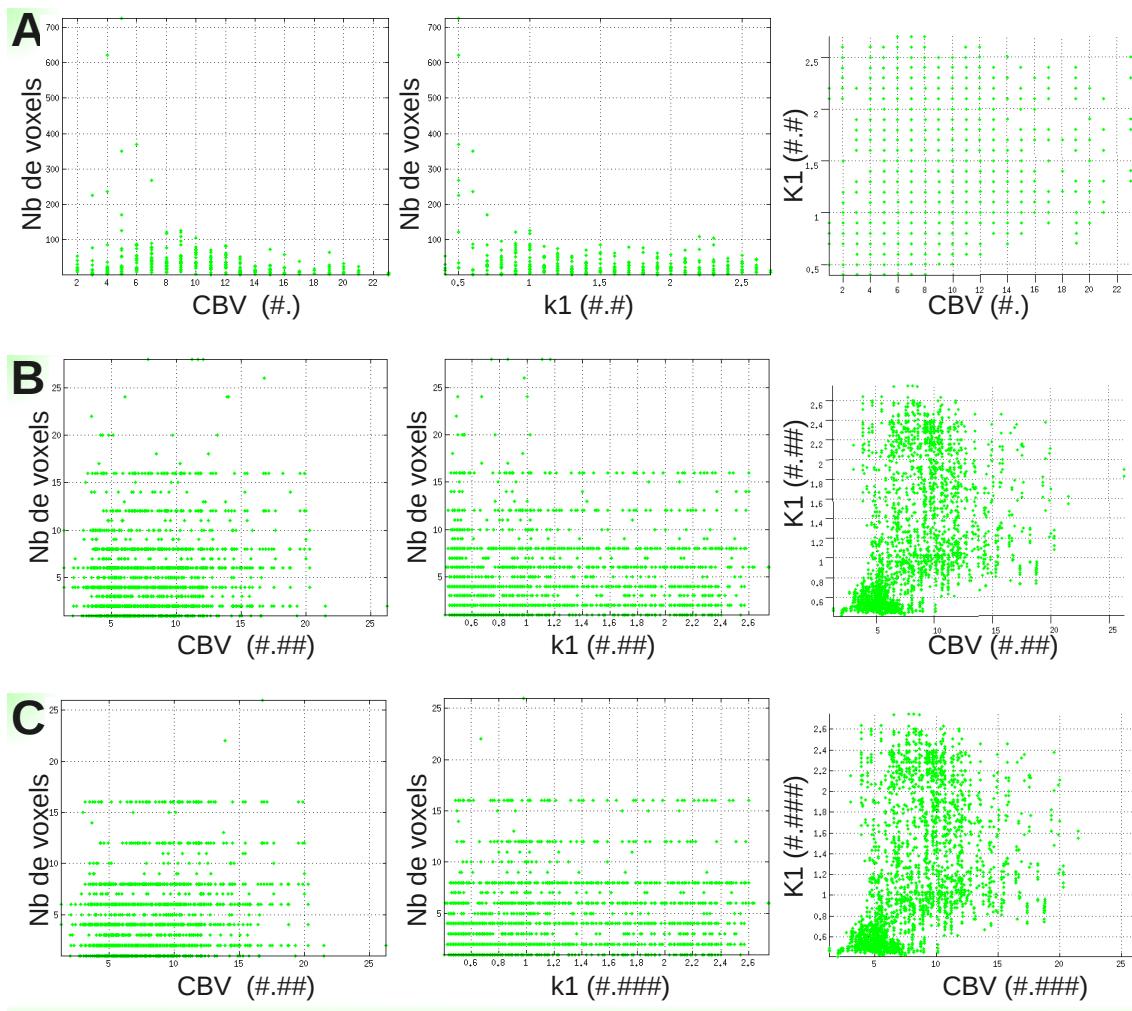


FIG. 13.7 – Influence de la discréétisation des valeurs de $rCBV_{mean}$ (colonne de gauche) et k_1 (colonne du milieu) pour établir un histogramme 2D permettant un classement correct (patient n°13). A — $rCBV_{mean}$ avec 0 décimale et k_1 avec 1 décimale. B — $rCBV_{mean}$ avec 2 décimales et k_1 avec 2 décimales. C — $rCBV_{mean}$ avec 2 décimales et k_1 avec 3 décimales.

Dans le paragraphe suivant, nous présentons les résultats de l'influence du nombre de classe dans la classification de l'histogramme vue précédemment.

13.7 CLASSIFICATION DES MIXMODVOI

13.7.1 Méthode de classification : mixmod

Comme première approche, nous avons séparé les tissus sains et les tumeurs en supposant que la distribution de chaque population peut être représentée par une fonction gaussienne aussi bien pour les CBV_{mean} que les SUV_{mean}^{total} ou k_1 .

Nous avons donc cherché la répartition des voxels de l'histogramme 2D selon deux classes de voxels :

- de tissu tumoral ;
- de tissu sain.

La combinaison du mélange de deux gaussiennes établie à partir du logiciel MIXMOD n'a pas coïncidé avec les données initiales de l'histogramme. Nous apercevons sur la

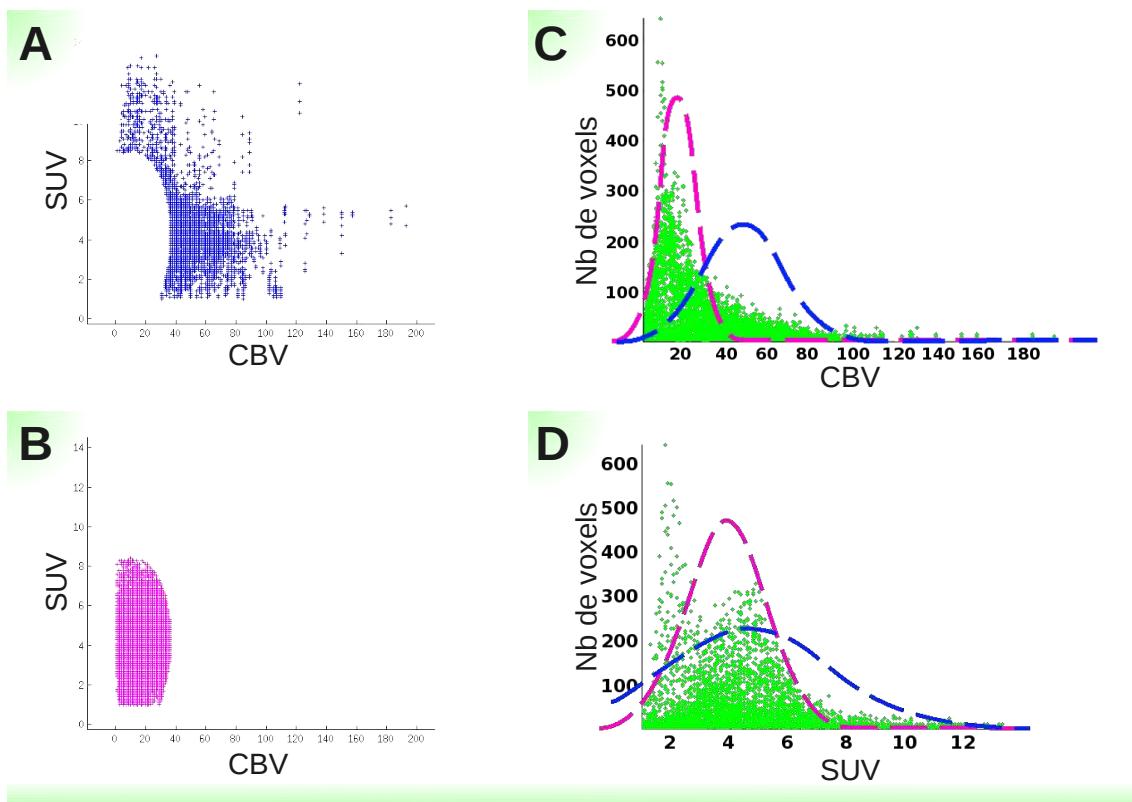


FIG. 13.8 – Modèle de mélange à deux gaussiennes pour un glioblastome grade IV de l’OMS (patient n°8). A — Vecteurs indicateurs de la classe 1 (bleu). B — Vecteurs indicateurs de la classe 2 (magenta). C — Densités gaussiennes superposées à l’histogramme 2D des rCBV. D — Densités gaussiennes superposées à l’histogramme 2D des SUV.

figure 13.8 un exemple caractéristique de cette *non coïncidence* par la superposition des gaussiennes sur l’histogramme d’un glioblastome grade IV de l’OMS (patient n°8). La classe 2 (fig. 13.8–B) au vu de ses valeurs faibles de $rCBV_{mean}$ et de SUV_{mean}^{total} est supposée correspondre au tissu sain. En regardant l’histogramme des SUV_{mean}^{total} , le pic de valeurs saines, centré sur la valeur 2 de SUV_{mean}^{total} est parfaitement visible et séparable à l’œil (fig. 13.8–D). Pourtant, nous constatons un décalage d’amplitude et de centrage de la gaussienne issue de MIXMOD (courbe magenta) qui est centrée sur la valeur de SUV 4 à la valeur de 4,6. Le même problème est observé pour le $rCBV_{mean}$ (fig. 13.8–C).

Ces mêmes remarques peuvent être formulées pour la classe 1 (fig. 13.8–A) correspondant aux voxels tumoraux. La gaussienne bleue ne coïncide pas davantage avec les données.

L’utilisation de deux gaussiennes pour séparer les tissus sains *vs* tumoraux a donc très vite été écartée de notre recherche au profit de trois gaussiennes. Cette classe supplémentaire permet de mieux décrire le mélange de données.

La figure 13.9 reprend exactement les mêmes données et le même VOI que ceux du test précédent à deux classes (fig. 13.8). Nous observons un ajustement plus précis des données avec le modèle des trois gaussiennes. Les figures 13.9–D et 13.9–E montrent que les deux premiers pics des histogrammes sont bien estimés par les gaussiennes respectivement bleue et magenta. La troisième gaussienne de couleur cyan donne un degré de liberté supplémentaire en prenant en compte des voxels de $rCBV_{mean}$ élevés et ayant des valeurs de SUV_{mean}^{total} étendues. La gaussienne bleue correspondant aux faibles valeurs de

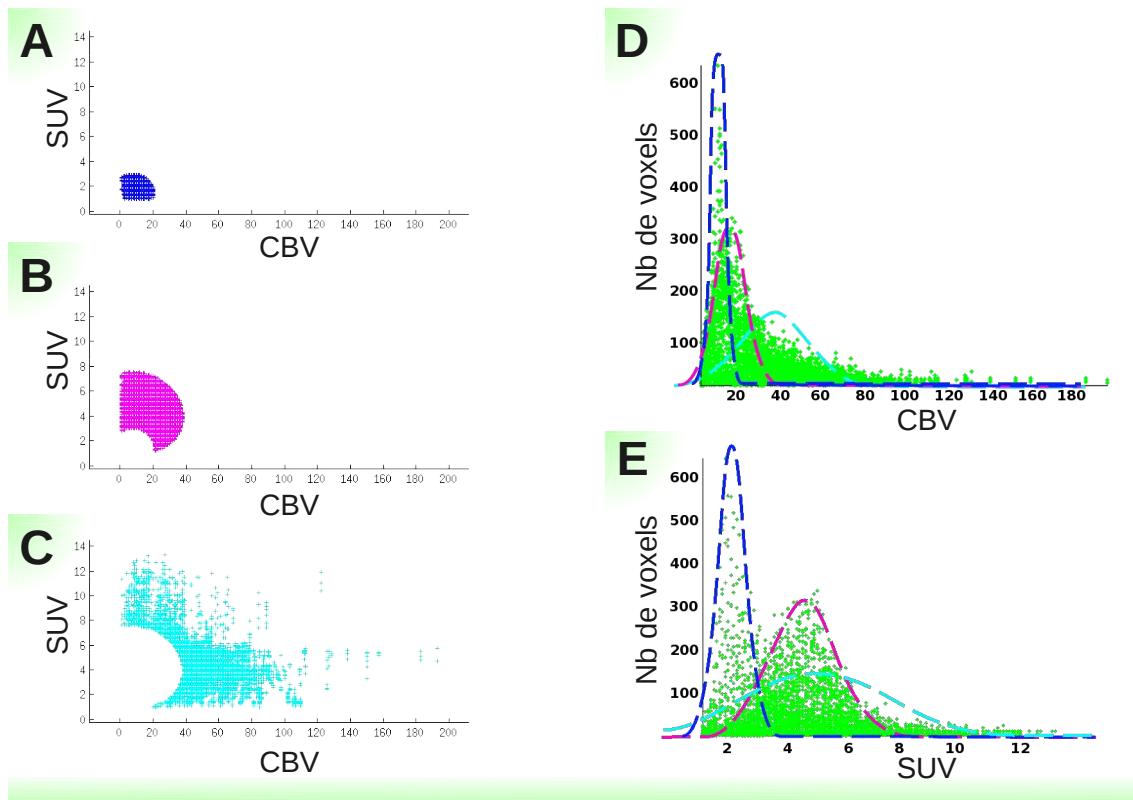


FIG. 13.9 – Modèle de mélange à trois gaussiennes pour un glioblastome grade IV de l'OMS (patient n°8). A — Vecteurs indicateurs de la classe 1 (bleu). B — Vecteurs indicateurs de la classe 2 (magenta). C — Vecteurs indicateurs de la classe 3 (cyan). D — Densités gaussiennes superposées à l'histogramme 2D des rCBV. E — Densités gaussiennes superposées à l'histogramme 2D des SUV.

SUV_{mean}^{total} et $rCBV_{mean}$ peut être associée aux tissus sains. Les gaussiennes magenta et cyan de SUV_{mean}^{total} et $rCBV_{mean}$ élevées sont associées aux tissus tumoraux. L'utilisation de deux classes pour caractériser les tumeurs reflète probablement deux comportements au sein de celle-ci. Cela démontre en effet la présence d'un sous ensemble de fort métabolisme et bien perfusé et d'un sous ensemble fortement perfusé mais moins métaboliquement actif. Ce sous ensemble (gaussienne cyan) pourrait correspondre à une vascularisation plus dense.

Cette méthode à trois classes implique une gestion particulière dans la suite des calculs. Nous identifions l'ensemble des voxels tumoraux avec les vecteurs indicateurs des classes 2 et 3 (dans l'exemple de la figure 13.9). Les vecteurs indicateurs de la classe 1 permettent de délimiter le VOI sain.

Une validation visuelle de cette segmentation tumorale est donnée dans le paragraphe suivant.

13.8 VALIDATION DE LA CLASSIFICATION

13.8.1 Appréciation des neuroradiologues

Le tableau 13.1 montre l'appréciation de la segmentation tumorale (et seulement tumorale) par 2 neuroradiologues expérimentés (cf. validation de la cohérence de la classification, matériel et méthode, paragraphe 9.8, p.154). La notation a été effectuée sur

15 tumeurs de HG et 6 tumeurs de BG et non sur les 28 tumeurs de l'étude. L'étude comportait initialement $n = 15 + 6$ tumeurs. Une extension a permis de la porter à $n = 28$ tumeurs. Toutes les appréciations n'ont pas été reconduites. Nous avons donc une quantité de notation doublé : /15*2=30 pour les tumeurs de HG et /6*2=12 pour les tumeurs de BG.

TAB. 13.1 – *Appréciation de la segmentation tumorale*^{*}

notation [†] : /5	1	2	3	4	5
Haut Grade : /30	0±0 (0)	0±1 (0)	1±1 (3)	7±1 (24)	22±1 (73)
Bas Grade : /12	1±1 (8)	1±1 (8)	3±1 (25)	3±1 (25)	4±1 (34)

* Les données entre parenthèses sont en pourcentage.

† 1 : totalement irréaliste, 2 : peu réaliste, 3 : ne sais pas,

† 4 : réaliste, 5 : extrêmement plausible

Nous remarquons une inter-variabilité de la notation entre les deux neuroradiologues de valeur 1 d'écart-type (cf. tab 13.1). Les appréciations *réalistes* et *extrêmement plausibles* totalisent à elles seules 96% pour les tumeurs de HG et 58% pour les tumeurs de BG.

La cohérence des appréciations entre les neuroradiologues ($\pm 1 SD$) permet de combiner leurs notations afin d'accroître la fiabilité des résultats en sommant leur notation. Les appréciations inter-grades indiquent une excellente segmentation en ce qui concerne les tumeurs de HG. Pour les tumeurs de BG, l'appréciation de la segmentation automatique est moins bonne, ce qui reste cohérent avec la difficulté de délimitation manuelle de ces tumeurs. Nous perdons ainsi $(8) + (8) + (25) = 41\%$ de classification correcte des tumeurs de BG.

13.8.2 Comparaison des mixmodVOI et manualVOI

Differences entre volumes : La procédure de traitement entraîne des *flux* de volumes. Après l'étape de réintroduction des classes dans les images (étape G), des volumes peuvent être plus grands que celui du VOI union de départ (étape A : unionVOI). C'est le cas notamment des patients n°4, 11, 17, 18 pour lesquelles les volumes "UnionVOI avant élagage mixmod (colonne 7)" sont plus grands que les volumes "UnionVOI automatique (colonne 5)" (tab. 13.2-valeurs magenta). Cela indique que des voxels initialement "de référence" sont devenus, après le calcul, des voxels tumoraux et sont comptabilisés dans le volume de la tumeur. Nous retrouvons ce même principe, mais inversé cette fois ci, dans les VOI de référence pour lesquels les volumes "Référence VOI avant élagage mixmod (colonne 10)" sont plus élevés que les volumes "Référence VOI manual (colonne 9)" pour les patients n°5, 7, 8, 9, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24 (tab. 13.2-valeurs bleues).

Cependant, le processus de classification jusqu'à la dernière étape réduit l'ensemble des volumes. Les volumes tumoraux du VOI union (colonne 5) sont initialement de $39,5 \pm 38,5 \text{ cm}^3$ pour les tumeurs de HG et deviennent ensuite $34,1 \pm 31,1 \text{ cm}^3$ (colonne 8), soit une perte de $5,4 \text{ cm}^3$. Les volumes des tumeurs de BG suivent la même évolution et deviennent de $21,5 \pm 16,1 \text{ cm}^3$ à partir d'un volume initial de $29,6 \pm 20,9 \text{ cm}^3$, soit une perte de $8,1 \text{ cm}^3$. Les volumes de référence sont aussi réduits et perdent $0,9 \text{ cm}^3$ par ce traitement (tab. 13.2).

Élagage de l'étape H : Nous validons le principe d'élagage de l'étape H qui consiste à supprimer tous les voxels de vecteurs indicateurs de classe ne se trouvant pas intégrés dans la classe correspondante (élagage des "mal classés"). Les volumes finaux sont systématiquement inférieurs aux volumes de départ. Prenons l'exemple du patient n°8 pour lequel une grosse variation de volume observée entre le volume de référence $44,0 \text{ cm}^3 - 3,1 \text{ cm}^3$ (colonne 10 contre colonne 9) mais pour lequel l'élimination des voxels mal classés réduit le volume à $2,8 \text{ cm}^3$ (colonne 11), volume inférieur à celui de départ qui était de $3,1 \text{ cm}^3$ (colonne 9) (tab. 13.2).

Construction de l'histogramme : Le tableau 13.2 donne aussi le pourcentage des couples [$SUV_{mean}^{total}, rCBV_{mean}$] pris pour construire l'histogramme de densité (colonne 14). La moyenne générale sur l'ensemble des tumeurs de HG et de BG est de $76,9 \pm 9,9\%$ (non affiché) et indique donc que 76,9% des couples se trouvent être des couples redondants (fréquence des couples d'observations, cf. paragraphe 9.4). Ce nombre est en relation avec la discréétisation utilisée pour trouver les répétitions de couples (cf. fig. 13.7).

TAB. 13.2 – Volumétrie des mixmodVOI et manualVOI sur l’ensemble des tumeurs de l’étude (résultats individuels)*

Pat. (n = 27) colonne/[étape]	Tumeur							Référence			Construction de l’histogramme		
	grade tumoral	IRM VOI manual 3/[Av. A]	TEP VOI manual 4/[Av. A]	UnionVOI automatique 5/[A]	%† recouvre. IRM/TEP 6/	UnionVOI av. élag. mixmod 7/[G]	UnionVOI ap. élag. mixmod 8/[H]	VOI manual 9/	VOI av. élag. mixmod 10/[G]	VOI ap. élag. mixmod 11/[H]	nb couples avec doublons 12/[C]	nb couples sans doublons 13/[C]	% histo 14/[C]
f11	HG	0,9	18,6	19,4	99,7	19,5	18,4	13,3	13,2	12,2	62 878	14 425	77
5	PHG	10,1	28,0	30,2	79,4	29,3	28,8	6,4	6,7	5,9	76 345	15 314	80
29	HG	1,7	15,9	16,2	92,2	15,1	15,1	1,5	1,4	1,4	34 232	6 708	80
6	HG	15,1	28,2	30,9	71,4	29,7	29,4	7,3	7,3	7,0	73 579	13 680	81
f7	PHG	1,9	11,7	12,1	89,4	12,1	11,9	5,2	5,3	5,3	33 117	7 186	78
8	PHG	16,5	114,0	123,0	94,3	77,8	77,6	3,1	44,0	2,8	243 756	41 329	83
22	HG	6,6	48,9	49,7	89,5	48,5	48,4	2,4	2,5	2,3	101 196	19 641	81
13	PHG	3,5	5,7	6,3	68,1	6,3	6,3	6,1	6,0	6,0	24 008	3 892	84
f15	PHG	5,6	63,3	67,7	98,2	64,7	62,4	12,5	10,4	10,2	132 392	25 022	81
f9	PHG	69,2	44,1	77,8	68,7	63,8	60,2	19,0	24,1	15,0	181 191	32 739	82
2	PHG	1,5	9,4	10,0	92,2	8,5	8,5	1,5	1,4	1,4	21 900	5 263	76
14	PHG	9,2	55,3	57,4	89,0	55,5	54,8	37,5	37,4	36,5	91 357	30 855	66
12	HG	4,6	5,7	7,8	75,1	5,3	5,3	0,4	0,7	0,4	16 849	3 858	77
4	HG	8,2	16,0	19,3	79,7	24,2	19,3	16,1	11,1	11,1	41 193	12 505	70
3	PHG	1,4	3,9	4,8	90,2	4,2	4,1	2,6	2,3	2,3	15 341	3 672	76
10	HG	9,5	15,2	15,3	61,9	14,2	14,2	1,8	1,8	1,7	32 863	5 029	85
1	HG	4,7	123,4	123,6	96,5	115,8	115,0	20,5	19,5	19,4	280 550	51 984	81
23	PBG	20,8	0,5	20,8	97,6	11,8	10,2	4,9	13,9	3,3	50 107	6 386	87
20	BG	25,2	7,5	30,6	93,7	28,6	19,7	15,6	17,4	6,7	69 236	13 451	81
17	PBG	16,0	31,4	44,2	93,1	52,5	37,7	34,2	18,8	18,5	152 296	25 098	84
21	PBG	39,4	20,0	56,1	94,4	38,2	35,8	8,8	26,1	6,3	14 781	8 444	43
18	BG	5,4	8,2	12,2	89,4	14,8	11,3	8,2	4,7	4,4	39 100	7 090	82
19	PBG	47,0	23,0	57,8	82,6	56,1	52,2	11,4	12,2	7,4	15 749	7 817	50
16	PBG	10,9	14,9	19,6	75,9	19,2	18,9	5,8	5,5	5,5	37 936	9 819	74
26	PBG	1,4	2,9	3,1	71,2	2,9	2,7	1,6	1,4	1,4	7 737	2 064	73
25	PBG	0,3	3,4	3,4	92,7	3,4	3,2	1,0	0,9	0,9	8 715	1 821	79
24	PBG	41,9	21,8	48,2	75,6	23,0	23,0	1,4	15,1	1,4	97 363	15 630	84
Moy _{HG} ± SD		10,0±16,0	35,7±36,1	39,5±38,5	84,4±11,8	35,0±31,4	34,1±31,1	9,2±9,7	11,5±12,9	8,3±9,1	86044±80244	17241±14517	79±5
Moy _{BG} ± SD		20,8±17,2	13,4±10,4	29,6±20,9	86,6±9,5	25,0±18,8	21,5±16,1	9,3±9,9	11,6±8,3	5,6±5,1	49302±46238	9762±6909	74±15
valeur de p‡		0,110	0,069	0,462	0,626	0,375	0,247	0,989	0,977	0,395	0,199	0,141	0,207

* Toutes les données volumétrique sont données en cm^3 , excepter les nb couples qui sont en quantité de voxels.

Le patient n°28 n’ayant pas de donnée IRM n’est pas présent dans l’étude jointe. Soit n=28-1=27. Les valeurs en couleurs sont expliquées dans le texte.

† Pourcentage de recouvrement des ROI IRM et TEP. Calculs de recouvrement basé sur le coefficient de Jaccard : $J(A, B) = |A \cap B| / |A \cup B|$.

‡ t-test bilatéral (Student) entre SUV_{HG} et SUV_{BG} ($p \leq 0,05$ est considéré comme significatif (en vert), sinon non significatif (en rouge))

§ faux négatifs en CBV. P tumeurs primitives

TAB. 13.3 – Influence de mixmodVOI et manualVOI sur les k_1 et $rCBV_{mean}$ (résultats individuels)

Tumeurs de haut grade				Tumeurs de bas grade			
Pat. [†]	k_1		δk_1^*	Pat.	k_1		δk_1^*
(n = 17)	Manual VOI	Mixmod VOI		(n = 10)	Manual VOI	Mixmod VOI	
‡ 11	0,156	0,182	0,026	23	0,003	0,003	0,000
5	0,089	0,096	0,007	20	0,088	0,092	0,004
29	0,174	0,178	0,004	17	0,065	0,068	0,003
6	0,099	0,099	0,000	21	0,078	0,079	0,001
‡ 7	0,114	0,115	0,001	18	0,084	0,092	0,008
8	0,111	0,111	0,000	19	0,122	0,125	0,003
22	0,164	0,165	0,001	16	0,116	0,118	0,002
13	0,299	0,302	0,003	26	0,147	0,150	0,003
‡ 15	0,171	0,180	0,009	25	0,114	0,123	0,009
‡ 9	0,119	0,120	0,001	24	0,008	0,008	0,000
2	0,139	0,142	0,003				
14	0,116	0,117	0,001				
12	0,257	0,258	0,001				
4	0,146	0,148	0,002				
3	0,085	0,085	0,000				
10	0,267	0,278	0,011				
1	0,246	0,247	0,001				
\bar{x}			0,004				
σ			$\pm 0,006$				
				0,003 $\pm 0,003$			

* δk_1 correspond à la différence de k_1 ManualVOI et des k_1 MixmodVOI.

† Le patient n°28 (tumeur HG) n'ayant pas de donnée IRM n'est pas présent dans l'étude jointe. Soit n=18-1=17 HG.

‡ tumeurs des patients ayant un CBV faussement négatif.

Classification automatique vs manuelle : Nous étudions maintenant l'influence de la méthode de classification automatique (Mixmod) sur les k_1 en comparant ceux-ci avec la méthode de sélection manuelle (tab. 13.3). Les résultats indiquent une variation entre la délimitation manuelle et la segmentation automatique de $\delta k_1 = 0,004 \pm 0,006$ pour les tumeurs de HG et $\delta k_1 = 0,003 \pm 0,003$ pour les tumeurs de BG. Cette variation est de $0,004 \pm 0,005$ pour l'ensemble des tumeurs.

La tendance générale est l'absence de différence négative aussi bien dans les tumeurs de HG que celles des BG. L'utilisation de la segmentation automatique conduit toujours à un rehaussement des valeurs mesurées dans les tumeurs.

13.8.3 Analyse individuelle TEP et IRM des mixmodVOI

Les valeurs des paramètres issus des mixmodVOI sont présentées dans le tableau 13.4.

Les valeurs des mixmodVOI sont supérieures pour les tumeurs de haut grade par rapport aux tumeurs de bas grade, excepté pour le $rCBV_{mean}$ dans le groupe des tumeurs primitives. La discrimination du grade tumoral est possible (S, p<0,046) avec les index k_1^{tum} , rk_1 , SUV_{max}^{total} , SUV_{mean}^{total} et $rCBV_{mean}$ pour le groupe total des tumeurs. Les valeurs montrent cependant une perte de discrimination pour l'effectif restreint des tumeurs primitives pour les index k_1^{tum} et $rCBV_{mean}$ respectivement de (NS, p>0,07) et (NS, p>0,2) (tab. 13.4).

TAB. 13.4 – Résultats statiques et dynamiques des mixmodVOI combinés TEP/IRM

	TEP dynamique			TEP statique		IRM dynamique		
	k_1^{tum}	k_1^{cer}	rk_1	SUV_{max}^{tum}	SUV_{mean}^{tum}	CBV_{mean}^{tum}	CBV_{mean}^{ref}	$rCBV_{mean}$
Toutes les tumeurs, primitives et récidives ($n = 27$)^{\$}								
$\bar{x}^{HG\dagger}$	0,166±0,068	0,103±0,043	1,702±0,616	4,6±1,5	2,5±0,7	7,7±4,2	2,9±1,5	2,8±1,1
$\bar{x}^{BG\dagger}$	0,086±0,049	0,092±0,050	0,988±0,281	2,6±1,3	1,7±0,5	7,6±4,9	3,7±2,4	2,0±0,6
p*	0,003	0,542	0,002	0,002	0,004	0,943	0,299	0,046
$[x^{HG}]^\dagger$	0,085-0,302	0,039-0,205	1,096-3,479	2,7-8,3	1,6-4,1	2,1-19,8	0,9-6,2	1,2-5,4
$[x^{BG}]^\dagger$	0,003-0,150	0,004-0,142	0,648-1,600	1,2-5,3	0,8-2,5	1,0-14,9	0,9-7,5	1,1-3,1
Tumeurs primitives ($n = 17$)^{\$}								
$\bar{x}^{HG\dagger}$	0,141±0,066	0,093±0,046	1,561±0,299	4,4±1,3	2,4±0,6	7,7±5,3	3,1±1,8	2,7±1,3
$\bar{x}^{BG\dagger}$	0,084±0,055	0,084±0,052	1,042±0,284	2,8±1,3	1,8±0,5	8,1±5,4	4,0±2,7	2,1±0,6
p*	0,077	0,700	0,002	0,028	0,029	0,868	0,424	0,244
$[x^{HG}]^\dagger$	0,085-0,302	0,039-0,205	1,173-2,179	2,9-7,1	1,6-3,2	2,1-19,8	0,9-6,2	1,2-5,4
$[x^{BG}]^\dagger$	0,003-0,150	0,004-0,139	0,750-1,600	1,2-5,3	0,8-2,5	1,0-14,9	0,9-7,5	1,1-3,1

† les moyennes sont accompagnées de leur écart-type.

* t-test bilatéral entre x^{HG} et x^{BG} (p ≤0,05 est considéré comme significatif).

† intervalle [min-max] des valeurs x.

\$ le patient n°28 (tumeur HG) n'ayant pas de donnée IRM n'est pas présent dans l'étude jointe.

soit n = 18 HG - 1 HG = 17 HG et n = 18 HG - 1 HG + 10 BG =27 HG et BG

Nous observons un meilleur pouvoir discriminant de l'index rk_1 par rapport à l'index k_1 puisque cet index garde son caractère significatif même dans un effectif restreint (S, p<0,002).

En résumé, ces résultats et surtout ceux de l'ensemble des tumeurs, sont encourageants et suggèrent que l'assemblage des deux modalités sera enrichissant pour la discrimination du grade tumoral des gliomes.

Nous comparons maintenant les résultats mixmodVOI à ceux des manualVOI pour la méthode TEP dynamique (cf. tab. 10.5, p.167), la méthode TEP statique (cf. tab. 10.1, p.163) et la méthode IRM dynamique (cf. tab. 11.4, p.194).

Nous comparons seulement le groupe total des tumeurs pour plus de clarté dans les paragraphes suivants, mais les tendances décrites s'observent dans les autres groupes de l'étude.

Concernant les méthodes TEP statiques nous avions une discrimination de (S, p<0,009) pour le SUV_{mean}^{total} qui devient (S, p<0,004) avec la méthode automatique. Nous ne pouvons pas argumenter sur ces valeurs de façon quantitative, mais ces valeurs de p montrent que la discrimination des tumeurs HG/BG au moyen de SUV_{mean}^{total} est robuste vis-à-vis du choix du VOI. L'index SUV_{max}^{total} avait un probabilité de discrimination de (S, p<0,001) avec les manualVOI, celle-ci devient (S, p<0,002) avec les mixmodVOI. Là encore, la discrimination des tumeurs HG/BG par l'index SUV_{max}^{total} est robuste vis-à-vis du choix du VOI.

Concernant la méthode TEP dynamique, nous avions une discrimination avec les *manualVOI* de ($S, p < 0,003$) pour l'index k_1 . Nous notons la même valeur avec les *mixmodVOI*, ce qui démontre aussi la robustesse de k_1 .

Concernant la méthode IRM dynamique, nous avions une discrimination avec les *manualVOI* de ($S, p < 0,010$) pour l'index $rCBV_{mean}$. La valeur de p est dégradée ($S, p < 0,046$) avec les *mixmodVOI* mais reste discriminante.

Les variations des valeurs de probabilités sont principalement expliquées par le fait que les *mixmodVOI* ne sont plus adaptés spécifiquement à l'une ou l'autre des modalités, mais sont définis pour être communs aux deux modalités. Les pixels provenant de la modalité TEP étant plus discriminants, il paraît logique d'obtenir une perte de significativité pour l'index $rCBV_{mean}$.

Dans tous les cas, nous n'argumentons pas la valeur des probabilités mais gardons en mémoire le fait que l'exploitation monomodale des *mixmodVOI* n'induit aucune perte de discrimination par rapport aux *manualVOI*.

Dans le paragraphe suivant, nous analysons les résultats obtenus avec les *mixmodVOI* de façon combinée par une analyse discriminante linéaire.

13.8.4 Analyse combinée TEP et IRM des *mixmodVOI*

L'analyse discriminante linéaire (ADL) effectuée est combinée à une validation croisée qui permet d'estimer, avec un biais réduit, un risque quadratique ou un taux de mal classés. Le principe consiste à estimer le modèle sur une partie de l'échantillon puis à calculer l'erreur commise sur une autre partie de l'échantillon qui n'a pas participé à l'estimation des paramètres. Ce calcul est répété sur plusieurs échantillons de validation afin d'améliorer par moyennage la précision.

Nous utilisons dans cette étude, la validation croisée *leave-one-out* (Stone 1974) qui considère n échantillons d'apprentissage de taille $n - 1$ obtenus en éliminant tour à tour chaque observation qui constitue l'échantillon test. Cette validation est utilisée dans des cas de faibles échantillons ($n = 28$).

Cette méthode de validation croisée permet d'exploiter l'analyse discriminante des classes de tumeurs HG vs BG en fonction de différents critères combinés [$rCBV_{mean}, k_1$] ou [$rCBV_{mean}, rk_1$] ou [$rCBV_{mean}, SUV_{max}^{total}$] ou [$rCBV_{mean}, SUV_{mean}^{total}$]. L'objectif de cette étude est de déterminer le couple d'index le plus apte à discriminer les tumeurs de HG des tumeurs de BG.

Les résultats de la validation sont présentés sous forme de matrice de confusion (tab. 13.5). Elles affichent les taux de vrais positifs (VP), de vrais négatifs (VN), de faux négatifs (FN) et de faux positifs (FP) pour les différents index discriminants observés.

Les taux de vrais positifs pour le groupe total des tumeurs sont les suivants : $VP_{k_1} = 76,5\%$, $VP_{rk_1} = 82,4\%$, $VP_{SUV_{max}^{total}} = 82,4\%$ et $VP_{SUV_{mean}^{total}} = 76,5\%$, le taux de vrais négatifs étant de $VN_{k_1} = 50\%$, $VN_{rk_1} = 70\%$, $VN_{SUV_{max}^{total}} = 70\%$ et $VN_{SUV_{mean}^{total}} = 70\%$. Les résultats de l'hyperplan discriminant ainsi que la distribution des tumeurs du groupe total sont indiqués en annexe A.9.

TAB. 13.5 – Matrices de confusion de l’analyse discriminante linéaire avec validation croisée leave-one-out des différentes méthodes pour les deux groupes de tumeurs étudiés*

Toutes les tumeurs (primitives et récidivantes) ($n = 27$)†					
	k_1	$HG_{\text{prédi.}}$	$BG_{\text{prédi.}}$	rk_1	$HG_{\text{prédi.}}$
$HG_{\text{réel}}$	13 (76,5)	4 (23,5)		$HG_{\text{réel}}$	14 (82,4)
$BG_{\text{réel}}$	5 (50,0)	5 (50,0)		$BG_{\text{réel}}$	3 (30,0)
$SUV_{\text{max}}^{\text{total}}$	$HG_{\text{prédi.}}$, $HG_{\text{réel}}$	$BG_{\text{prédi.}}$, 3 (17,6)		$SUV_{\text{mean}}^{\text{total}}$	$HG_{\text{prédi.}}$, $HG_{\text{réel}}$
	14 (82,4)	3 (30,0)			13 (76,5)
	$BG_{\text{réel}}$	7 (70,0)		$BG_{\text{réel}}$	3 (30,0)
					7 (70,0)
Tumeurs primitives ($n = 10$)‡					
	k_1	$HG_{\text{prédi.}}$	$BG_{\text{prédi.}}$	rk_1	$HG_{\text{prédi.}}$
$HG_{\text{réel}}$	6 (66,7)	3 (33,3)		$HG_{\text{réel}}$	7 (77,8)
$BG_{\text{réel}}$	4 (50,0)	4 (50,0)		$BG_{\text{réel}}$	2 (25,0)
$SUV_{\text{max}}^{\text{total}}$	$HG_{\text{prédi.}}$, $HG_{\text{réel}}$	$BG_{\text{prédi.}}$, 2 (22,2)		$SUV_{\text{mean}}^{\text{total}}$	$HG_{\text{prédi.}}$, $HG_{\text{réel}}$
	7 (77,8)	2 (25,0)			7 (77,8)
	$BG_{\text{réel}}$	6 (75,0)		$BG_{\text{réel}}$	3 (37,5)
					5 (62,5)

* Les données entre parenthèses sont en pourcentage.

† le patient n°28 (tumeur HG) n’ayant pas de donnée IRM n’est pas présent dans l’étude jointe.
soit $n = 18$ HG - 1 HG = 17 HG et $n = 18$ HG - 1 HG + 10 BG = 27 HG et BG

Nous observons dans le groupe des tumeurs primitives les taux de vrais positifs suivants : $VP_{k1} = 66,7\%$ et $77,8\%$ pour les VP_{rk1} , $VP_{SUV_{\text{max}}^{\text{total}}}$ et $VP_{SUV_{\text{mean}}^{\text{total}}}$, le taux de vrais négatifs (VN) étant de $VN_{k1} = 50\%$, $VN_{rk1} = 75\%$, $VN_{SUV_{\text{max}}^{\text{total}}} = 75\%$ et $VN_{SUV_{\text{mean}}^{\text{total}}} = 62,5\%$. Les résultats de l’hyperplan discriminant apposé sur la distribution histologique des tumeurs sont montrés en annexe A.9 p.272.

Le pouvoir discriminant des index rk_1 et $SUV_{\text{max}}^{\text{total}}$ est toujours supérieur aux index k_1 et $SUV_{\text{mean}}^{\text{total}}$.

Les index rk_1 et $SUV_{\text{max}}^{\text{total}}$ classent correctement 82,4% des tumeurs HG et 70% des tumeurs BG du groupe total des tumeurs. Cet avantage est constant pour ces mêmes index qui classent correctement 77,8% des tumeurs de HG et 75% des tumeurs BG dans le groupe des tumeurs primitives.

Afin de distinguer davantage les index, l’analyse linéaire propose des valeurs de probabilité pour chaque composante du système et son erreur résiduelle (*Residual Standard Error*) (tab. 13.6).

De manière générale, l’appartenance à une classe possède une plus forte probabilité lorsqu’elle est caractérisée en TEP par rapport à l’IRM. Nous observons ainsi une valeur significative pour k_1 pour le groupe total des tumeurs de (S, $p=0,011$) contre (NS, $p>0,159$) pour $rCBV_{\text{mean}}$ (tab. 13.6). Cette remarque peut être étendue sur l’ensemble des index de ce groupe.

La combinaison [$SUV_{\text{mean}}^{\text{total}}$, $rCBV_{\text{mean}}$] pour laquelle la probabilité de $rCBV_{\text{mean}}$ est (S, $p<0,037$) contre $p=0,004$ pour le $SUV_{\text{mean}}^{\text{total}}$ corrobore les résultats précédents puisque l’index IRMp devient prédictif quand celui de la TEP/TDM est moins significatif. Nous

avons observé que l'index SUV_{mean}^{total} reste un index moins prédictif que rk_1 ou SUV_{max}^{total} (tableau 10.10 p.175).

Pour les deux groupes étudiés, la matrice de confusion indique un score maximal de VP et de VN pour les index rk_1 et SUV_{max}^{total} (tab. 13.5). Ces deux index en compétition ont un taux de classement identique provoqué par un effectif encore trop restreint du nombre de tumeur dans l'étude. Il est impossible de les différencier l'un de l'autre avec une matrice de confusion.

Cependant, les valeurs de classement indiquent de manière constante une plus grande fiabilité dans le classement des tumeurs de HG que le classement des tumeurs de BG. Notons par exemple, pour l'index k_1 76,5% de classement correct des tumeurs de HG contre 50,0% pour les tumeurs de BG. Les autres index affichent tous de meilleures performances de classement des tumeurs de HG par rapport aux tumeurs de BG (tab. 13.5).

TAB. 13.6 – Analyse discriminante linéaire pour les différents index

paramètre	estimation	valeur de t (dl)	valeur de p*	erreur résiduelle
Toutes les tumeurs (primitives et récidivantes) ($n = 27$)[†]				
{ (Intercept)	1,125±0,241	4,663 (24)	0,001	0,41
{ k_1	-3,217±1,170	-2,750 (24)	0,011	
{ $rCBV_{mean}$	-0,126±0,087	-1,453 (24)	0,159	
{ (Intercept)	1,183±0,250	4,726 (24)	0,001	0,41
{ rk_1	-0,388±0,141	-2,750 (24)	0,011	
{ $rCBV_{mean}$	-0,102±0,090	-1,133 (24)	0,268	
{ (Intercept)	1,263±0,250	5,049 (24)	0,001	0,40
{ SUV_{max}^{total}	-0,146±0,047	-3,109 (24)	0,005	
{ $rCBV_{mean}$	-0,132±0,083	-1,593 (24)	0,124	
{ (Intercept)	1,538±0,298	5,164 (24)	0,001	0,39
{ SUV_{mean}^{total}	-0,331±0,103	-3,227 (24)	0,004	
{ $rCBV_{mean}$	-0,175±0,079	-2,204 (24)	0,037	
Tumeurs primitives ($n = 10$)[†]				
{ (Intercept)	1,121±0,341	3,291 (14)	0,005	0,48
{ k_1	-3,163±1,812	-1,746 (14)	0,103	
{ $rCBV_{mean}$	-0,122±0,116	-1,054 (14)	0,310	
{ (Intercept)	1,699±0,369	4,602 (14)	0,001	0,40
{ rk_1	-0,878±0,275	-3,195 (14)	0,007	
{ $rCBV_{mean}$	-0,030±0,103	-0,293 (14)	0,774	
{ (Intercept)	1,402±0,369	3,794 (14)	0,002	0,44
{ SUV_{max}^{total}	-0,172±0,073	-2,349 (14)	0,034	
{ $rCBV_{mean}$	-0,130±0,108	-1,208 (14)	0,247	
{ (Intercept)	1,812±0,459	3,943 (14)	0,002	0,43
{ SUV_{mean}^{total}	-0,450±0,171	-2,637 (14)	0,020	
{ $rCBV_{mean}$	-0,166±0,104	-1,604 (14)	0,131	

* t-test bilatéral entre x^{HG} et x^{BG} ($p \leq 0,05$ est considéré comme significatif).

[†] le patient n°28 (tumeur HG) n'ayant pas de donnée IRM n'est pas présent dans l'étude jointe.
soit $n = 18$ HG - 1 HG = 17 HG et $n = 18$ HG - 1 HG + 10 BG = 27 HG et BG

Nous considérons les index [rk_1 , $rCBV_{mean}$] et [SUV_{max}^{total} , $rCBV_{mean}$] comme ayant des performances similaires devant la discrimination du grade tumoral des gliomes de notre

étude. Notons ici que pour rivaliser avec le SUV_{max}^{total} , l'index k_1 issu de la méthode dynamique ne suffit pas. La normalisation de k_1 par le cervelet (donnant rk_1) est nécessaire.

Nous soulevons ici, la notion de difficulté à produire des index dynamiques (rk_1 et k_1) quand un index statique SUV_{max}^{total} fait aussi bien. La pratique quotidienne sera donc orientée sur l'index SUV_{max}^{total} .

TAB. 13.7 – Analyse ROC des index combinés TEP/IRM des VOI mixmodVOI (MIXMOD + ADL)

index	AUC*
Toutes les tumeurs (primitives et récidivantes) ($n = 27$)	
$class \sim rk_1 + rCBV_{mean}$	$0,92 \pm 0,05$
$class \sim SUV_{max}^{total} + rCBV_{mean}$	$0,88 \pm 0,07$
$class \sim k_1 + rCBV_{mean}$	$0,86 \pm 0,07$
Tumeurs primitives ($n = 10$)	
$class \sim rk_1 + rCBV_{mean}$	$0,90 \pm 0,08$
$class \sim SUV_{max}^{total} + rCBV_{mean}$	$0,82 \pm 0,11$
$class \sim k_1 + rCBV_{mean}$	$0,74 \pm 0,12$

* tri descendant de l'aire sous la courbe (AUC).

TAB. 13.8 – Score z des différences d'AUC des index combinés TEP/IRM de discrimination tumorale BG vs HG

z^*	$class \sim rk_1 + rCBV_{mean}$	$class \sim SUV_{max}^{total} + rCBV_{mean}$	$class \sim SUV_{mean}^{total} + rCBV_{mean}$	$class \sim k_1 + rCBV_{mean}$
Toutes les tumeurs ($n = 27$)				
$class \sim rk_1 + rCBV_{mean}$	0,00	0,46	0,13	0,70
$class \sim SUV_{max}^{total} + rCBV_{mean}$	=	0,00	0,33	0,20
$class \sim SUV_{mean}^{total} + rCBV_{mean}$	=	=	0,00	0,54
$class \sim k_1 + rCBV_{mean}$	=	=	=	0,00
Tumeurs primitives ($n = 10$)				
$class \sim rk_1 + rCBV_{mean}$	0,00	0,59	0,00	1,11
$class \sim SUV_{max}^{total} + rCBV_{mean}$	=	0,00	0,59	0,49
$class \sim SUV_{mean}^{total} + rCBV_{mean}$	=	=	0,00	1,11
$class \sim k_1 + rCBV_{mean}$	=	=	=	0,00

= : résultat identique au test symétrique.

* : cf. éq. 10.1 p.175 qui définit la différence (score z) entre deux aires (méthode de Hanley and McNeil (1982)).

Un score $z > 1,96$ suggèrerait une différence d'AUC significative.

Les AUC des courbes ROC justifient l'emploi de l'index $[rk_1, rCBV_{mean}]$ en choix privilégié pour la discrimination des tumeurs HG vs BG (tab. 13.7 et fig. 13.10). Il possède une

AUC de $0,92 \pm 0,05$ supérieure à celle de l'index [$SUV_{max}^{total}, rCBV_{mean}$] d'AUC= $0,88 \pm 0,07$ en ce qui concerne l'ensemble des tumeurs.

Les scores z ne permettent pas de trouver de différence significative entre les AUC des différents index (tab. 13.8).

L'index [$rk_1, rCBV_{mean}$] possède un autre avantage. Il reste d'AUC constante (variation de 0,02) lorsque nous exploitons le groupe des tumeurs primitives alors que tous les autres index conduisent à des performances sensiblement moins bonnes avec l'effectif réduit (tab. 13.7).

Lorsque nous comparons, sur l'ensemble du groupe, les meilleurs index de discrimination HG vs BG des tumeurs gliales, des méthodes TEP/TDM et IRM séparées et TEP/TDM et IRM jointes, nous concluons sur l'inutilité de l'index $rCBV_{mean}$.

En effet, l'index [$rk_1, rCBV_{mean}$] d'AUC= $0,92 \pm 0,05$ (tab. 13.7) de l'analyse jointe TEP/TDM n'est pas justifié par rapport à l'index [$k_1]^{methode M}$ d'AUC= $0,92 \pm 0,05$ (tab. 10.10, p.175) puisque la technique reste simple lorsqu'une seule modalité est en jeu.

Le choix de l'index seul [$rCBV_{mean}$] d'AUC= $0,88 \pm 0,06$ (fig. 11.11, p.195) suggère une discrimination de performance réduite par rapport à l'index seul [k_1] et ne peut donc pas être recommandé lorsque les images TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa sont accessibles.

CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous venons de présenter les résultats de l'étude jointe des deux modalités et les avons critiqués. La méthode de classification tumorale employée dans cette étude combine le volume sanguin cérébral sous forme de volume sanguin cérébral relatif et la fixation métabolique de la ^{18}F -Dopa sous forme de plusieurs index.

Nous avons montré que l'index SUV_{max}^{total} seul (sans $rCBV_{mean}$) est un index discriminant des tumeurs de HG vs BG. De plus, c'est un index facile à calculer en routine clinique.

Le volume sanguin cérébral relatif peut être déjà considéré comme faisant parti de la routine clinique suivant les sites d'exploitations.

L'analyse discriminante des données TEP/TDM et d'IRM confondues permet de discriminer les différentes classes tissulaires. Ainsi les critères multiples [$SUV_{max}, rCBV_{mean}$] et [$rk_1, rCBV_{mean}$] permettent tous deux un classement correct de 82,4% des tumeurs de haut grade et 70,0% des tumeurs de bas grade.

Nos travaux propose une méthode de fusion des informations microvasculaires et métaboliques. Dans le cas du diagnostic différentiel des gliomes, l'information microvasculaire n'apporte cependant pas d'information plus discriminante que l'information métabolique seule.

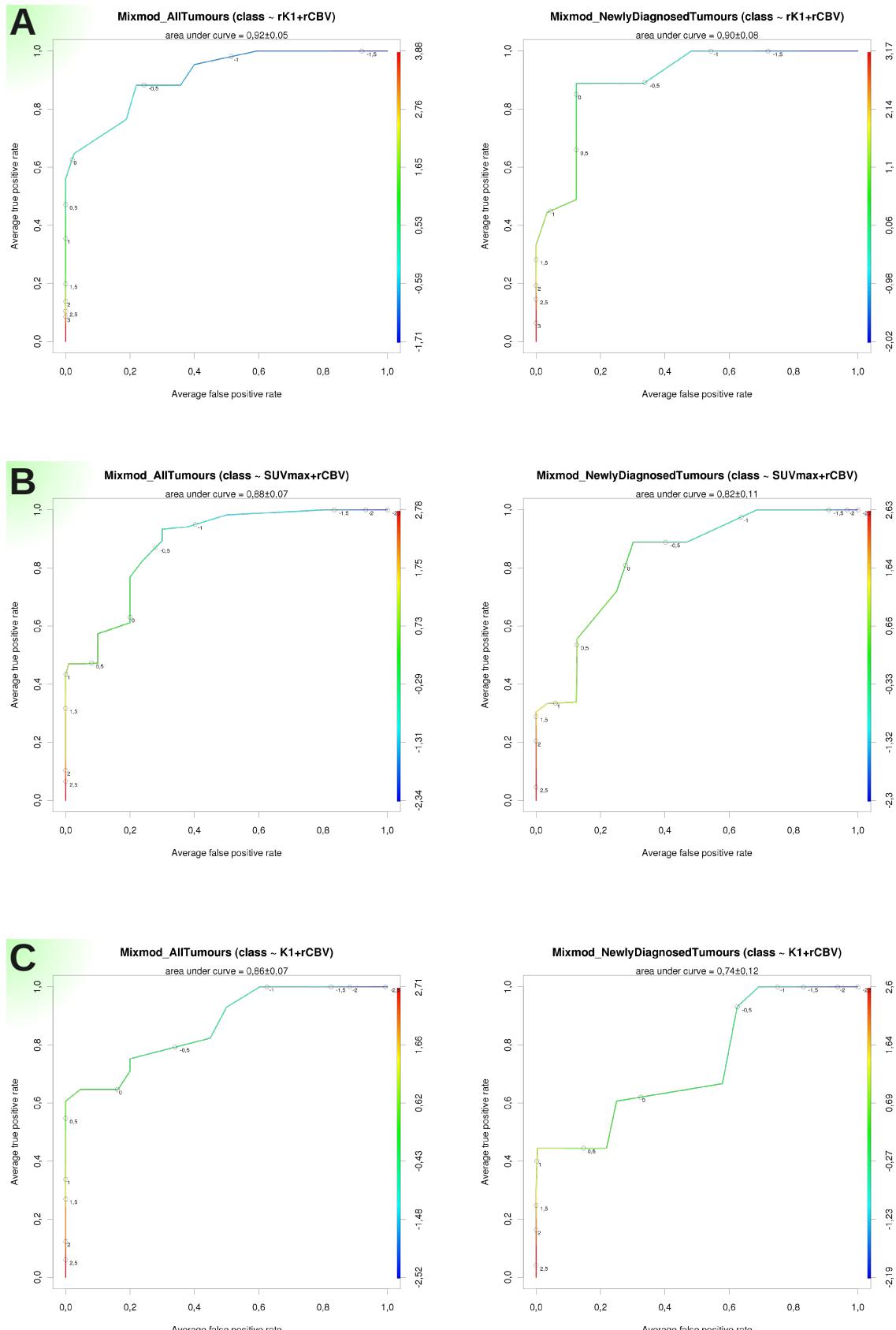


FIG. 13.10 – Courbes ROC associées aux rk_1 , SUV_{max}^{total} , k_1 et $rCBV_{mean}$ du groupe de toutes les tumeurs primitives et récidives (gauche) et du groupe des tumeurs primitives seules (droite). **A** — ROC de l'index rk_1 et $rCBV_{mean}$. **B** — ROC de l'index SUV_{max}^{total} et $rCBV_{mean}$. **C** — ROC de l'index k_1 et $rCBV_{mean}$.

14

Discussion générale

14.1 ETAT DES LIEUX	233
14.2 APPORT DU TRAVAIL	233
14.2.1 Apport scientifique	233
14.2.2 Apport technologique en site clinique	235
14.3 LIMITES DU TRAVAIL	235
14.3.1 Étude pilote de pré-série	235
14.3.2 Étude clinique	236
14.3.3 Modification de l'acquisition dynamique TEP/TDM	236
14.3.4 Estimation de l'incidence de l'activité injectée sur la consommation tumorale	237
14.3.5 Modification du protocole d'estimation de l'AIF	237
14.3.6 Modification de la zone de référence TEP/TDM	237
14.3.7 Modification de la zone de sélection tumorale en TEP/TDM	237
14.3.8 Modification du traceur TEP	238
14.3.9 Ajout de séquences supplémentaires en IRM	238
14.3.10 Modification de la recherche du plateau initial en IRMp	238

14.1 ETAT DES LIEUX

Notre travail a débuté après la publication des résultats de l'étude de Schiepers et al. (2007) de 2007.

Pour rappel (cf. paragraphe 10.4.3, p.169), en 2007, l'étude de Schiepers et al. avec une méthode d'acquisition dynamique et une analyse compartimentale (24 tumeurs primitives récidivantes et 9 tumeurs primitives initiales) montre une différence significative entre les HG et BG pour les tumeurs primitives initiales ($S, p<0,01$) et n'indique rien sur les tumeurs primitives récidivantes.

En 2010, l'étude de Fueger et al. (2010) réalisée dans la même équipe avec une méthode statique (37 tumeurs récidivantes et 22 tumeurs primitives initiales) démontre à l'aide de la mesure de la SUV^{max} une différence significative entre les HG et BG pour les tumeurs primitives initiales ($S, p=0,005$) mais pas pour les tumeurs récidivantes SUV^{max} (NS, $p=0,22$). De plus, cette étude démontre une différence significative entre le grade tumoral et le ki-67 pour les tumeurs primitives initiales ($S, p=0,001$) mais toujours pas pour les tumeurs récidivantes ($S, p=0,41$).

Pour la partie TEP, notre étude utilise une méthode dynamique identique à celle de Schiepers (à l'AIF près). Nous étudions aussi des paramètres statiques (SUV^{max}) comme celle de Feuger. Nous avons ainsi l'association des deux articles en un.

Dans l'article de Schiepers (cf. paragraphe 10.4.4, p.174), l'AIF est mesurée dans le sinus transversal et permet d'extraire $k_1 = 0,347 \pm 0,399$, c'est-à-dire un coefficient de variation de 1,15. De notre côté, nous obtenons $k_1 = 0,235 \pm 0,151$, soit un coefficient de variation de 0,64 suggérant que notre approche présente une variabilité plus faible que celle de Schiepers. Nous pensons que cette différence provient d'un effet de volume partiel plus important lorsque l'AIF est mesurée dans le sinus transversal que dans l'aorte thoracique.

Notre étude démontre la faisabilité de la prise artérielle non invasive thoracique pour l'obtention de l'AIF. Notre technique est de meilleure qualité et physiologiquement plus proche de l'artère que l'utilisation du sinus transversale (retour veineux) pris dans l'étude de Schiepers.

Nous avons en outre intégré les données issues de l'IRMP de notre étude. Cette plus-value recherchée par des images de perfusion en IRM ne conduit pas à un gain substantiel en termes d'AUC par rapport aux AUC obtenues en TEP seule pour la caractérisation tumorale. Elle donne cependant, par la méthodologie mise en place, des possibilités d'extension avec l'ajout de nouveaux paramètres.

14.2 APPOINT DU TRAVAIL

14.2.1 Apport scientifique

Rappelons la question posée du formulaire explicatif de l'examen donné au patient (cf. Annexe p.251) :

Quel objectif visons nous ?

La réponse envisagée au départ de cette étude était :

- L'objectif principal est de déterminer la capacité discriminante de la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa dans l'aspect métabolique (processus organiques nécessaires à la vie) de la tumeur. En effet, la ^{18}F -Dopa nous apporte l'information métabolique de la tumeur alors que l'IRM nous apporte l'aspect microvasculaire (petits vaisseaux qui nourrissent la tumeur). La combinaison des deux techniques complémentaires nous indiquera un fonctionnement plus précis sur la tumeur et nous fournira des renseignements sur le fonctionnement tumoral, son étendue.

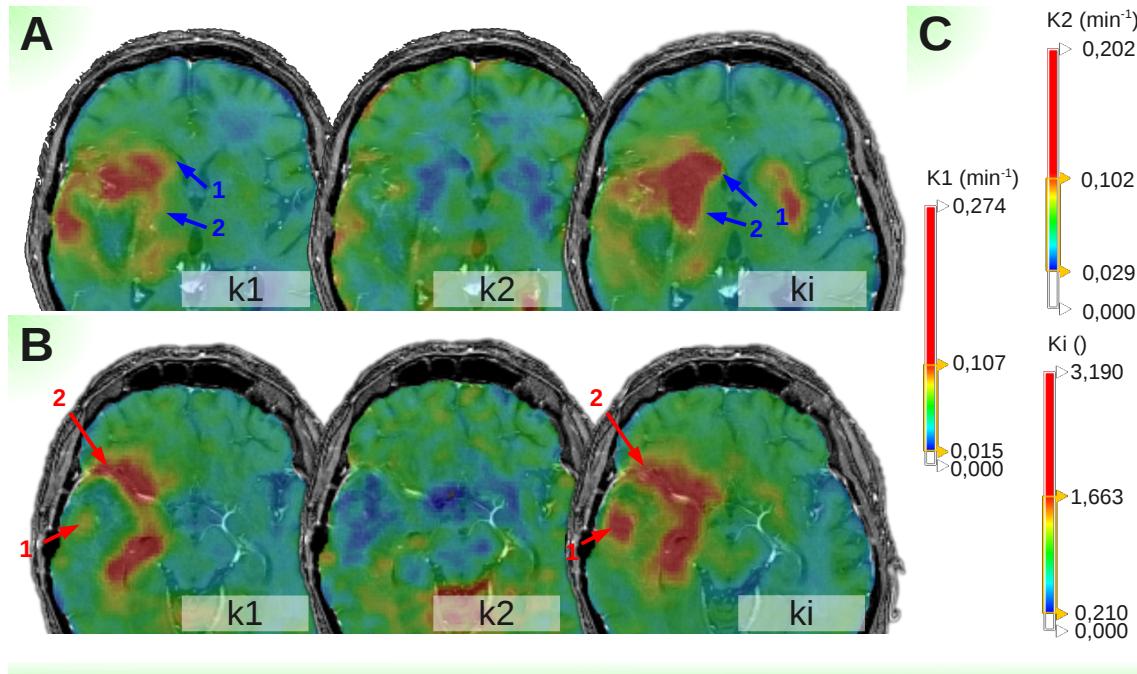


FIG. 14.1 – TEP/TDM ^{18}F -Dopa cinétique de k_1 et k_2 et volume de distribution k_i d'un glioblastome de grade IV de l'OMS (patient n°8). A — position z centrée sur les noyaux caudés et les putamens. B — position (z - 3,8mm). C — palettes de couleurs communes aux images.

La figure 14.1 présente l'avancée scientifique obtenue après 3 ans de recherche par l'intermédiaire du processus de calcul de la TEP/TDM dynamique mis en place au cours de ce travail. Nous parvenons à visualiser une vitesse d'apport en acide-aminé non homogène dans la tumeur (fig. 14.1-B-flèches rouges numéro 1 vs 2). Les images sont informatives dans le contexte d'imagerie cérébrale tumorale chez l'humain en général.

Nous localisons une zone de faible vitesse d'apport en Dopa ($k_1 \simeq 0,087 \text{ min}^{-1}$) et de faible vitesse de libération ($k_2 \simeq 0,040 \text{ min}^{-1}$) correspondant à la flèche rouge n°1.

Nous localisons une autre zone, de propriétés différentes, avec une vitesse élevée d'apport en Dopa ($k_1 > 0,107 \text{ min}^{-1}$) et de vitesse de libération moyenne ($k_2 \simeq 0,090 \text{ min}^{-1}$) correspondant à la flèche rouge n°2.

La tumeur étudiée présente donc un comportement différent suivant les zones.

Ce type d'informations combinées avec le fait qu'un processus tumoral actif possède un k_1 élevé peut permettre de définir un site privilégié de biopsie : choix de localisation antérieure (flèche rouge n°2) plutôt que temporaire (flèche rouge n°1).

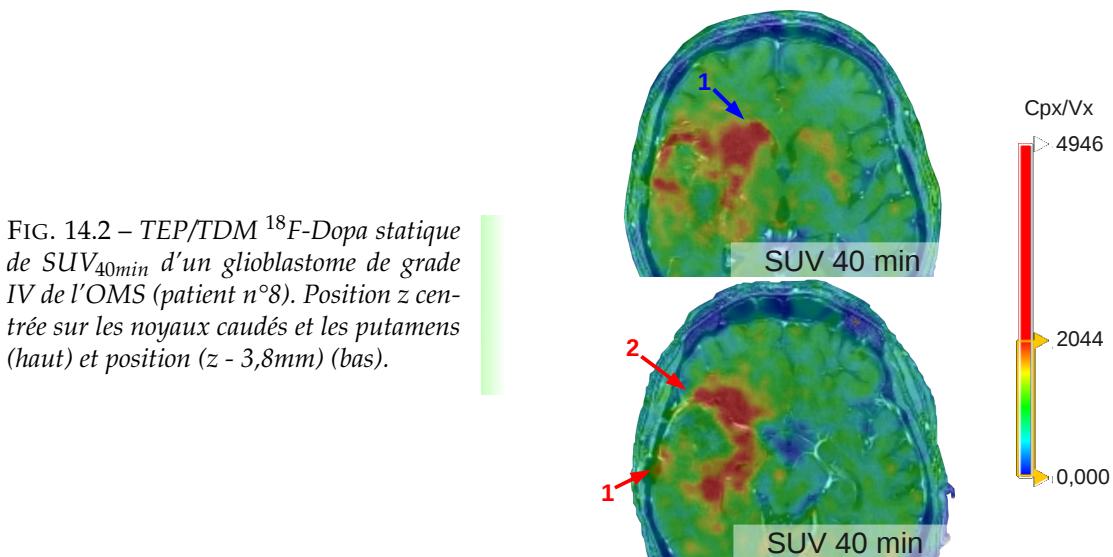


FIG. 14.2 – TEP/TDM ^{18}F -Dopa statique de $\text{SUV}_{40\text{min}}$ d'un glioblastome de grade IV de l'OMS (patient n°8). Position z centrée sur les noyaux caudés et les putamens (haut) et position (z - 3,8mm) (bas).

De plus, la différence de vitesse k_1 entre le striatum droit et celle du glioblastome nous permet de délimiter facilement la tumeur sans être gêné par la consommation striatale physiologique (fig. 14.1-A-flèches bleues). Cette différenciation (tumeur/striatum) est plus difficile à observer sur une image statique de SUV de 40 minutes (fig. 14.2).

A noter le SNR plus élevé de l'imagerie de 40 minutes comparativement aux images de flux k_1 et k_2 et au volume de distribution k_i .

14.2.2 Apport technologique en site clinique

L'utilisation du *mode liste* de la TEP/TDM n'est pas encore courant en clinique. Ce mode comporte ainsi des effets inévitables de "bugs" (cf. Barrières technologiques A.1.2, p.246). Pouvoir l'utiliser augmente la souplesse de la reconstruction et la rend possible "à la demande" après l'acquisition totale des coups pendant 40 minutes. Nous pouvons ainsi modifier les intervalles de temps de reconstruction (notamment les 1 minute / images ou les 40 minutes / images) en post-acquisition. Ce mode d'acquisition encore peu répandu dans les sites cliniques nous fait évoluer par rapport au contexte habituel des études statiques et facilite la réalisation d'études dynamiques.

L'ensemble des logiciels utilisés dans cette étude (cf. §A.2, p.249) sont maintenant accessibles sur le site clinique.

14.3 LIMITES DU TRAVAIL

Les limites de ce travail pourraient conduire à des modifications futures que nous discutons ici.

14.3.1 Étude pilote de pré-série

Notre étude rentre dans un cadre de pré-série pilote pour déterminer la faisabilité de la technique dynamique mise en place. Cet aspect volontairement restrictif correspond à une mise en place d'un traitement dynamique en TEP/TDM de départ dans un service clinique où rien n'existe dans ce domaine.

Cette étude pilote ne nous a pas permis de réunir suffisamment de tumeurs primitives initiales de même type pour rentrer dans un cadre d'une série clinique. Nous considérons actuellement la série clinique comme l'étape suivante.

14.3.2 Étude clinique

Une étude clinique pourrait envisager d'examiner de nouvelles hypothèses soulevées par les résultats de la pré-série. Par exemple, étant donné que chaque patient bénéficie normalement d'une IRM de façon systématique et que la ^{18}F -Dopa coûte cher, quel pourrait être l'apport spécifique d'une TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa chez les patients qui n'ont pas d'augmentation de CBV (14 / 27 patients au total), vu le risque de faux négatifs pour le CBV (4 / 17 patients de tumeurs de haut grade). Clairement, cette question prendrait toute son importance pour les tumeurs de HG pour qui le CBV est non contributif mais notre effectif actuel (4 patients de tumeurs HG faussement négative en CBV) ne nous permet pas statuer sur l'apport de la TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa aujourd'hui.

14.3.3 Modification de l'acquisition dynamique TEP/TDM

Une limite de notre méthode d'exploitation reste l'estimation du signal d'AIF en TEP/TDM grâce à une modélisation basée sur la mesure en début d'acquisition dans l'aorte thoracique par une mono-exponentielle décroissante. La modélisation de l'AIF gagnerait à être bi-exponentielle, ou mieux encore, une mesure invasive de l'AIF permettrait de réduire les biais de quantification.

Pour arriver à une modélisation bi-exponentielle, des points de mesure répétitifs dans l'aorte thoracique sont nécessaires. Cela impliquerait une bascule périodique du champ d'acquisition TEP entre le thorax et la tête.

Dans ce cas, nous aurions un problème de position des bras du patient. L'injection d'un produit radioactif doit être faite dans des conditions ergonomiques permettant la radio-protection du manipulateur. La position des bras le long du corps est non envisageable pour permettre une telle injection. Il est impossible pour le manipulateur de pouvoir injecter dans de bonnes conditions avec l'espace disponible entre les deux anneaux TEP et TDM. Une solution serait d'utiliser une tubulure plus longue mais cela entraînerait une exposition au rayonnement augmentée. De plus, le bolus serait déjà dilué dans la tubulure et le rinçage plus compliqué.

L'injection doit donc être réalisée à l'extérieur des deux machines avec une position des bras vers la tête pour réunir les meilleures conditions d'injection. De plus, la position du patient dans la machine étant alors compatible avec une acquisition thoracique celle-ci peut donc commencer au plus tôt.

Par contre, dans ce cas, la position des bras devient gênante pour l'acquisition cérébrale puisque l'image serait dégradée par l'atténuation des bras dans le champ de vue. Nous n'avons pas d'option possible et devons replacer les bras du patient le long du corps.

L'ensemble de ces remarques rend incompatible la prise artérielle thoracique périodique pendant l'acquisition cérébrale des 40 minutes, pour deux raisons : le confort du patient et l'exposition des manipulateurs à chaque déplacement de table. Une troisième raison doit être évoquée : la complexité de l'acquisition rend la répétabilité des tâches plus difficile à réaliser avec une erreur humaine qui augmentera encore et pourra annuler l'intérêt de cette activité de recherche.

14.3.4 Estimation de l'incidence de l'activité injectée sur la consommation tumorale

Nous notons un rapport entre l'activité injectée maximale et minimale rapportée au poids de $2,7/1,13 = 2,4$ de quantité d'activité injectée. L'incidence de cette différence de quantité injectée sur la consommation tumorale pourrait être estimée en partageant le groupe des patients (tumeurs HG et BG confondues) en deux groupes par rapport à la médiane d'activité injectée puis d'effectuer une comparaison des résultats de l'activité spécifique tumorale de deux groupes.

14.3.5 Modification du protocole d'estimation de l'AIF

Un protocole de recherche supplémentaire pourrait être indiqué avec une prise de sang artérielle afin de réduire les biais de l'estimation de l'AIF.

14.3.6 Modification de la zone de référence TEP/TDM

Une particularité intéressante de l'organe étudié, le cerveau, est sa symétrie. Plutôt que de prendre le cervelet comme référence, la zone de référence en TEP/TDM pourrait être l'exacte symétrie en axe Y de la zone tumorale. Cette méthode n'a pas encore été testée.

Les avantages de cette méthode résident dans la segmentation des tumeurs rendue encore moins dépendante de l'utilisateur puisque il n'y aurait plus de zone de cervelet à définir. De plus, la zone saine peut être incluse dans la classification avec le modèle de mélange de gaussiennes de la même manière que l'est déjà la zone saine pour le calcul du $rCBV$.

Par extension, il serait possible d'envisager une seule et même zone saine pour les deux modalités.

14.3.7 Modification de la zone de sélection tumorale en TEP/TDM

Dans cette étude, les zones de sélection tumorale en TEP/TDM sont toutes tracées sur le volume TEP de 40 minutes car ces images possèdent le meilleur SNR. Nous avons donc, par construction, un biais substantiel à l'extraction des valeurs de k_1 provenant d'une sélection non ciblée sur les valeurs de k_1 .

L'exploitation des images de cinétique k_1 ou k_i maintenant accessible techniquement ont l'avantage de posséder un SNR plus élevé que celui des images de 40 minutes (pour les tumeurs de HG). De plus, nous pouvons constater sur ces images que les tumeurs possèdent des zones non homogènes (en vitesse (pour k_1) ou en quantité (pour k_i) de traceur) de localisation interne à la zone définie au départ par l'image de 40 minutes (fig. 14.2 et 14.1, p.234).

Cela implique de sélectionner à nouveau les régions tumorales k_1 en fonction des images k_1 et de faire de même pour la sélection k_i sur les images k_i . Les valeurs extraites seraient alors moins biaisées.

Les résultats de la caractérisation tumorale avec les index k_1 ou rk_1 s'en trouveraient améliorés.

14.3.8 Modification du traceur TEP

L'utilisation de traceurs plus spécifiques du processus tumoral avec l'application du même traitement développé ici porterait des résultats plus robustes. N'oublions pas que le devenir de la F-Dopa dans la tumeur n'est toujours pas connu.

14.3.9 Ajout de séquences supplémentaires en IRM

L'utilisation de séquences de diffusions ou de spectroscopie peut apporter d'autres informations complémentaires au volume sanguin cérébral. C'est aussi un moyen de s'affranchir des artefacts de l'IRMp.

14.3.10 Modification de la recherche du plateau initial en IRMp

Les calculs de reconnaissance de plateau pré-bolus sont actuellement suffisants dans notre étude mais peuvent paraître sommaires si l'étude venait à s'étendre. Il faudrait reprendre la méthodologie en ce qui concerne les tests d'arrêt des algorithmes qui sont actuellement fondés sur une variation de pourcentage de signal.

Une méthode plus appropriée serait envisageable. Par exemple, une monoexponentielle décroissante estimée sur la phase d'équilibre du signal en début d'acquisition en IRMp qui serait plus robuste que la méthode actuelle.

Ces images de début d'acquisition sont pour certains constructeurs des images éliminées à la reconstruction (*dummy image*). Cette méthode de détection mis en place dans notre étude peut donc être obsolète en fonction des constructeurs.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de ce travail, nous avons développé un modèle de caractérisation des tumeurs gliales. La précision de cette caractérisation est essentielle et la détection du seuil critique d'évolution d'une tumeur vers du haut-grade est de plus en plus affiné.

Pour cette caractérisation, nous avons proposé une méthode de décorrélation des informations contenues de façon globale dans les données de la ¹⁸F-Dopa TEP/TDM en informations métaboliques et microvasculaires et combiné ces résultats aux données microvasculaires fournies par l'IRM de perfusion.

Nous avons mis en correspondance les examens IRM et TEP/TDM à la ¹⁸F-Dopa de 28 patients suivis pour tumeurs gliales. La relecture globale et systématique des examens pour chaque patient nous a permis de les classer selon leur grade : 18 patients présentant des tumeurs de haut grade et 10 de bas grade.

Pour analyser conjointement les données des différentes techniques, une extraction préalable des données microvasculaires de l'IRM a été nécessaire, par la définition de volumes d'intérêt contenant cette information. Les critères essentiels pour chaque volume sont de contenir l'information microvasculaire et métabolique de la lésion à l'exclusion du tissu normal adjacent et, d'être discriminant entre tissus sain et pathologique. Très vite nous avons été confronté aux limites intrinsèques de la technique, liées à l'acquisition en écho de gradient en IRM de perfusion. Cette séquence est sensible à l'artefact de susceptibilité magnétique et présente des défauts d'information dans les zones d'interface parenchyme/air ou os, dans les lésions opérées avec remaniements hémorragiques.

Nous avons constaté que les VOI tracés en TEP/TDM ne se superposaient pas aux VOI de l'IRM, les régions tracées en TEP/TDM étant globalement plus étendues, mais pas pour autant englobantes. Cette différence s'explique probablement par l'existence de cellules isolées à fort potentiel de malignité au sein de l'œdème péri-lésionnel, entraînant une fixation, sans traduction en IRM. Nous aurions besoin d'une histologie plus poussée pour vérifier cette possible affirmation.

Il existe une fixation en TEP/TDM dans les tumeurs de haut et de bas grades, cette technique peut permettre de différencier les grades sur les seuls résultats de la fixation globale à 40 minutes sans considérer la dynamique de fixation. Dans les bas grades, il est impossible d'accéder à l'information microvasculaire par l'intermédiaire de l'IRM, par la définition même des critères de bas grade (pas de rehaussement, pas de néoangiogenèse). Pourtant, la classification OMS décrit dans les oligodendrogiomes à faible degré de malignité un réseau de fins capillaires pathologiques. Deux conclusions s'imposent : soit il existe réellement un fin maillage de capillaires ne donnant pas de signal identifiable en IRM de perfusion du fait de la sensibilité de détection limitée de l'IRM, soit la lésion de bas grade ne présente aucune néovascularisation, ce qui est contradictoire avec les données neuro-pathologiques. Comme il paraît peu envisageable de considérer une lésion

tumorale potentiellement progressive, en expansion, sans un substrat microvasculaire apportant oxygène et métabolites, nous favorisons la 1^{re} conclusion.

Parallèlement, la perspective reste de pouvoir obtenir l'information métabolique mise en correspondance avec l'information globale fournie par la TEP/TDM. Par une étude dynamique du signal, nous avons dégagé des critères de caractérisation au niveau du voxel, pour obtenir au final une caractérisation et une discrimination des différentes classes tissulaires basées sur des critères de fonctionnement cellulaires.

Il nous a donc semblé impossible de systématiser le tracé des volumes d'intérêt sur les données de l'IRM ou de la TEP/TDM. La méthode de segmentation manuelle que nous avons employée implique un biais lié au défaut de reproductibilité de ces mesures. Nous avons étudié la possibilité d'améliorer la méthode de sélection et de réduire ce biais.

Notre objectif a donc été de créer un VOI commun par l'union des VOI issus des deux modalités TEP/TDM et IRM pour limiter des biais potentiellement introduits par le choix de ces VOI. Une procédure entraînant la construction d'un histogramme bimodal IRM/TEP a été mise en place afin de pouvoir procéder à une classification d'histogramme sous la forme d'un mélange de trois gaussiennes.

La validation de cette caractérisation haut grade *vs* bas grade des tumeurs en fonction des entrées TEP/TDM et IRM a été effectuée par une analyse discriminante linéaire avec validation croisée *leave-one-out* et selon plusieurs couple d'index. Le couple [rk_1 , $rCBV_{mean}$] ($AUC = 0,92 \pm 0,05$) est équivalent au couple [SUV_{max}^{total} , $rCBV_{mean}$]. Ce sont des couples possédant la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité. Les résultats montrent que la procédure employée permet une discrimination du grade tumoral avec un classement tumoral correct de 82% des tumeurs de haut grade et 70% des tumeurs de bas grade. La fusion de données TEP/TDM et IRM est nécessaire pour atteindre cet objectif.

Lors de l'étude mono-modale, l'IRM de perfusion seule avec l'index discriminant $rCBV_{mean}$ permet une discrimination entre les tumeurs de haut-grade et de bas-grade de ($AUC = 0,88 \pm 0,06$) tandis que la fixation tumorale en TEP/TDM seule estime cette discrimination avec l'index k_1 ($AUC = 0,92 \pm 0,05$).

Cette procédure et notamment l'analyse compartimentale en TEP avec une segmentation optimale peut donc servir à affiner le diagnostic. Nous pouvons envisager qu'elle pourra également améliorer la mise en évidence de l'efficacité des traitements de radiothérapie et nouvelles chimiothérapies, thérapies moléculaires ciblées, en proposant des index de viabilité cellulaire directement dérivés des propriétés des cellules et des tissus tumoraux eux-mêmes.

Cette étude montre qu'il est possible d'établir une caractéristique constante des gliomes, c'est-à-dire l'augmentation du volume de transfert des acides aminés d'asymétrie *Left* pour la tumeur.

Cette méthode à l'avantage d'être possible en recherche clinique sur des petites séries monocentriques. Son caractère non-invasif nous a permis de sortir cette méthode habituellement établie dans un contexte de laboratoire et de pouvoir l'effectuer sur l'homme.

LIMITES

L'effectif est restreint, nous devons l'augmenter avec des patients ayant une anatomo-pathologie connue et éligible pour notre étude. Cela nous permettrait aussi de pouvoir dissocier les patients en phase de récidive (dont on connaît le grade) et les patients ayant des tumeurs primitives pour effectuer une différenciation tumorale moins biaisée. Avec une cohorte suffisante, la sélection du type tumoral permettrait de n'étudier dans l'étude que les mêmes tumeurs : que les oligodendrogiomes ou que les astrocytomes, ...

Les images de TEP/TDM nous rendent toujours la combinaison du métabolisme tumoral et de la physiologie naturelle des cellules saines, le tout en fonction de la densité cellulaire de chacune des parties. Il est encore impossible de définir ces types cellulaires de manière individuelle.

PERSPECTIVES

Dans la continuité directe de notre travail de thèse, nous pouvons envisager plusieurs extensions possibles.

A court terme :

Nous pouvons en ce qui concerne l'élaboration d'images paramétriques, obtenir des images régionales très précises de constante de transfert tumorale de ^{18}F -Dopa (comme le k_1 de notre étude) exempte du compartiment vasculaire. Nous avons ainsi accès à des images de transfert de l'acide aminé aromatique L-dopa au plus près de la tumeur, et dans la tumeur.

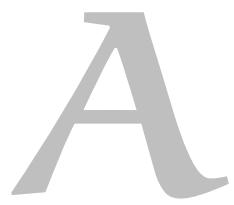
Nous n'avons aucune limitation dans le nombre d'index discriminants combinés pour cette procédure. Même si chaque critère apporte un biais dans la mesure conjointe, la recherche de couple d'index de significativité plus élevée que celui obtenu dans cette étude est réalisable. Nous pouvons ainsi remplacer le critère $rCBV_{mean}$ le plus contraignant ou ajouter un(les) critère(s) suivant(s) :

- spectro IRM : les données de spectroscopie tumorale ajoutant une spécificité supplémentaire par l'inversion des pics de fréquence du NAA et de la choline ou de la créatine qui peuvent être quantifiable (Yerli et al. 2007, Law et al. 2003). L'AUC est alors un index discriminatoire des tumeurs HG vs BG complémentaire possible.
- diffusion IRM : les données de diffusion tumorale sont aussi un critère de densité de tumeurs malignes. Le mouvement brownien des molécules d'eau est plus ralenti dans un tissu de densité cellulaire élevé comme celui des tumeurs de haut grade que dans un tissu de densité cellulaire normale. Le coefficient apparent de diffusion est alors un index discriminatoire des tumeurs HG vs BG complémentaire possible (Provenzale et al. 2006, Price 2010).
- FLT TEP/TDM ou FCholine TEP/TDM : le traceur membranaire de cellule et la prolifération tumorale peuvent apporter une discrimination plus spécifique sur le grade tumoral (DeGrado et al. 2001, Chen et al. 2005b).

A long terme :

La technique d'analyse dynamique effectuée dans cette étude peut être étendue à d'autres protocoles et d'autres zones d'explorations. Par exemple, des traitements de tumeurs hépatiques sont envisageables avec l'acquis technique actuel. Des traitements de tumeurs pulmonaires seraient même simplifiés puisque l'AIF serait intégralement évaluée tout au long de l'acquisition du thorax en même temps que la zone pulmonaire. Les thérapies pourraient être plus ciblées en fonction de ses résultats en recherche clinique avec éventuellement l'élaboration de cofacteurs thérapeutiques ciblés.

Avec les machines d'avenir combinant IRM et TEP, cette étude pourrait être du domaine de la routine clinique. Nous espérons alors une confirmation de nos résultats "en direct".



Annexes

A.1 CONTRIBUTIONS	245
A.1.1 contributions d'ordre administratif	245
A.1.2 contributions d'ordre technique et scientifique	245
A.2 LOGICIELS EMPLOYÉS	249
A.3 CONSENTEMENT DU PATIENT	250
A.4 FORMULAIRE EXPLICATIF DE L'EXAMEN (POUR LE PATIENT)	251
A.5 PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE ASSOCIÉ À L'ÉTUDE	253
A.5.1 Objet de la recherche	253
A.5.2 État de l'art	253
A.5.3 Intérêt scientifique	255
A.5.4 Intérêt pour le service de santé des armées et/ou la Défense	256
A.5.5 Références bibliographiques	257
A.6 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	259
A.6.1 Introduction	259
A.6.2 Aspects qualitatifs	260
A.6.2.1 Introduction	260
A.6.2.2 Substance active	261
A.6.2.3 Produit fini	261
A.6.3 Aspects non cliniques	262
A.6.3.1 Discussion sur les aspects non cliniques	262
A.6.3.2 Risque environnemental	262
A.6.4 Aspects cliniques	262
A.6.4.1 Introduction	262
A.6.4.2 Discussion sur les aspects cliniques	262
A.6.4.3 Sécurité clinique	266
A.6.4.4 Pharmacocinétique	266
A.6.5 Discussion globale, évaluation du rapport bénéfice/risque et recommandations	267
A.7 RÉSOLUTION D'UN MODÈLE COMPARTIMENTAL	268
A.8 MIXMOD : ALGORITHMES	270
A.8.1 Vraisemblance	270
A.8.2 Algorithme EM	270
A.8.3 Algorithme CEM (variante de EM)	271
A.9 DISTRIBUTION RÉELLE ET PRÉDICTION (TOUTES LES TUMEURS)	272

A.1 CONTRIBUTIONS

Ma contribution peut être fractionnée en deux activités complémentaires, l'une d'ordre administrative, la seconde d'ordre scientifique et technique.

A.1.1 contributions d'ordre administratif

Sur le plan administratif, j'ai élaboré le projet de recherche clinique (PRC) intitulé : "Imagerie multimodalité TEP/TDM/IRM de perfusion pour la caractérisation des tumeurs cérébrales" (cf. paragraphe 5.1.3, p.89 et PRC annexé p. 253).

Le recrutement de patients atteints de tumeurs de bas grade étant très limité à l'Hôpital du Val-de-Grâce, j'ai mis en place une collaboration avec l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Les patients étaient donc recrutés non seulement à l'Hôpital du Val-de-Grâce dans les services de NeuroChirurgie et de Neurologie mais également à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière dans le service de NeuroChirurgie. Mon implication active pour le transfert des patients entre les hôpitaux a été capitale. J'ai dû prendre en charge totalement les relations entre les services pour des raisons de réactivité et de faisabilité. Ainsi, les services de neurochirurgie et d'imagerie médicale de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière n'ont eu qu'un référent unique sur l'hôpital du Val-de-Grâce aussi bien pour la partie médecine nucléaire que pour la partie imagerie médicale.

J'ai donc géré :

- la prise de rendez-vous TEP/TDM Dopa au Val-de-Grâce pour les patients provenant de la Pitié-Salpêtrière ; une sélection drastique des patients nous a permis de considérer uniquement les patients volontaires pour pratiquer un examen supplémentaire de recherche et de définir une cible plutôt orientée sur des tumeurs supposées de bas-grade.
- parfois la prise de rendez-vous d'IRM en concordance avec le rendez-vous TEP/TDM pour les patients provenant de la Pitié-Salpêtrière.
- les rendez-vous TEP/TDM Dopa pour les patients internes en collaboration avec le cadre de santé du service de médecine nucléaire.

J'ai également assuré la transmission des informations entre l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière et le Val-de-Grâce, c'est à dire :

- la communication des comptes-rendus cliniques des patients pour préparer les examens de TEP/TDM Dopa réalisés au Val-de-Grâce (fax, courrier) ;
- le transfert des images d'IRM des patients pour l'interprétation et le traitement des examens de TEP/TDM Dopa réalisés au Val-de-Grâce (clé USB, CDROM) ;
- le transfert des images d'IRMp réalisées à la Pitié-Salpêtrière (clé USB, CDROM) ;
- la communication du compte-rendu histologique après biopsie ou exérèse des patients concernés (fax, courrier).

A.1.2 contributions d'ordre technique et scientifique

J'ai procédé au transfert des examens DICOM par réseau sur la station de travail à l'hôpital du Val-de-Grâce et par CDROM ou clé USB pour ceux provenant de la Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Le choix de l'application *Brain Activity Research* (BAR) comme base de départ m'est apparu relativement judicieux. Je suis le seul développeur de cette application développée initialement pour l'IRMp. J'ai donc accès intégralement au code et la possibilité d'étendre

cette application à loisir. Son développement est relativement simplifié puisque ma formation initiale d'informaticien prend toute son importance ici.

La lecture des images DICOM était facilitée puisque déjà implémentée dans BAR. J'ai pu me concentrer sur l'ensemble des champs DICOM du format des images dynamiques de *Philips Medical System* pour lesquels des problèmes de taille nous ont fait perdre un temps énorme. De plus, il est apparu de très nombreuses incohérences dans l'utilisation des champs DICOM par *Philips Medical System*. Je cite pour exemple quelques difficultés rencontrées :

- le champ AcquisitionTime est vide pour certains volumes et parfois inversé ;
- le champ StudyTime est différent pour une reconstruction de 40 min ou d'1 min ;
- les champs Slope/Intercept sont parfois utilisés pour le champ de conversion entre Becquerel et coups/mL, parfois non, alors que le champ de conversion possède toujours une valeur non égale à 1 ;
- la syntaxe des champs DICOM n'est parfois pas respectée.

Le problème du recalage inter-modalité est plus compliqué qu'il n'y paraît au premier abord. Cette complexité suit d'ailleurs la loi de Hofstadter. Des applications (BrainVisa, ...) ont déjà été développées mais après test, elle ne nous sont pas parues satisfaisantes dans notre contexte. Le point faible est généralement le recalage angulaire. De plus, l'utilisation d'applications extérieures est problématique du fait des contraintes sur les formats d'entrée et de sortie des images mais également la lenteur du processus d'appel de ces applications.

Le même type de problème s'est posé pour le calcul des images de CBV. Des applications existent déjà pour effectuer ces calculs. Celle de la société GEHC qui nous est accessible et qui nous permet de calculer des images de CBV en est une. Elle m'a permis de valider mes propres images de CBV obtenues avec BAR. Ces applications sont propriétaires (GEHC, Siemens...) et empêchent souvent volontairement l'exportation de leurs résultats (ici la cartographie CBV). Elles ne gèrent pas forcément le recalage multi-modalité avec le CBV et avec les VOIs 3D dans un même temps.

Je cite ici un autre exemple pour argumenter le fait que même lorsque l'exportation est possible et qu'il n'y a pas de soucis de format de fichier, des problèmes peuvent subsister. L'application DPTOOL a été prévue pour exporter les cartographies de CBV mais c'est la précision sur les résultats qui est décevante puisqu'elle est non constante et oscille entre 1 et 10^{-2} en fonction des patients. Cette faible précision ne permet pas l'utilisation des cartographies de CBV pour la construction de notre histogramme avec les couples [rCBV, SUV].

Aucune application ne réunissait donc toutes les fonctionnalités nécessaires dans le cadre de notre étude. J'ai donc développé un processus de calcul du CBV, certes de développement complexe et long par rapport à l'utilisation d'un logiciel déjà fait, mais cette solution présente l'avantage de n'imposer aucune contrainte et donc aucune limite future. Je n'ai trouvé aucun code *open-source* dans le domaine du CBV !

Et j'ai effectué un choix de recalage inter-modalité en fonction de la possibilité d'implémentation dans l'application principale de traitement de cette étude (code java). J'ai donc implanté un plugin de recalage destiné à MIPAV dans BAR.

Pour des raisons d'indisponibilités de temps médecin, j'ai préparé manuellement l'ensemble des VOIs 3D puis les ai fait contrôler par un radiologue du service ou un expert en médecine nucléaire. Il a donc modifié mes VOIs devant moi avec des explications. J'ai donc appris mes erreurs "en direct" et les corrections imposées des VOIs devenaient de plus en plus minimales avec cette expérience supplémentaire.

J'ai également implémenté la liaison de notre application avec les programmes du *TurkuPet Center* en langage C pour l'implémentation de la modélisation compartimentale des données TEP.

Voici un aperçu des difficultés liées aux ressources informatiques en fonction des années écoulées de thèses :

- En 2007-2008-2009, sur une (vieille) machine possédant 2 Intel Xeon DualCore à 3,6 GHz (RAM 2 Go, DD RAID 1), soit 4 *threads* parallèles et un accès fichier avec le programme *TurkuPetCenter*, les calculs de K_1 sur les voxels constituant le VOI prenait en moyenne 4h (min : 1h, max : 30h) par patient. Soit environ 20 jours pour traiter les 28 patients de l'étude.
- L'accès à une machine plus récente en juillet 2010, avec 2 processeurs X5650 de 6 Cores Intel Xeon à 2,66 GHz chacun (RAM 12 Go, SSD RAID 0) permet d'effectuer 24 *threads* parallèles et rend ces extractions dynamiques (code C) de l'ordre de 1h par patient (accès par fichier).
- J'ai pu optimiser (en juin 2011) un accès direct Java → C → Java en mémoire pour les calculs de cinétiques. Je parviens ainsi actuellement à un temps de traitement des voxels du VOI de l'ordre de la micro-seconde. L'extension est devenue possible à l'ensemble de voxels de l'image pour un temps de traitement aux alentours de 10 secondes. Je peux donc maintenant produire des volumes entiers de cinétique K_1 , K_2 ...

J'ai développé et implémenté l'ensemble des procédures nécessaires à l'extraction des valeurs à partir des VOIs des différents volumes (géométrie 3D sur le volume de référence).

J'ai développé et implémenté les entrées/sorties correspondantes au logiciel MIXMOD fonctionnant sous Matlab.

J'ai codé en R l'ensemble des calculs statistiques (ROC+LVO).

Voici un résumé du temps passé sur ce projet. Les temps donnés ici sont bien entendus qu'une estimation sachant que toutes les tâches s'entremêlent.

Durée thématique de l'étude (début sept 2007) :

- recalage temporel intramodalité : déjà implémenté (cf. IRMf)
- recalage inter modalité : 5 mois
- traitement des volumes d'IRMP : 8 mois
- traitement des volumes TEP/TDM dynamique : 1 an
- étude jointe des modalités et analyses statistiques : 8 mois
- rédaction des articles ($\times 4$) et soumission : 1 an

Deux tâches supplémentaires m'incombent : j'ai du compléter mes unités d'enseignement de thèse à la faculté de Paris XI (1 mois) et surtout j'ai continué à exercer à plein temps "en tant qu'informaticien du service d'imagerie médicale de l'Hôpital du Val-de-Grâce" (estimation du temps impossible).

D'un point de vue plus scientifique, j'ai développé une approche originale de caractérisation tumorale avec l'exploitation des images de multimodalités par la construction d'histogramme de densité 3D comprenant des informations complémentaires d'IRM et de TEP.

J'ai utilisé une classification à partir d'un modèle de mélange gaussien et un algorithme EM encore sous-employée dans le monde de l'imagerie.

J'ai implémenté et rendu possible une solution non invasive de quantification en imagerie TEP cérébrale incluant une méthode originale d'estimation de l'AIF à partir de données d'aorte thoracique (en cours de validation).

A.2 LOGICIELS EMPLOYÉS

Cette page résume l'ensemble des logiciels employés dans cette étude, répertoriés dans l'ordre de leur parution au cours du traitement.

dcm4chee : Serveur DICOM : Ensemble de logiciels comprenant une interface utilisateur robuste (*Web-based UI*), un processus d'archivage DICOM (*DICOM Storage*), un processus de requête et récupération des objets DICOM (*DICOM Query/Retrieve*), un accès Web au contenu archivé (*WADO & RID*), d'autres services MPPS, GPWL, MWL, HL7, stockage (*Services DICOM*), notification (disponibilité et contenu), sortie sur média. Basé sous Java et prépackagé sous le serveur web JBOSS avec les bases de données Progresql, mySql.

◎ *GNU Library Public License, version 2, Open source* → www.dcm4che.org depuis 2006, activité dans les forums et les versions en 2011 ;

Brain Activity Research (BAR) : application Java développée par le candidat, permettant l'implémentation de :

dcm4che2, API Java : précurseur de dcm4chee, permettant une gestion des entrées/sorties DICOM par API java.

◎ *GNU Library Public License, version 2, Open source* → www.dcm4che.org ;

Piccolo, API Java : visualisation multiplanaire et multisérie par superposition de calques (basée sur le *Structured 2D Graphics Framework : Piccolo* :

◎ *The software is provided "as is", without warranty of any kind, Open source* → www.cs.umd.edu/hcil/jazz ;

Automated Image Registration (AIR), API C : recalage temporel des images de R.P. Woods

◎ *We make no warranty that this package is free of conceptual or programming errors; authorization to use, but not to distribute the AIR package, Open source* → bishopw.loni.ucla.edu/air5 ;

AlgorithmRegOAR3D, Plugin Java avec API : recalage multimodal des images basé sur les librairies de MIPAV

◎ *The software is provided "as is", without warranty of any kind, FreeWare, close source,* → mipav.cit.nih.gov, NormalizedMutualInformation, LeastSquares, CorrelationRatio, AlgorithmRegOAR3D ;

IRMp, IRMf : calculs de la perfusion et d'activation en IRM, développé en Java par le candidat

⊗ non disponible en ligne, contacter le candidat ;

VOIs : gestion de l'export des valeurs et contenus VOI vers MIXMOD en multisérie, ... développé en Java par le candidat

⊗ non disponible en ligne, contacter le candidat ;

Ihsol, API C : logiciel de *Full compartmental model fit* du *Turku Medical Cyclotron project* (Finlande) permettant l'exploitation de la dynamique des images TEP/TDM (cf. Annexe A.7 p.268)

◎ *GNU public licence (GPL) et GNU lesser public licence (LGPL)* → www.turkupetcentre.fi ;

MIXMOD, Matlab ou API C : *High performance model-based cluster and discriminant analysis* : maximisation de la vraisemblance avec les algorithmes EM, CEM et SEM

◎ *GNU public licence (GPL)* → www.mixmod.org ;

R : langage et environnement de calculs statistiques et graphiques (équivalent Matlab gratuit) permettant dans cette étude le calcul de l'analyse linéaire discriminante (ADL) et *Receiver Operating Characteristic* (ROC) multi-variables et *Leave-one-out*

◎ *GNU public licence (GPL)* → www.r-project.org ;

A.3 CONSENTEMENT DU PATIENT

Formulaire de recueil de consentement pour une personne participant à une recherche biomédicale.

Je soussigné M. (nom, prénom) accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée : « EXAMEN DE TEP/TDM A LA FLUORO-DIHYDROXYPHENYLALANINE-¹⁸ ou F-FDOPA » dont l'hôpital du Val-de-Grâce est le promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur (nom, prénom, téléphone) de l'hôpital :

Étant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation est libre et que mon droit de retrait de cette recherche peut s'exercer à tout moment ;
- Avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués ;
- Je pourrais avoir communication par le médecin au cours ou à l'issue de la recherche des informations concernant ma santé, qu'il détient ;
- J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas ;
- Je suis parfaitement conscient que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité mais je m'engage dans ce cas à en informer le médecin ; Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin.
- Sachant que le produit fluoro-dihydroxyphénylalanine-(¹⁸) ou ¹⁸F-Dopa est très coûteux, ne peut être utilisé que dans les quelques heures qui suivent sa livraison et est préparé spécialement pour moi, je m'engage à prévenir immédiatement le centre TEP si je décidais de ne pas me présenter à l'examen TEP/TDM ;
- Les données d'imagerie pour ce travail d'investigation scientifique n'impactent en rien ni la réalisation de l'examen ni l'utilisation des données cliniques ;
- Si je le souhaite, à son terme, je serai informé par le médecin des résultats globaux de cette recherche ;
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi ;
- Ma participation à cette recherche ne m'empêche pas de participer à une autre recherche biomédicale.

Fait à

Date :

Signature

Signature du médecin qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche.

Date :

Signature

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis au promoteur.

A.4 FORMULAIRE EXPLICATIF DE L'EXAMEN (POUR LE PATIENT)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous allez passer un examen. Nous vous remercions d'avoir accepté de passer un examen TEP/TDM à la $^{18}\text{FDOPA}$. Le descriptif de cette page vous permettra de mieux comprendre cet examen.

Commençons par déterminer les termes employés :

- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, principe d'acquisition des images et en même temps le nom de la machine d'acquisition ;
- TEP : Tomographie par Émission de Positron, principe d'acquisition des images et en même temps le nom de la machine d'acquisition ;
- TDM : Tomographie par DensitoMétrie (appelé communément scanner) ; identique à ceux qu'équipe la radiologie ;
- $^{18}\text{FDOPA}$: L-3,4-Dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-phenyl-alanine est le nom du traceur radioactif employé dans cet examen.

Pourquoi passer cet examen ?

Les tumeurs cérébrales primitives ont une incidence de 10/100000 par an ; les 2/3 sont considérées comme bénignes (gliomes de bas grade, méningiomes, adénomes hypophysaires) et 1/3 comme malignes, dont les plus fréquentes sont les gliomes de haut grade (ou glioblastomes dans la forme la plus avancée de grade IV). Elles représentent 1 à 2% des cancers. L'IRM morphologique, outil d'évaluation standard à l'heure actuelle, souffre de nombreuses limites, notamment concernant le diagnostic positif, le ciblage des biopsies chirurgicales et la délimitation tumorale pourtant essentielle au traitement.

Pourquoi la FDOPA ?

La TEP, dont l'intérêt a été largement démontré en oncologie (discipline médicale centrée sur les tumeurs) générale, est sous-utilisée dans cette pathologie en raison de l'absence de traceur adapté. La fluoro-dihydroxyphénylalanine marquée au Fluor 18 (^{18}F -Dopa) est un traceur (molécule se fixant sur certaines cellules) intéressant dans cette pathologie et permet d'améliorer la prise en charge des patients. La ^{18}F -Dopa est un acide aminé (constituant élémentaire des protéines) dont la fixation physiologique dans le cerveau donne une évaluation de la fonction neuronale (des cellules nerveuses) dopaminergique (utilisant ce neurotransmetteur, ie. molécule permettant le transfert d'information entre les cellules nerveuses) présynaptique (terminaison de cellules nerveuses venant faire contact avec un élément similaire d'une autre cellule nerveuse "post-synaptique", par lesquelles se transmet l'information). Cette fonction n'est élevée qu'au niveau des tumeurs et au niveau du striatum (amas de cellules nerveuses situé en profondeur dans le cerveau), mais celui-ci n'est pas gênant pour la recherche des tumeurs.

Cependant la demi-vie courte (élimination rapide) de la ^{18}F -Dopa limite son utilisation à de rares centres de recherche. Le service de médecine nucléaire du Val-de-Grâce a accès à ce nouveau traceur TEP.

Il a été démontré, dans une étude prospective préliminaire, la faisabilité de cette technique et son intérêt dans le diagnostic des gliomes de bas-grade et de haut-grade (de faible ou plus forte évolutivité, croissance) et nous souhaitons à présent évaluer son intérêt, couplé à l'imagerie standard (IRM –imagerie en résonance magnétique–). La TEP/TDM ^{18}F -Dopa sera réalisée dans le service de médecine nucléaire et les données

seront fusionnées avec l'IRM du service de radiologie.

Quel est l'objectif que nous visons ?

L'objectif principal est de déterminer la capacité discriminante de la TEP/TDM à la ¹⁸F-Dopa dans l'aspect métabolique (processus organiques nécessaires à la vie) de la tumeur. En effet, la ¹⁸F-Dopa nous apporte l'information métabolique de la tumeur alors que l'IRM nous apporte l'aspect microvasculaire (petits vaisseaux qui nourrissent la tumeur). La combinaison des deux techniques complémentaires nous indiquera un fonctionnement plus précis sur la tumeur et nous fournira des renseignements sur le fonctionnement tumoral, son étendue . . .

Y-a-t-il des risques ?

Il n'y a a priori aucun risque particulier recensé à passer cet examen, hormis celui d'une injection intra-veineuse. La faible et très courte radioactivité du traceur ne fait courir aucun risque à vous-même ni à votre entourage, et ne nécessite aucune précaution particulière à la suite de l'examen (isolement par exemple). Bien entendu, des réactions non encore décrites peuvent toujours théoriquement survenir ; c'est la raison pour laquelle cet examen s'effectue dans un contexte médicalisé.

Modalités de l'étude

Si l'examen en PET, de même que le traceur utilisé dans cette étude, ne sont pas utilisés pour la première fois, cette étude est nouvelle en ce sens que son but est d'évaluer "définitivement" l'intérêt de cet examen dans le bilan des tumeurs gliales. Comme pour toute étude ou évaluation clinique, les sujets passant cet examen doivent être affiliés à un régime de Sécurité Sociale, et même bénéficier d'une prise en charge à 100% (automatiquement délivrée dans le cas des gliomes, après demande faite par le médecin traitant ou référent).

D'autres questions ?

N'hésitez pas le jour de votre entrevue à poser toutes vos questions. Les médecins et autres investigateurs scientifiques impliqués dans cette recherche y répondront.

Merci de votre participation à cette recherche.

A.5 PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE ASSOCIÉ À L'ÉTUDE

Imagerie multimodalité TEP/TDM/IRM de perfusion pour la caractérisation des tumeurs cérébrales

Financement demandé : 14,6 k€

Durée : 24 mois

- Responsable scientifique : CDT SORET Marine, Docteur en imagerie médicale ;
- E-mail : marine.soret@laposte.net
- Téléphone : 01 40 51 46 65
- Fax : 01 40 51 41 55
- Etablissement : HIA du Val-de-Grâce
- Adresse établissement : 74 bd du Port Royal, 75005 PARIS

A.5.1 Objet de la recherche

L'objet principal de cette étude est le diagnostic entre tumeur cérébrale résiduelle active, récidive et lésions de radionécrose grâce aux informations combinées du TEP à la ¹⁸-FDOPA et de l'IRM de perfusion. En effet, pour les patients ayant été traités par chirurgie ou par radiothérapie, le diagnostic différentiel est actuellement basé sur les résultats de la biopsie. Ces travaux de recherche aboutiront à un logiciel permettant d'établir le diagnostic différentiel de façon non invasive à partir de la combinaison des données TEP et IRM de perfusion.

A.5.2 État de l'art

Les tumeurs cérébrales primitives ont une incidence de 1/10000 par an ; les 2/3 sont considérées comme bénignes (gliomes de bas grade, méningiomes, adénomes hypophysaires) et 1/3 comme malignes, dont les plus fréquentes sont les gliomes de haut grade (ou glioblastomes dans la forme la plus avancée de grade IV). Elles représentent 1 à 2% des cancers. L'étude du métabolisme et de l'activité maligne des tumeurs cérébrales représente un intérêt clinique majeur à tous les temps de leur prise en charge (diagnostic initial, récidive, évaluation de l'efficacité des traitements, optimisation des champs de radiothérapie, facteurs pronostiques). Lors du suivi des patients atteints de tumeurs cérébrales ayant été traités par chirurgie et/ou radiothérapie, le diagnostic différentiel entre lésion résiduelle ou récidive et séquelles thérapeutiques (en particulier radionécrose) est extrêmement problématique avec l'imagerie conventionnelle et seuls les résultats de la biopsie sont considérés comme fiables.

La tomographie d'émission de positons La tomographie d'émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle métabolique d'intérêt majeur en oncologie. La TEP consiste en l'injection d'un radiopharmaceutique, traçant la fonction étudiée et à son suivi par une imagerie tridimensionnelle dans l'organisme du patient. Le radiopharmaceutique le plus utilisé en routine clinique dans le domaine de l'oncologie est le fluorodeoxyglucose marqué au fluor 18 (F18-FDG). La biodistribution normale du FDG comporte une importante activité physiologique dans le cerveau dont le glucose constitue le métabolite principal, ce qui diminue le contraste entre tissu néoplasique et tissu sain. D'autres radiopharmaceutiques pour l'étude des tumeurs cérébrales sont donc développés [1].

Choix de la fluoroDOPA-(¹⁸) ou ¹⁸-FDOPA Pour l'imagerie des tumeurs cérébrales, il vaut mieux choisir des radiopharmaceutiques qui sont accumulés spécifiquement par le tissu néoplasique. Plusieurs radiopharmaceutiques correspondent à ces critères et sont des traceurs de différents processus métaboliques (métabolisme des acides aminés, des acides nucléiques, des lipides), marqués au carbone-11 ou au fluor-18. Actuellement, le radiopharmaceutique de référence (et le plus étudié) pour pallier l'insuffisance de sensibilité du FDG dans la détection des gliomes de bas grade est la méthionine-(11C) [2,3]. Malheureusement, les radiopharmaceutiques marqués au carbone-11 comme la méthionine-(11C) ne sont pas utilisables pour les centres cliniques n'ayant pas un cyclotron dans leurs locaux. Ce radiopharmaceutique n'est donc pas disponible au Val-de-Grâce. Si l'on prend comme critère une analogie des performances avec celles de la méthionine-(11C), en particulier la capacité d'identifier les gliomes de bas grade, un seul radiopharmaceutique analogue d'acide aminés est commercialisé en France : la fluoro-dihydroxyphénylalanine-(¹⁸) (¹⁸-FDOPA). La ¹⁸-FDOPA est proposée par la société Iason (Iason, GMBH, Graz, Autriche) avec une Autorisation de Mise sur le Marché pour la détection de récidive ou de la maladie résiduelle des tumeurs cérébrales primitives.

Revue de la littérature utilisant la ¹⁸-FDOPA La ¹⁸-FDOPA est un acide aminé dont la fixation physiologique dans le cerveau n'est élevée qu'au niveau du striatum. Elle est fixée par les gliomes, même de bas grade [4-8]. La première utilisation de la ¹⁸-FDOPA dans le cadre des tumeurs cérébrales est une étude de cas par Heiss en 1996 [4]. Becherer et al. ont comparé en 2003 les performances de la TEP à la ¹⁸-FDOPA à celles de la TEP à la méthionine-(11C) chez 20 patients avec des lésions cérébrales supratentorielles [5]. Les résultats obtenus étaient identiques pour les deux radiopharmaceutiques, avec des valeurs similaires de rapport de fixation entre la tumeur et le tissu controlatéral. Plus récemment, Chen et al [6] dans une série comparative avec la TEP-FDG portant sur 30 patients ont montré la nette supériorité de la ¹⁸-FDOPA pour le diagnostic et la détection des récidives des tumeurs de bas grades. La ¹⁸-FDOPA permettait dans cette étude de différencier récidive et radionécrose. Dans un résumé publié du congrès de la Society of Nuclear Medicine en 2006 [7], la même équipe proposait l'utilisation de la ¹⁸-FDOPA pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. La ¹⁸-FDOPA a été utilisée chez 14 patients, avant et une semaine après administration de la chimiothérapie. En parallèle, l'évaluation du traitement était appréciée par IRM à 6 semaines. 6/14 patients étaient considérés comme répondeurs en IRM. Les images précoces à la ¹⁸-FDOPA ont prédit correctement la réponse au traitement telle que définie par l'IRM tardive dans 13/14 cas. Dans le dernier cas, la ¹⁸-FDOPA a permis de prédire à raison une rechute alors que l'IRM demeurait faussement négative.

Utilité clinique de l'IRM de perfusion L'IRM, outre son caractère non invasif et son excellente résolution spatio-temporelle, est une méthode d'exploration à la fois morphologique, anatomique, fonctionnelle, métabolique et hémodynamique. La mise en place d'IRM à plus haut champ (3Tesla) et le développement méthodologique croissant de l'IRM fonctionnelle permettent aujourd'hui de nouvelles applications diagnostiques, comme la mesure de paramètres hémodynamiques de perfusion. Les produits de contraste classiquement utilisés en IRM sont à base de gadolinium (molécule diéthylène-triamine-penta-acétique : DTPA-Gd) et modifient les temps de relaxation (T1, T2) des signaux RMN observés. Ces produits de contraste, injectés par voie intraveineuse, sont véhiculés dans le compartiment vasculaire et sont distribués au compartiment tissulaire par extravasation vers les espaces interstitiels. Dans le cerveau, ils ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) lorsqu'elle est intègre. L'imagerie de perfusion étudie la microcirculation cérébrale grâce à un produit de contraste à base de gadolinium dont le passage vasculaire cérébral modifie le signal localement. Le passage vasculaire

du produit de contraste induit une variation du champ magnétique local avec un déphasage artificiel des spins (effet R, noté R2* en pondération T2*). Cette susceptibilité magnétique induit une chute importante de signal qui est proportionnelle à la concentration du produit de contraste. En l'absence de passage de la BHE, l'amplitude de la variation de la concentration de l'agent de contraste en fonction du temps est proportionnelle au volume sanguin régional (rCBV). L'IRM de perfusion a un intérêt dans les pathologies tumorales. Cet examen permet de mettre en évidence des zones de néoangiogénèse annonciatrices d'un remaniement microvasculaire dû à l'activité de la tumeur qui développe son propre réseau vasculaire. Une forte angiogénèse induit un volume sanguin cérébral local plus important, et donc une image de perfusion positive localement [9]. L'IRM de perfusion permet le suivi thérapeutique de tumeurs (gliome de haut grade [10], méningiome, lymphome, astrocytome pilocytique, métastase...), peut éliminer un autre diagnostic, ou encore orienter le geste biopsique vers une zone hypervascularisée.

Utilité de la multimodalité Les études de fusion en TEP/TDM et IRM sont complexes à mettre en œuvre et sont peu nombreuses en recherche clinique. Une étude de Talbot et al. [11] combinant l'IRM anatomique et le TEP/TDM à la ¹⁸-FDOPA a montré en 2006 l'intérêt de la fusion des deux modalités pour atteindre plus de précision dans les gestes chirurgicaux ou le plan de traitement en radiothérapie. Une étude récente en 2008 menée sur 91 patients par Ledezma et al. [13] montre que la ¹⁸-FDOPA permet une détection plus précoce que l'IRM anatomique pour le diagnostic de récidive et pour le diagnostic des tumeurs non rehaussées en IRM.

A.5.3 Intérêt scientifique

Objectif principal L'objet principal de cette étude est le diagnostic différentiel entre tumeur cérébrale résiduelle active, récidive et lésions de radionécrose grâce aux informations combinées des données TEP/TDM à la ¹⁸-FDOPA et IRM de perfusion. En effet, pour les patients atteints de tumeurs cérébrales ayant été traitées par chirurgie ou par radiothérapie, le suivi, la recherche de récidive et l'évaluation des masses résiduelles sont extrêmement problématique en utilisant l'imagerie conventionnelle et seuls les résultats de la biopsie sont fiables. Aussi est-il capital d'optimiser la prise en charge de ces pathologies en améliorant le diagnostique différentiel par des méthodes d'imagerie non invasives.

Le but de ces travaux de recherche sera de développer un logiciel permettant l'extraction et l'analyse de paramètres métaboliques et de perfusion caractérisant les tumeurs cérébrales à partir de la combinaison des données TEP/TDM à la ¹⁸-FDOPA et IRM de perfusion. Ces travaux permettront de mieux connaître le métabolisme des tumeurs cérébrales par l'étude du TEP/TDM à la ¹⁸-FDOPA, et le processus d'angiogenèse par l'étude d'IRM de perfusion.

Les études de fusion en TEP/TDM et IRM sont peu nombreuses en recherche clinique. Pourtant, les articles cités précédemment montrent un intérêt certain de la multimodalité dans l'augmentation de la spécificité et de la sensibilité pour le diagnostic différentiel des tumeurs cérébrales [11,12]. Si des études TEP/TDM à la ¹⁸-FDOPA [4-8] et l'IRM anatomique existent, des études comparant TEP/TDM à la ¹⁸-FDOPA et IRM de perfusion sont inexistantes à ce jour. Cet argument justifie à lui seul l'intérêt scientifique de ce projet de recherche clinique. Ce projet explore des données d'imagerie acquises dans des circonstances cliniques validées avec des traitements élaborés. Il devrait permettre d'extraire des paramètres physiologiques décrivant les tumeurs, notamment leur métabolisme et leur microvascularisation reflétant l'activité angiogénique, et de combiner ses

paramètres pour mieux caractériser les tumeurs. Il devrait permettre d'identifier des indicateurs de l'activité et de la viabilité tumorale, qui pourraient s'avérer utiles, à terme, pour le pilotage des traitements.

Objectifs secondaires Les objectifs secondaires sont l'étude des performances diagnostiques et pronostiques de la $^{18}\text{FDOPA}$ en TEP, ainsi que sa capacité à différencier tumeur résiduelle active, récidive et lésions de radionécrose, voire aboutir à l'optimisation des champs de radiothérapie, ou du guidage stéréotaxique. L'étude de Chen et al [6] a montré que la TEP à la $^{18}\text{FDOPA}$ permettait de différencier récidive et radionécrose mais une série de patient plus importante est nécessaire pour confirmer cette tendance qui concernait seulement 4 patient atteints de radionécrose. Une étude de Schiepers et al. [14] s'est intéressée à l'évolution de la concentration de $^{18}\text{FDOPA}$ au cours du temps pour caractériser les tumeurs cérébrales pour 37 patients dont 18 tumeurs de haut grade, 11 tumeurs de bas grade et 6 tumeurs traités par radiothérapie. Elle a mis en évidence une forte augmentation de la fixation tumorale après injection puis un retour progressif au cours du temps pour les tumeurs de haut-grade. À l'inverse, une croissance de la fixation plus faible suivant celle de la captation du striatum apparaissait caractéristique des tumeurs de bas-grade. Il semble également se dégager des tendances différentes pour les tumeurs ayant été traitées. Cette étude paraît prometteuse mais concerne peu de patients traités. L'hypothèse que nous formulons est qu'une étude plus précise de la cinétique de captation du traceur par les processus lésionnels pourrait apporter des éléments importants pour la caractérisation des récidives ou de la maladie résiduelle. Cette étude cinétique pourrait également être utile pour la différenciation des tumeurs de haut grade versus bas grade.

De plus, notons que : ce travail d'investigation scientifique n'affecte en rien ni la réalisation de l'examen ni l'utilisation des données cliniques. Seul le protocole de traitement des données acquises diffère ; l'examen d'IRM de perfusion reste standard et ne change pas la routine du service de radiologie dans l'étude de suivi de tumeur. Cet examen est déjà prescrit pour le suivi des tumeurs de ces patients ; l'examen TEP/TDM à la $^{18}\text{FDOPA}$ est un examen plus sensible pour le suivi des tumeurs cérébrale que la TEP/TDM au FDG [6]. Cette modalité d'imagerie sera utilisée selon les critères de l'AMM ; ce travail sera suivi et s'intègre dans le cadre d'une thèse de science du TLABCN Nioche encadrée par Mme BUVAT, directeur de chercheur CNRS de renommée internationale dans le domaine de la médecine nucléaire ; ce travail aboutira au développement d'un logiciel d'aide au diagnostic pour les tumeurs cérébrales qui sera utilisé dans le service de Médecine Nucléaire et dans le service d'Imagerie Diagnostique de l'Hôpital du Val de Grâce au profit des patients des services de neurologie et de neurochirurgie.

A.5.4 Intérêt pour le service de santé des armées et/ou la Défense

Le Val-de-Grâce est historiquement un hôpital de pointe dans le domaine de l'imagerie. Le service de Médecine Nucléaire du Val de Grâce a ainsi acquis en 1999 le premier appareil TEP clinique de France qui a évolué jusqu'à l'acquisition récente d'un appareil haut de gamme équipé de la technologie « temps de vol ». Le service d'Imagerie Diagnostique du Val-de-Grâce est équipé d'une IRM 3 Tesla de dernière génération. Entre ces services d'imagerie performants, il existe une forte tradition de collaboration qui a conduit au développement du logiciel MMMP (Multi Modality Matching Platform) en 1996 par le service de Médecine Nucléaire. Ce logiciel permet la mise en correspondance spatiale des données de Médecine Nucléaire et d'IRM et la visualisation élaborée des volumes d'images fusionnés. MMMP a été développé pour l'aide à la résection chirurgicale ou à la biopsie des tumeurs cérébrales par neuronavigation puisque les volumes

d'images obtenus sont transmis au microscope opératoire. Notre projet se situe donc dans la lignée de ce logiciel. Les outils logiciels utilisés dérivent en partie de ceux déjà développés pour MMMP. L'étude sera menée en collaboration entre le service de Médecine Nucléaire et le service d'Imagerie Diagnostique de l'Hôpital du Val-de-Grâce pour le développement méthodologique. Elle aboutira à un logiciel d'aide au diagnostic pour les tumeurs cérébrales qui sera utilisé par les médecins de ces deux services. Grâce à cet outil, le diagnostic et donc la prise en charge des patients atteints de tumeurs cérébrales suivis au Val-de-Grâce seront améliorés. On peut donc attendre de ce projet une amélioration du soin porté aux militaires, population de sujets jeunes particulièrement concernée par ce type d'affections. D'une façon plus générale ce projet s'inscrit dans une dynamique historique de multimodalité et de collaboration entre services d'imagerie, participe à la recherche et permet le développement d'un logiciel « sur mesure » dédié aux applications cérébrales. Ainsi, il peut être conclu que ce projet s'inscrit dans un des axes majeurs du projet d'établissement.

A.5.5 Références bibliographiques

1. Van der Borght T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu O, Van Laere K et al. EANM procedure guidelines for brain tumor imaging using labelled amino acid analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 ; 33 : 1374-80.
2. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M et al. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg*. 2001 ; 95 : 746-50.
3. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI et al. ¹¹C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*. 1998 ; 50 : 1316-22.
4. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med*. 1996 ; 37 : 1180-2.
5. Becherer A, Karanikas G, Szabo M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C et al. Brain tumour imaging with PET : a comparison between ^[18]F-fluorodopa and ^{[11]C}-methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 ; 30 : 1561-7.
6. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. ¹⁸-FDOPA PET imaging of brain tumors : comparison study with ¹⁸ FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 904-11.
7. Chen W, Delaloye S, Cloughesy T, Mischel P, Bergsneider M, Satyamurthy N, et al. FDOPA uptake kinetics in human gliomas and the relationship to histopathologic tumor cell proliferation index Ki-67. *SNM annual meeting* 2006 ; N° 221.
8. Talbot JN, Kerrou K, Montravers F, Nataf V, Chevalme Y. FDOPA PET has clinical utility in brain tumor imaging : a proposal for a revision of the recent EANM guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 ; 34 : 1131-2.
9. Emblem KE, Zoellner FG, Tennoe B, Nedregaard B, Nome T, Due-Tonnessen P, et al. Predictive modeling in glioma grading from MR perfusion images using support vector machines. *Magn Reson Med*. 2008 ; 60 : 945-52.

10. Metellus P, Dutertre G, Mekkaoui C, Nanni I, Fuentes S, Ait-Ameur A, et al. Value of relative cerebral blood volume measurement using perfusion MRI in glioma management. *Neurochirurgie*. 2008 ;54 :503-11.
11. Talbot JN, Kerrou K, Gault N, Gutman F, Grahek D, Touboul E, et al. PET and malignant cerebral tumors. *Presse Med*. 2006 ;35 :1347-53.
12. Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas : positron emission tomography with [¹⁸]fluoroethyl-Ltyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg*. 2005 ; 102 : 318-27.
13. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, Pope W. F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas : Initial experience. *Eur J Radiol*. 2008 ;28 (sous presse)
14. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang SC. ¹⁸-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med* 2007 ; 48 :1651-61.

A.6 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

Discussion scientifique

IASOdopa,

Solution injectable

FDOPA-(¹⁸)

(6-fluoro-(¹⁸)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine)

FR/H/328/01/MR

Demandeur : Iason GmbH

Date du RAPPE : Mars 2008

Information sur la procédure initiale :

Type de demande/Base légale	Demande basée sur une utilisation bien établie 10.1 (a)
Substance active	6-fluoro-(¹⁸)-L-dopa
Forme pharmaceutique	Solution injectable (IV)
Dosage	Un mL contient 0,3 GBq
Demandeur	IASON GmbH
Numéro UE de la procédure	FR/H/328/01/MR
Fin de la procédure	1 août 2007

A.6.1 Introduction

Sur la base de l'étude de données de qualité, sécurité et efficacité, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a octroyé au laboratoire IASON GmbH une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la solution injectable IASOdopa, le 16 novembre 2006. L'AMM a été approuvée par une procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) avec l'Italie, l'Allemagne et l'Autriche.

Le principe actif de la solution IASOdopa est la 6-fluoro-(¹⁸)-L-dihydroxyphénylalanine ou 6-fluoro-(¹⁸)-L-DOPA (FDOPA), analogue fluoré d'un acide aminé naturel marqué au fluor-18, marqueur qui permet de déceler les foyers d'accumulation grâce à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP est la plus récente des techniques d'imagerie médicale.

L'IASOdopa a été approuvée dans les indications suivantes : Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. IASOdopa est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP).

En Neurologie : La TEP avec IASOdopa est indiquée pour détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques au niveau du striatum. Cette technique peut être utilisée dans le diagnostic de la maladie de Parkinson pour différencier les tremblements essentiels et les syndromes parkinsoniens.

En Oncologie : Parmi les examens d'imagerie médicale, la TEP avec IASOdopa permet une approche fonctionnelle des pathologies, des organes ou tissus lorsqu'une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

Indications diagnostiques :

- diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant ;
- diagnostic et localisation de tumeurs glomiques chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase ;
- Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes négatifs en scintigraphie 123I-MIBG.

Stadification :

- Phéochromocytomes et paragangliomes.

Détection en cas de suspicion raisonnable de récidive ou de maladie résiduelle :

- tumeurs cérébrales primitives ;
- phéochromocytomes et paragangliomes négatifs en scintigraphie 123I-MIBG ;
- cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitoninémie ;
- tumeurs carcinoïdes bien différenciées du système digestif ;
- autres tumeurs endocrines digestives lorsque la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative.

Une description complète des indications thérapeutiques et des doses est donnée dans le RCP. La FDOPA est utilisée depuis plus de 20 ans dans les études cognitives et physiopathologiques du cerveau et depuis 10 ans en oncologie. La demande actuelle, fondée sur un usage bien établi, a été présentée à partir de données bibliographiques dans un contexte d'utilisation bien établie. La bibliographie soumise comprenait 185 références. Ce dossier bibliographique est soutenu par des références détaillées à des publications relatives à la pharmacologie, l'efficacité et la sécurité du produit.

Une étude de toxicité à dose unique par voie intraveineuse d'IASOdopa a été réalisée chez le rat. Il n'a pas été soumis d'études cliniques, ce qui est acceptable pour une demande d'AMM selon l'usage médical bien établi. Cependant, le laboratoire a soumis une étude observationnelle de 101 patients consécutifs ayant reçu IASOdopa lors d'un examen TEP, afin d'évaluer la tolérance du produit. Cette étude a été menée en complément de la documentation bibliographique. IASOdopa est le deuxième médicament de diagnostic pour la tomographie par émission de positons (TEP) à obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché au niveau mondial, après le fluodésoxyglucose-(¹⁸) ou FDG, médicament radiopharmaceutique le plus utilisé dans le monde pour la TEP.

A.6.2 Aspects qualitatifs

A.6.2.1 Introduction

IASOdopa est une solution injectable à utilisation strictement intraveineuse. Un mL contient 0,3 GBq de 6-fluoro-(¹⁸)-L-dihydroxyphénylalanine (ou 6-fluoro-(¹⁸)-L-dopa) à la date et à l'heure de l'étalonnage. Le radionucléide fluor-18, émetteur de positons produit à l'aide d'un cyclotron, a une demi-vie biologique de 109,8 minutes. La synthèse de la 6-fluoro-(¹⁸)-L-dopa est de type électrophile par la fluorodémétallation d'un dérivé précurseur stannylé de la lévodopa. IASOdopa est un analogue acide aminé ¹⁸ fluoré de la L-DOPA, précurseur de la dopamine, un neurotransmetteur majeur. IASOdopa s'est avéré un traceur biochimique adapté au suivi du métabolisme de la dopamine.

IASOdopa est présenté dans une solution aqueuse à d'acide acétique (1,05mg/mL) afin de préserver sa stabilité chimique. Les données pharmaceutiques, sur la base des études

de reproductibilité des méthodes d’analyse et de stabilité, n’indiquent aucun risque particulier. Depuis des années, ce composé fait l’objet de préparations extemporanées pour un emploi exclusif dans l’hôpital où se trouve le cyclotron de production. Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées, IASOdopa ne semble pas exercer d’activité pharmacodynamique.

A.6.2.2 Substance active

Le principe actif de IASOdopa est la 6-fluoro-(¹⁸)L-DOPA, obtenue par réaction du précurseur 4,5-di[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)oxy]-N-formyl-2-triméthylstannyl-L-phénylalanine avec le fluor-(¹⁸) dans du fréon comme solvant, ce qui aboutit à un échange électrophile du groupe stannyl. La production d’IASOdopa avec le principe actif 6-fluoro(¹⁸)L-dopa est élaborée en deux étapes : premièrement la production de ¹⁸F dans le cyclotron et, immédiatement après, la procédure automatique d’étiquetage du traceur.

La formulation de la substance active fait partie intégrante de l’étape d’étiquetage et correspond à la synthèse et à la purification du produit fini (décris dans la rubrique 3.2.P3 “fabrication”). La substance active pure et non dissoute ne peut être séparée et caractérisée pendant le processus de fabrication. Par conséquent le chapitre 2.3 “Médicament” couvre la description pharmaceutique de la fabrication.

A.6.2.3 Produit fini

La composition du produit est clairement définie. La formule est conforme aux spécifications internes reposant sur la monographie actuelle des produits radiopharmaceutiques de la Pharmacopée Européenne.

Le processus de fabrication est assuré par un module automatisé, qui a été validé. Le contrôle de qualité des matières premières ainsi que du produit fini est documenté. Les résultats sont conformes à la Pharmacopée Européenne lorsque des monographies sont disponibles et les autres méthodes spécifiques sont validées.

Au cours de la procédure, l’Allemagne a fait état de préoccupations potentiellement graves de santé publique et a considéré que certaines parties nécessitaient des clarifications. En particulier, la qualité du précurseur chimique triméthylestannyldopa doit être décrite de façon plus détaillée, puisque le principe actif Fluorodopa(¹⁸) ne peut être isolé lors de procédures de ce type. De ce fait, il a été demandé plus d’informations concernant la synthèse, le contrôle qualité et la stabilité de ce précurseur chimique non radioactif.

L’ajout d’un test d’intégrité du filtre stérile aux spécifications de libération du produit a également été requis, car le test de stérilité n’est réalisé qu’*a posteriori* et que les caractéristiques chimiques du produit empêchent une stérilisation par la chaleur. Le dernier sujet de préoccupation majeure était la modification de la forme pharmaceutique “solution injectable” en “solution à diluer injectable” pour souligner que le produit doit être dilué avec du bicarbonate de sodium pour ajustement du pH. Ceci a entraîné un changement dans les informations sur le produit.

Toutes ces préoccupations ont été résolues au cours de la procédure, à l’exception de la qualité du précurseur chimique. Il reste que ce point constitue un engagement pris après l’approbation et à réaliser au cours des 6 mois suivant la fin de la procédure.

A.6.3 Aspects non cliniques

A.6.3.1 Discussion sur les aspects non cliniques

IASOdopa solution injectable est un produit à usage bien établi. En conformité avec les recommandations européennes, la partie préclinique contenait, en plus des références bibliographiques, un test de toxicité à dose intraveineuse unique d'IASOdopa (FDOPA-¹⁸) produit par les laboratoires IASON) chez le rat.

L'observation pendant 14 jours et la nécropsie n'ont démontré aucune modification clinique ou anatomique après injection intraveineuse unique de 5mL/kg du produit non-radioactif chez le rat. Les études citées dans la bibliographie couvrent également la 6-fluoro-(¹⁸)-L-dopa et les éventuelles impuretés (L-DOPA, chlorure de triméthyl étain, 6-hydroxydopa et 6-fluoro-L-DOPA), ainsi que le solvant (acide acétique).

A.6.3.2 Risque environnemental

L'évaluation du risque potentiel sur l'environnement posé par cette spécialité pharmaceutique est fournie.

IASOdopa étant un produit uniquement disponible sur prescription médicale et qui ne peut être administré qu'une seule fois à un même patient, les risques pour les humains et pour l'environnement peuvent être considérés comme négligeables. Il n'y a pas de risque pour les humains ou l'environnement lié aux formes chimiques de la substance active, que ce soit les sous-produits ou la formulation en solution d'acide acétique à 1,05 mg/mL. Il n'y a pas de risque pour l'environnement lié aux radiations et ce risque est négligeable à minime pour les patients alors que le bénéfice clinique est considéré comme plus important que les risques potentiels.

On peut affirmer que le risque global pour l'homme et pour l'environnement est minime.

A.6.4 Aspects cliniques

A.6.4.1 Introduction

La 6-fluoro-(¹⁸)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine (qui est abrégée en FDOPA) est utilisée en imagerie humaine par TEP depuis près de 20 ans (Adam 1986), principalement dans deux domaines : recherche cognitive sur les aspects physiologiques et physiopathologiques de la biodistribution cérébrale de la DOPA (Firnau 1986) et neurologie et oncologie cliniques (Leenders 1986).

Les indications cliniques dans lesquelles nous allons développer l'utilité clinique de la TEP à la FDOPA sur des arguments bibliographiques peuvent être divisés en deux grands domaines : la neurologie et la cancérologie, l'imagerie des tumeurs cérébrales étant considérée comme faisant partie de l'oncologie.

A.6.4.2 Discussion sur les aspects cliniques

Aucune étude clinique pivot n'a été conduite, ce qui est acceptable pour ce type de médicament qui bénéficie de plus de 10 années d'expérience

Indications en neurologie : Diagnostic de la maladie de Parkinson dans les cas difficiles. La maladie de Parkinson touche 4 millions de personnes dans le monde. Les symptômes du syndrome extrapyramidal (akinésie, hypertonie, et tremblement) peuvent être attribués à tort aux effets du vieillissement. Il faut distinguer la maladie de Parkinson des autres causes de syndrome extrapyramidal qui n'ont pas la même évolution ; en particulier la prise de neuroleptiques ou de certains autres médicaments, les accidents vasculaires cérébraux répétés, d'autres maladies neurologiques dégénératives plus rares que la maladie de Parkinson (atrophie multi-systématisée, maladie des corps de Lewy), l'hydrocéphalie, certaines intoxications, voire les traumatismes crâniens répétés ou certaines tumeurs cérébrales.

L'imagerie médicale n'est pas systématiquement indiquée dans le diagnostic de la maladie de Parkinson, surtout si celle-ci est évidente sur le plan clinique. Cependant, on pratique souvent une TDM cérébral ou une IRM pour rechercher d'autres maladies associées ou responsables des symptômes. D'autres examens complémentaires sont parfois pratiqués, si tous les signes de l'examen clinique ou l'évolution ne sont pas absolument typiques de la maladie de Parkinson. C'est dans ces circonstances cliniques que se situe l'indication de la TEP avec IASOdopa.

L'utilisation de la TEP à la FDOPA pour le diagnostic différentiel de maladie de Parkinson a été documentée depuis plusieurs années. En cas de maladie de Parkinson, cette technique montre et permet de quantifier une diminution de la fixation de la FDOPA en relation avec la perte des neurones dopaminergiques. L'amplitude de cette diminution est différente selon les diverses parties du striatum.(plus profonde dans la partie postérieure du putamen, et moindre dans sa partie antérieure et beaucoup plus faible dans le noyau caudé). Ce profil de diminution de la fixation de la FDOPA, selon ce gradient, lors de l'examen TEP fournit une imagerie objective et une mesure quantitative pour justifier une prescription de L-DOPA dans les cas ayant une présentation clinique atypique.. Par exemple, le parkinsonisme psychogène est une maladie très rare ne nécessitant pas un traitement par la L-DOPA et le diagnostic d'exclusion ne peut être porté que par des cliniciens ayant une expérience très significative de la maladie de Parkinson. Un résultat normal de la TEP-FDOPA peut s'avérer très utile dans les cas difficiles où le diagnostic de maladie de Parkinson est suspecté.

Indications en oncologie. Diagnostic de tumeurs primitives cérébrales.

Les techniques d'imagerie diagnostique non-invasive standard réalisées en cas de suspicion ou pour la caractérisation des tumeurs cérébrales sont la TDM (tomodensitométrie ou scanner) et l'IRM. Elles aident à localiser et à mesurer la masse tumorale. Mais dans certains cas comme après traitement radiochirurgical, il peut s'avérer difficile de différencier entre tissu résiduel et récidive, ou persistance de tissu tumoral avec ce type d'imagerie morphologique. Dans ces cas, une méthode d'imagerie fonctionnelle comme la TEP est très utile.

Parmi les indications centrales approuvées dans le RCP du FDG (fluorodésoxyglucose-⁽¹⁸⁾), figure la détection de la récidive des gliomes de grade élevé. L'interprétation de la TEP-FDG dans ce contexte reste cependant relativement délicate du fait de la fixation physiologique élevée du FDG au niveau du cortex cérébral. De plus, la fixation du FDG par les gliomes de bas grade et même certains gliomes de grade III ne peut pas être différenciée de celle du tissu sain, et peut même être inférieure. La fixation cérébrale physiologique de la FDOPA est moins intense que celle de la FDG, sauf au niveau du striatum,

et de ce fait cette approche pourrait donc être une meilleure technique de diagnostic dans de tels cas. L'utilisation de FDOPA permet le diagnostic de localisation de tumeurs cérébrales, même de faible grade, la détection de récidives ou la persistance de tissu résiduel. Le premier cas de détection d'une tumeur primitive cérébrale grâce la TEP par FDOPA, réalisée en raison d'une suspicion de syndrome parkinsonien, date de 1996. En 2003, on a montré des performances diagnostiques similaires de la TEP par la FDOPA et de la méthionine-(11C) chez 20 patients atteints de tumeur cérébrale primitive. Une autre étude menée en 2006 avec un effectif plus important a comparé les performances de la TEP par la FDOPA et avec le FDG chez 30 patients atteints de tumeurs cérébrales, 7 au moment du diagnostic et 23 pour suspicion de récidive. L'analyse visuelle a donné une sensibilité de 96% avec la FDOPA contre 61% avec la FDG, pour une spécificité commune de 43%. Cette dernière valeur obtenue sur un petit échantillon peut sembler décevante : mais en fait, une fixation très faible de la FDOPA dans des zones de radionécrose chez 4 patients, d'intensité bien plus faible que celle du tissu tumoral viable, a été considérée dans l'étude visuelle comme un résultat faux positif. Pour améliorer la spécificité, les auteurs ont proposé des rapports semi-quantitatifs de détermination aisée. Une fois le seuil de coupure établi à partir des rapports de cette première série, les auteurs ont validé cette approche sur une nouvelle série de 51 patients dont 47 en suspicion de récidive : la sensibilité a été encore bonne (97%) avec une amélioration de la spécificité portée à 86%.

Ces données ont encouragé l'utilisation de la FDOPA dans la localisation des tumeurs du cerveau (même celles de bas grade) et la détection de récidive et persistance de tumeurs.

Phéochromocytome, paragangliome, chémodectome. La TEP par la FDOPA a été utilisée pour évaluer l'extension du phéochromocytome dans une série de 14 patients en 2002. Tous les cas de phéochromocytomes ont été détectés avec la FDOPA, sans aucun faux positif. Une autre étude a donné des résultats similaires : chez 25 patients avec suspicion biologique et clinique de phéochromocytome, 20 lésions ont été décelées à la fois par la FDOPA et la MIBG (123I)-lobenguane), 21 cas seulement par la FDOPA et 2 uniquement avec la MIBG seulement. Dans les paragangliomes thoraciques, la sensibilité de la TEP par la FDOPA rapportée dans une autre étude a été de 100% chez 19 patients et de 95% sur un total de 43 lésions. La TEP par la FDOPA peut donc faire partie des examens de stadification préthérapeutique en cas de phéochromocytome ou de paragangliome.

Une mutation du gène codant la sous-unité D de la succinate déshydrogénase (SDH-D) prédispose aux chémodectomes (ou tumeurs du glomus) et aux autres paragangliomes. Dans une série de 10 patients, dont 8 présentaient des symptômes et totalisant 15 lésions, toutes les lésions détectées en IRM l'ont été également en TEP par la FDOPA, qui a permis de découvrir 4 autres lésions. En plus des tumeurs glomiques, la TEP a révélé dans 3 cas un paragangliome ou un phéochromocytome sur l'image du corps entier.

Cancer médullaire de la thyroïde (CMT). Cette indication a été initialement proposée à la suite des résultats d'une étude (2001) portant sur 11 patients atteints de CMT, dont 10 en récidive biologique avec des taux sériques élevés de calcitonine inexpliqués. Dans cette étude, la sensibilité de la TEP à la FDOPA était de 63%. Dans une étude rapportée en 2005, une TEP/TDM par la FDOPA a été pratiquée chez 28 patients en récidive biologique de CMT. Les acquisitions de la TEP, de la TDM et les images de fusion des deux examens ont été lus séparément. Chez 15 des 28 patients, la TEP par la FDOPA a révélé 8 cas de maladie résiduelle locale et 7 cas d'atteinte métastatique à distance. La TEP/TDM a détecté plus de lésions (44) que la TEP seule (31) ou la TDM seule (30), modalité pour

laquelle la confiance de l'observateur dans le diagnostic de malignité des lésions était la plus faible. Le taux de modification de la prise en charge thérapeutique induite par la TEP par la FDOPA a été estimé à 33%.

Tumeurs endocrines digestives de l'adulte. Plusieurs études ont comparé la TEP par la FDOPA et la technique de référence (scintigraphie des récepteurs de la somatostatine par le ¹¹¹In-pentétrotide) dans la détection des tumeurs carcinoïdes et autres tumeurs endocrines digestives chez l'adulte.

Les résultats suggèrent une sensibilité plus élevée de la TEP par la FDOPA par rapport à la scintigraphie au pentétrotide pour la détection des tumeurs carcinoïdes bien différenciées, aussi bien pour la localisation de la tumeur primitive que pour la localisation des métastases. Il existe cependant certaines différences selon les organes concernés. La performance diagnostique a été moindre en cas de métastases pulmonaires (20% pour la FDOPA versus 0% pour le pentétrotide) que dans le cas de métastases osseuses (100% pour la FDOPA versus 50% pour le pentétrotide).

Néanmoins, la TEP par la FDOPA s'est montrée moins sensible que la scintigraphie au pentétrotide pour la détection des autres types histologiques de tumeurs endocrines digestives, avec une sensibilité de seulement 25% contre 75% pour le pentétrotide.

L'impact de la TEP par la FDOPA en termes de modification de la prise en charge thérapeutique a été de 31 à 65% des patients en cas de tumeurs carcinoïdes et de 21% en cas de tumeurs endocrines digestives non carcinoïdes..

Tumeurs endocrines digestives de l'enfant : les insulinomes Les insulinomes sont particulièrement difficiles à diagnostiquer, bien que ces tumeurs soient généralement bénignes. Ils sont le plus souvent de petite taille, ne dépassant pas 2 cm de diamètre et sont uniques le plus souvent. Le dosage plasmatique de la proinsuline et du peptide C permet de poser le diagnostic avec quasi-certitude, mais la localisation précise de la tumeur par l'imagerie peut être difficile et la sensibilité diagnostique de la scintigraphie au pentétrotide est mauvaise dans cette indication.

Il a été récemment démontré par plusieurs études que la TEP par la FDOPA pouvait être utilisée pour le diagnostic de localisation de l'insulinome chez l'enfant. En cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson, il est important de différencier l'adénome, qui est opérable, de l'hyperplasie diffuse des cellules des îlots bêta qui se traite médicalement ou par pancréatectomie subtotale en cas de résistance au traitement médical.

Une étude des performances diagnostiques de la TEP par la FDOPA a inclus 15 enfants âgés de 1 à 14 mois. Dans 5 cas, une accumulation focale de FDOPA dans l'aire pancréatique a permis une résection limitée suivie d'une rémission clinique complète.

Une autre étude a rapporté une confirmation post-chirurgicale des résultats de la TEP par la FDOPA dans 19 cas sur 21. L'exactitude de l'examen était donc de 90%. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs autres séries pédiatriques. Une concordance entre les données de la TEP par la FDOPA et l'histologie post-chirurgicale a été retrouvée dans presque tous les cas rapportés dans ces études.

Les résultats de la TEP par la FDOPA ont induit une modification de la prise en charge thérapeutique de ces enfants qui étaient jusque là traités par octréotide ou diazoxide ou opérés de façon aveugle : la TEP par la FDOPA peut être proposée au lieu d'une intervention chirurgicale exploratoire à la recherche d'une forme focale opérable.

La TEP par la FDOPA n'a pas de produit équivalent dans cette indication. Elle est pratiquée chez des nouveaux-nés ou de très jeunes enfants chez qui les autres méthodes d'imagerie non invasive, l'IRM en particulier, n'avaient pas permis de conclure entre insulinome et hypertrophie des cellules bêta. L'Allemagne a identifié un danger potentiel en matière de santé publique au cours de la procédure, considérant que la synthèse clinique devrait être restructurée pour suivre l'ordre des indications revendiquées dans le RCP et que pour chaque indication une discussion sur l'utilité clinique (résumé) devrait être incluse. De plus, le CMS a demandé à ce que soit joint, à la synthèse clinique de chaque indication proposée, un tableau des études avec un schéma acceptable selon les normes médicales. En conséquence, une partie additionnelle a été intégrée dans le module clinique de ce dossier. Le CMS a considéré que la documentation et les réponses fournies dans cette partie additionnelle étaient satisfaisantes.

A.6.4.3 Sécurité clinique

Le profil de sécurité du produit peut être considéré comme bien établi et aucun problème de pharmacovigilance spécifique au produit qui n'ait déjà été couvert de façon adéquate dans le RCP actuel n'a été identifié.

Cependant, l'Allemagne a demandé à ce que soit faite une description du système de Pharmacovigilance, en accord avec la ligne directrice "Monitoring of compliance with pharmacovigilance obligations and pharmacovigilance inspections" (Surveillance de la conformité avec les exigences en matière de pharmacovigilance et inspections de pharmacovigilance) (rubrique 1.8.1. : "système de pharmacovigilance"). Cette documentation doit être fournie sous forme d'un engagement post-AMM, dans les 6 mois après la fin de la procédure.

A.6.4.4 Pharmacocinétique

La tomographie par émission de positons (TEP) par la FDOPA traduit la fixation de la fluorodopa par les cellules cibles et sa conversion en fluorodopamine.

Après injection IV, la FDOPA traverse la barrière hémato-méningée grâce au transporteur des acides aminés neutres de grande taille ; elle est ensuite captée dans les neurones par un système de transport actif, et elle est convertie en fluorodopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques. Analogue de l'acide aminé aromatique, la 6-fluoro-(¹⁸)L-dopa, s'accumule rapidement dans les tissus, et en particulier dans le striatum du cerveau humain puis est transformée en dopamine, neurotransmetteur de type catécholaminergique.

Les études après l'administration de 6-fluoro-(¹⁸)L-dopa chez le sujet sain ont montré une distribution ubiquitaire de l'activité dans tous les tissus de l'organisme. La 6-fluoro-(¹⁸)L-dopa est éliminée selon une cinétique bi-exponentielle avec des demi-vies biologiques de 12 heures (67-94%) et de 1,7 à 3,9 heures (6-33%). Ces deux demi-vies semblent dépendre de l'âge. L'activité du ¹⁸F est éliminée par voie rénale, 50% avec une demi-vie de 0,7 heure et 50% avec une demi-vie de 12 heures. Sur la base de ces données, un modèle pharmacocinétique a été développé pour la 6-fluoro-(¹⁸)L-dopa. Selon ce modèle,

100% de l'activité du 18 se répartissent de façon homogène dans le corps et sont éliminés par le rein avec des demi-vies biologiques d'1 heure (50%) et de 12 heures (50%). Ce modèle semble ne pas dépendre de l'âge (source : Rapport public d'évaluation, discussion scientifique, IASOdopa FR/H/328/01/MR).

Les études chez homme ont démontré que l'administration de carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés, entraîne un quasi-doublement de la fixation de la 6-fluoro-(18)-L-dopa au niveau du striatum et du cervelet.

Il a été conclu qu'aucune nouvelle information pertinente ne pourrait être obtenue à partir d'études complémentaires.

A.6.5 Discussion globale, évaluation du rapport bénéfice/risque et recommandations

L'Autorisation de Mise sur le Marché d'IASOdopa a été octroyée dans un contexte de procédure d'usage bien établi (les premières publications cliniques datent de 20 ans pour une utilisation en neurologie et de 10 ans pour une utilisation en oncologie sans interruption des publications jusqu'à ce jour).

Ce radiopharmaceutique apporte une aide pour le diagnostic de la maladie de Parkinson à un stade précoce ou dans les cas difficiles ce qui peut avoir un impact dans cette maladie relativement fréquente ; il est aussi utile pour le diagnostic précoce de récidive des tumeurs cérébrales. Les autres indications correspondent à des tumeurs endocrines rares, qui sont toutes en pratiques des maladies orphelines. Ces médicaments diagnostiques qui sont, trop rarement, développés pour la TEP, la plus récente des technologies d'imagerie médicale, remplissent un rôle de santé publique. L'analyse du rapport bénéfice/risque du produit a été jugé favorable puisque IASOdopa est une préparation de FDOPA. Le bénéfice de la TEP par la FDOPA dans les indications de l'AMM est démontré, par l'évaluation des données bibliographiques et son usage continu depuis plus d'une décennie. Le profil de sécurité de cette technique est acceptable. Le seul risque est celui que représente l'irradiation ; elle est bien connue et comparable à celle de doses de radiation reçues lors d'une TDM corps entier ou de scintigraphies avec des produits comparateurs de médecine nucléaire (^{123}I -MIBG-, ^{111}In -pentétréotide ou thallium-201).

Les commentaires des États Membres Concernés (EMC), demandant à ce que l'information contenue dans le RCP soit en accord avec les RCP approuvés au cours d'autres procédures de reconnaissance mutuelle, ont été intégrés. Tous les États membres concernés ont finalement reconnu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'IASOdopa, solution pour perfusion, octroyée initialement par l'AFSSAPS.

Le RCP, la notice et l'étiquetage ont été présentés selon le format des modèles approuvés.

A.7 RÉSOLUTION D'UN MODÈLE COMPARTIMENTAL

Le programme *lhsol* provenant du *Turku PET Centre* permet de déterminer les paramètres de vitesse de transfert de plusieurs modèles possibles (2C2p, 3C3p, 3C4p) de courbes TAC de concentration plasmatique et de concentration tissulaire. Les modèles peuvent être composés de compartiments disposés en série ou disposés en parallèle.

Les modèles compartimentaux sont transformés par des fonctions linéaires de moindres carrés qui sont estimées par l'algorithme de moindres carrés non-négatifs (NNLS) de Lawson-Hanson. Les paramètres linéaires sont toujours supérieurs ou égaux à zéro, mais les estimations des modèles peuvent rendre des paramètres négatifs. Notons que les constantes de vitesses sont représentées par volume (mesurées en TEP) incluant le volume vasculaire.

Voici l'aide en ligne du programme.

lhsol 2.0.1 ©2002-2010 by Turku PET Centre

```
lhsol <Model> <Plasma file> <Tissue file> <Fit time> <Result
file>
```

where Model is one of these strings :

```
k1 (for assuming k2=k3=k4=k5=k6=0)
k2 (for assuming k3=k4=k5=k6=0)
k3 (for assuming k4=k5=k6=0)
k4 (for assuming k5=k6=0)
k5s (for assuming k6=0 and compartments in series)
k6s (compartments in series)
k5p (for assuming k6=0 and compartments in parallel)
```

For model 'k6p' many of model parameters could not be solved.

Options :

```
-Vp=<ignored|fitted>
    Vp is ignored (default) or fitted; note that plasma curve is
    assumed to represent vascular blood curve, which is usually
    not true.
-w1 | -wf
    Sample weights are set to 1 (-w1) or to frame lengths (-wf);
    by default weights in tissue data file are used, if available.
-mid[=<y|N>]
    Mid frame times are used (y) or not used (n, default)
    even if frame start and end times are available.
-fit=<Filename>
    Fitted regional TACs are written in DFT format.
-svg=<Filename>
    Fitted and measured TACs are plotted in specified SVG file.
-par=<Filename>
    Parameters of linear model are saved in result format.
-h or -help
    Print this message and exit.
```

```
-version or -build
    Print software build information and exit.
-silent
    Program works silently, printing only error and warning messages.
-verbose
    Program prints more information about what it is doing.
```

References :

1. Blomqvist G. On the construction of functional maps in positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 1984;4 :629-632.
2. Gjedde A, Wong DF. Modeling neuroreceptor binding of radioligands in vivo. In : Quantitative imaging : neuroreceptors, neurotransmitters, and enzymes. (Eds. Frost JJ, Wagner HM Jr). Raven Press, 1990, 51-79.
3. Oikonen V. Multilinear solution for 4-compartment model : I. Tissue compartments in series. <http://www.turkupetcentre.net/reports/tpcmod0023.pdf>
4. Lawson CL & Hanson RJ. Solving least squares problems. Prentice-Hall, 1974.

See also : dftcbv, patlak, logan, lhsolki, lhsoldv, fitk2, fitk3, fitk4

Keywords : DFT, modelling, compartmental model, multilinear fit

This program comes with ABSOLUTELY NO WARRANTY. This is free software, and you are welcome to redistribute it under GNU General Public License.

A.8 MIXMOD : ALGORITHMES

L'algorithme EM¹ sert de base à l'estimation des paramètres des composantes du mélange gaussien. EM peut être utilisé dans sa version directe pour l'analyse discriminante ou mixte² en classification.

A.8.1 Vraisemblance

En classification, les labels sont inconnus. Sous l'hypothèse d'indépendance des n individus $x_i, \dots, x_n \in \mathbb{R}^d$, la log-vraisemblance peut s'écrire :

$$l(\theta) = \sum_{i=1}^n \ln \left(\sum_{k=1}^K p_k f_k(x_i | \mu_k, \Sigma_k) \right) \quad (\text{A.1})$$

A.8.2 Algorithme EM

L'initialisation du paramètre de départ $\theta^{(0)}$ est nécessaire au déroulement de EM (et de ses variantes). MIXMOD peut initialiser $\theta^{(0)}$ de plusieurs façons selon l'information disponible a priori. On peut utiliser la partition obtenue par une autre méthode de classification (par exemple k_{means}) pour initialiser le paramètre en rapport avec cette partition (user partition), il est également possible de fixer arbitrairement la valeur du paramètre (user) et de l'initialiser en choisissant une partition au hasard (random). Cette dernière méthode n'est pas entièrement satisfaisante car la réussite de EM dépend fortement du point de départ, ainsi il est possible d'utiliser plusieurs fois cette initialisation aléatoire, de faire tourner quelques itérations de EM pour chaque tirage, puis de ne conserver que l'initialisation maximisant la vraisemblance. Cette dernière initialisation est un bon compromis quand on ne dispose pas d'information a priori.

Une fois le paramètre $\theta^{(0)}$ choisi, l'itération m de l'algorithme EM consiste à l'enchaînement des étapes E et M décrites ci-dessous.

Étape E (Estimation) : Les probabilités conditionnelles $t_{i,k}^{(m)}$ que l'individu i appartienne à la classe k sont calculées en utilisant la précédente valeur du paramètre : $\theta^{(m-1)}$.

$$t_{i,k}^{(m)} = \frac{p_k^{(m-1)} f_k(x_i | \mu_k^{(m-1)}, \Sigma_k^{(m-1)})}{\sum_{l=1}^K p_l^{(m-1)} f_l(x_i | \mu_l^{(m-1)}, \Sigma_l^{(m-1)})} \quad (\text{A.2})$$

Étape M (Maximisation) : L'estimation par maximum de vraisemblance (ML) de $\theta^{(m)}$ est mise à jour en utilisant les probabilités $t_{i,k}^{(m)}$ de l'étape E. Notons $n_k^{(m)} = \sum_{i=1}^n t_{i,k}^{(m)}$ la population théorique de la classe k à l'étape m .

$$\text{La moyenne de la classe } k : \hat{\mu}_k^m = \frac{\sum_{i=1}^n t_{i,k}^{(m)} x_i}{n_k^{(m)}}$$

Les proportions : $\hat{p}_k^{(m)} = \frac{n_k^{(m)}}{n}$ si elles sont libres, $\hat{p}_k^{(m)} = \frac{1}{K}$ sinon.

Les matrices de covariance sont mises à jour en respectant les hypothèses du modèle considéré. La documentation statistique de MIXMOD (Biernacki et al. 2006) détaille les mises à jour pour les 14 modèles.

¹Estimation, Maximisation. *Expectation, Maximisation*

²En classification, le paramètre du mélange doit être estimé en même temps que la partition, *ie* l'appartenance de chaque individu à une classe. Cette information est connue en analyse discriminante et ne doit donc pas être estimée.

A.8.3 Algorithme CEM (variante de EM)

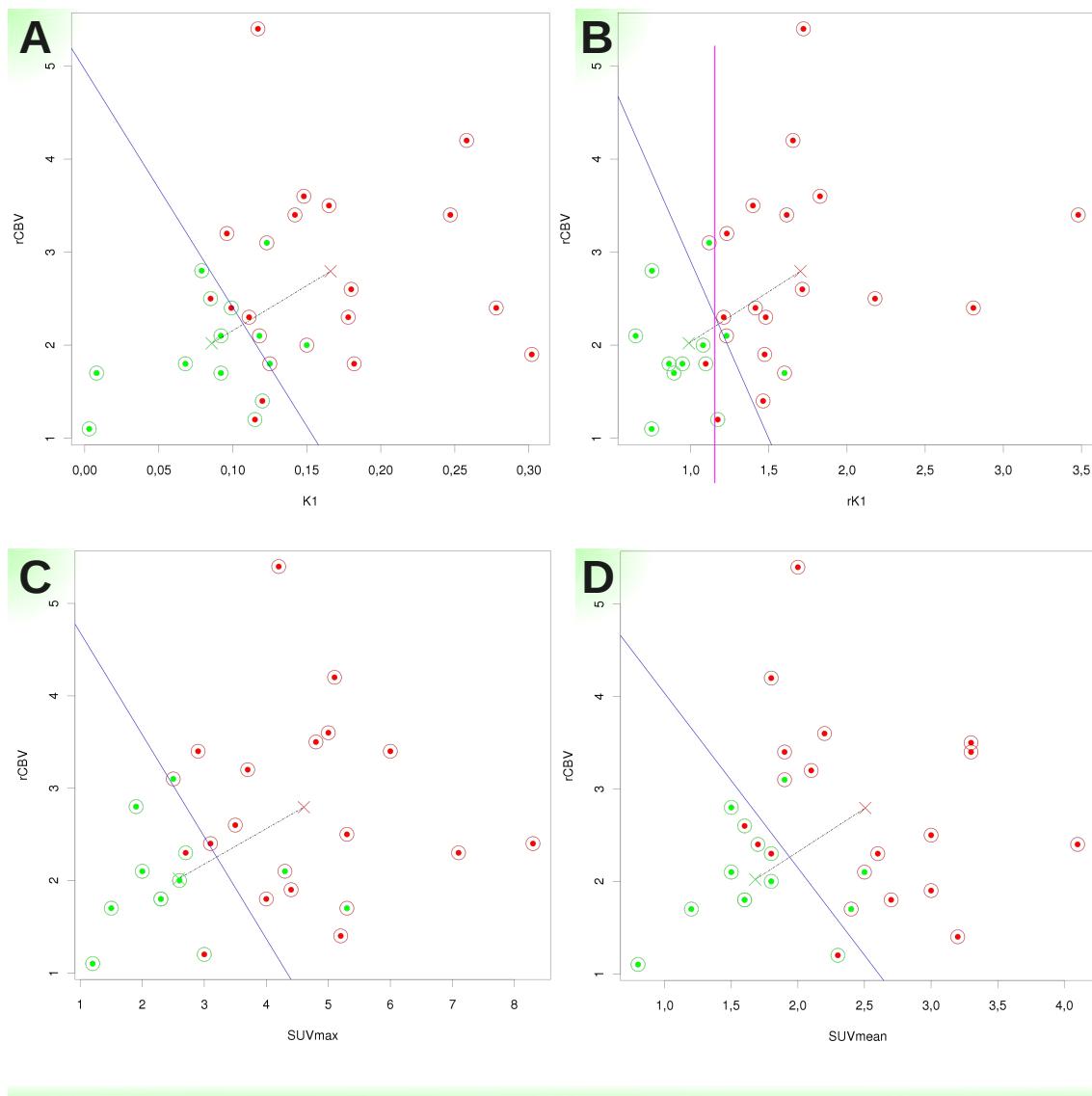
Les variantes de EM présentées ici consistent à ajouter une étape intermédiaire entre E et M. CEM ajoute l'étape de classification, approchant ainsi EM de la méthode k_{means} .

- Étape E : voir EM page [270](#)
- Étape C (Classification) : Chaque individu est assigné à la classe la plus probable selon les $t_{i,k}^{(m)}$ de l'étape E.
Soit $i \in 1, \dots, n$, $k_i^* = \operatorname{argmax}_{k=1}^K t_{i,k}^{(m)}$. Alors $t_{i,k_i^*}^{(m)} = 1$ et $t_{i,k}^{(m)} = 0 \forall k \neq k_i^*$
- Étape M : voir EM page [270](#)

L'ajout de l'étape C permet une convergence en un nombre fini d'itérations de l'algorithme CEM. Toutefois, CEM ne maximise pas la vraisemblance et ne peut donc prétendre converger vers l'estimateur du maximum de vraisemblance de θ . CEM donne de bons résultats quand les données correspondent à des classes bien séparées.

A.9 DISTRIBUTION RÉELLE ET PRÉDICTION (TOUTES LES TUMEURS)

Le logiciel de statistique *R* nous permet d'établir des comparaisons la classification histologique BG vs HG en fonction de la LDA+LVO qui montre que la jonction du rCBV aux paramètres de la TEP/TDM n'augmente que très peu la discrimination de la TEP/TDM seule notamment pour l'index rk_1 le paramètre le plus discriminant (cf. ligne magenta de la figure ci-dessous).



Distribution histologique tumorale HG (points internes rouges) et BG (points internes verts) et de leurs moyennes respectives (croix rouges et vertes) du groupe total des tumeurs (primitives + récidives) selon les bimodalités TEP (axe x) et IRM (axe y) avec superposition de la prédition du grade tumoral HG (cercles extérieurs rouges) et BG (cercles extérieurs verts) déterminée par une analyse discriminante linéaire et une validation croisée leave-one-out dont l'hyperplan (droites bleues) sépare les classes tumorales.

A — $rCBV_{mean}$ en fonction de k_1 (éq. hyperplan : $rCBV_{mean}(k_1) = 4,96 - 25,55 * k_1$).

B — $rCBV_{mean}$ en fonction de rk_1 (éq. hyperplan : $rCBV_{mean}(rk_1) = 6,71 - 3,81 * rk_1$); seuil pondéré rk_1 seul (ligne magenta).

C — $rCBV_{mean}$ en fonction de SUV_{max}^{total} (éq. hyperplan : $rCBV_{mean}(SUV_{max}^{total}) = 5,79 - 1,11 * SUV_{max}^{total}$).

D — $rCBV_{mean}$ en fonction de SUV_{mean}^{total} (éq. hyperplan : $rCBV_{mean}(SUV_{mean}^{total}) = 5,92 - 1,89 * SUV_{mean}^{total}$).

BIBLIOGRAPHIE

- Allen NJ and Barres BA (2009) *Neuroscience : Glia - more than just brain glue*. Nature, 457 7230 :675–7.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194443> (Cité page 12.)
- Andersson JL, Sundin A, and Valind S (1995) *A method for coregistration of PET and MR brain images*. J Nucl Med, 36 7 :1307–15.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7790961> (Cité page 73.)
- Aristophanous M, Penney BC, Martel MK, and Pelizzari CA (2007) *A Gaussian mixture model for definition of lung tumor volumes in positron emission tomography*. Med Phys, 34 11 :4223–35.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072487> (Cité page 43.)
- Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, and Weisskoff RM (1994) *Cerebral blood volume maps of gliomas : comparison with tumor grade and histologic findings*. Radiology, 191 1 :41–51.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8134596> (Cité pages 51 et 54.)
- Axel L (1980) *Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography : theoretical analysis*. Radiology, 137 3 :679–86.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7003648> (Cité page 12.)
- Biernacki C, Celeux G, Echenim A, Govaert G, and Langrognet F (2007) *Le logiciel MIXMOD d'analyse de mélange pour la classification et l'analyse discriminante*. La Revue de Modulad, 35 :25–44. (Cité page 148.)
- Biernacki C, Celeux G, Govaert G, and Langrognet F (2006) *Model-based cluster and discriminant analysis with the MIXMOD software*. Computational Statistics and Data Analysis, 51 2 :587–600. (Cité pages 148 et 270.)
- Bleeker EJW, van Buchem MA, and van Osch MJ (2009) *Optimal location for arterial input function measurements near the middle cerebral artery in first-pass perfusion MRI*. J Cereb Blood Flow Metab, 29 4 :840–52.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142193> (Cité pages 59 et 187.)
- Boxerman JL, Schmainda KM, and Weisskoff RM (2006) *Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not*. Am J Neuroradiol, 27 4 :859–67.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611779> (Cité pages 64 et 65.)
- Browne J and de Pierro AB (1996) *A row-action alternative to the EM algorithm for maximizing likelihood in emission tomography*. IEEE Trans Med Imaging, 15 5 :687–99.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215950> (Cité page 33.)
- Brunecker P, Villringer A, Schultze J, Nolte CH, Jungehülsing GG, Endres M, and Steinbrink J (2007) *Correcting saturation effects of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI : a Monte Carlo simulation*. Magn Reson Imaging, 25

- 9 :1300–11.
- URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17462846> (Cité page 61.)
- Buvat I (2007) *Les limites du SUV*. Médecine Nucléaire, 31 :165–172. (Cité pages 33 et 37.)
- Byte Magazine (1984) *Fitting Curves to Data*. Byte magazine, pages 340–362.
URL <http://www.nr.com/webnotes/nr3web12.pdf> (Cité page 104.)
- Calamante F, Mérup M, and Hansen LK (2004) *Defining a local arterial input function for perfusion MRI using independent component analysis*. Magn Reson Med, 52 4 :789–97.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389944> (Cité page 59.)
- Calon F (2006) *Nonpatentable drugs and the cost of our ignorance*. CMAJ, 174 4 :483–4.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477060> (Cité page 16.)
- Carmeliet P (2003) *Angiogenesis in health and disease*. Nat Med, 9 6 :653–60.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778163> (Cité page 16.)
- Carmeliet P and Jain RK (2000) *Angiogenesis in cancer and other diseases*. Nature, 407 6801 :249–57.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001068> (Cité page 20.)
- Chen JJ, Smith MR, and Frayne R (2005a) *The impact of partial-volume effects in dynamic susceptibility contrast magnetic resonance perfusion imaging*. J Magn Reson Imaging, 22 3 :390–9.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104009> (Cité pages 59 et 60.)
- Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, Satyamurthy N, Bergsneider M, Liau L, Mischel P, Czernin J, Phelps ME, and Silverman DHS (2005b) *Imaging proliferation in brain tumors with 18F-FLT PET : comparison with 18F-FDG*. J Nucl Med, 46 6 :945–52.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937304> (Cité page 241.)
- Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, Satyamurthy N, Schiepers C, and Cloughesy T (2006) *18F-FDOPA PET imaging of brain tumors : comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy*. J Nucl Med, 47 6 :904–11.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741298> (Cité pages 2, 35, 38, 89 et 164.)
- Chiang S, Cardi C, Matej S, Zhuang H, Newberg A, Alavi A, and Karp JS (2004) *Clinical validation of fully 3-D versus 2.5-D RAMLA reconstruction on the Philips-ADAC CPET PET scanner*. Nucl Med Commun, 25 11 :1103–7.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577588> (Cité pages 102 et 103.)
- Cleaver O and Melton DA (2003) *Endothelial signaling during development*. Nat Med, 9 6 :661–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778164> (Cité pages 13 et 14.)
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, and Evans AC (1994) *Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space*. J Comput Assist Tomogr, 18 2 :192–205.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126267> (Cité page 200.)
- Daly-Schweitzer N (2008) Cancérologie clinique, volume 3^e édition de *Abrégé connaissances pratiques*. Masson. (Cité page 19.)

- d'Arcy JA, Collins DJ, Padhani AR, Walker-Samuel S, Suckling J, and Leach MO (2006) *Informatics in Radiology (infoRAD) : Magnetic resonance imaging workbench : analysis and visualization of dynamic contrast-enhanced MR imaging data.* Radiographics, 26 2 :621–32.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549620> (Cité page 63.)
- Daumas-Duport C, Koziak M, Miquel C, Nataf F, Jouvet A, and Varlet P (2005) *Reappraisal of the Sainte-Anne Hospital classification of oligodendroglomas in view of retrospective studies.* Neurochirurgie, 51 3-4 Pt 2 :247–53.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16292168> (Cité page 65.)
- Daumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, Cervera P, Beuvon F, Varlet P, Udo N, Koziak M, and Chodkiewicz JP (1997a) *Oligodendroglomas. Part II : A new grading system based on morphological and imaging criteria.* J Neurooncol, 34 1 :61–78.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9210053> (Cité pages 65 et 189.)
- Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, and Chodkiewicz JP (1997b) *Oligodendroglomas. Part I : Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations : a study of 153 cases.* J Neurooncol, 34 1 :37–59.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9210052> (Cité pages 65 et 189.)
- De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, and Gaillard JF (2004) *Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP).* EMC1- Radiologie et imagerie médicale, 2 35. (Cité page 30.)
- DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS, Reiman R, Price DT, and Coleman RE (2001) *Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers.* J Nucl Med, 42 12 :1805–14.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752077> (Cité page 241.)
- Delso G, Martinez-Mäller A, Bundschuh RA, Nekolla SG, and Ziegler SI (2010) *The effect of limited MR field of view in MR/PET attenuation correction.* Med Phys, 37 6 :2804–12.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20632591> (Cité page 82.)
- Dewalle-Vignon AS, El Abiad A, Betrouni N, Hossein-Foucher C, Huglo D, and Vermandel M (2010) *Les méthodes de seuillage en TEP : un état de l'art.* Médecine Nucléaire, 34 :119–131. (Cité page 105.)
- Dhawan V, Takikawa S, Robeson W, Spetsieris P, Chaly T, Dahl R, Zanzi I, Bandyopadhyay D, Margouleff D, and Eidelberg D (1994) *Quantitative brain FDG/PET studies using dynamic aortic imaging.* Phys Med Biol, 39 9 :1475–87.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15552117> (Cité page 174.)
- Dhermain F, Saliou G, Parker F, Page P, Hoang-Xuan K, Lacroix C, Tournay E, Bourhis J, and Ducreux D (2010) *Microvascular leakage and contrast enhancement as prognostic factors for recurrence in unfavorable low-grade gliomas.* J Neurooncol, 97 1 :81–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727561> (Cité page 64.)
- Doyon D, Cabanis EA, Iba-Zizen MT, Roger B, Frija J, Pariente D, and Idy-Peretti I (2001, 2004) *IRM - Imagerie par résonance magnétique.* Masson, 21, rue Camille Desmoulins - 92789 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9, 4e édition edition. (Cité page 47.)
- Ducreux D, Buvat I, Meder JF, Mikulis D, Crawley A, Fredy D, TerBrugge K, Lasjaunias P, and Bittoun J (2006) *Perfusion-weighted MR imaging studies in brain hypervasculär diseases : comparison of arterial input function extractions for perfusion measurement.* AJNR Am J Neuroradiol, 27 5 :1059–69.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687543> (Cité page 58.)

- Ducréux D and Dhermain F (2008) (*WO/2008/132386*) joined determinations of perfusion and permeability quantitative parameters by MRI of a tissue, in particular a brain tumour. Patent. (Cité page 186.)
- Egerton A, Demjaha A, McGuire P, Mehta MA, and Howes OD (2010) *The test-retest reliability of 18F-DOPA PET in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function.* Neuroimage, 50 2 :524–31.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034580> (Cité page 35.)
- Endres CJ, DeJesus OT, Uno H, Doudet DJ, Nickles JR, and Holden JE (2004) *Time profile of cerebral [18F]6-fluoro-L-DOPA metabolites in nonhuman primate : implications for the kinetics of therapeutic L-DOPA.* Front Biosci, 9 :505–12.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766386> (Cité page 38.)
- Engerman RL, Pfaffenbach D, and Davis MD (1967) *Cell turnover of capillaries.* Lab Invest, 17 6 :738–43.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6074500> (Cité page 15.)
- Ferrara N (2004) *Vascular endothelial growth factor : basic science and clinical progress.* Endocr Rev, 25 4 :581–611.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15294883> (Cité page 15.)
- Folkman J (2003) *Angiogenesis and proteins of the hemostatic system.* J Thromb Haemost, 1 8 :1681–2.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911577> (Cité page 20.)
- Folkman J and Hanahan D (1991) *Switch to the angiogenic phenotype during tumorigenesis.* Princess Takamatsu Symp, 22 :339–47.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1726933> (Cité page 19.)
- Freeborough PA, Woods RP, and Fox NC (1996) *Accurate registration of serial 3D MR brain images and its application to visualizing change in neurodegenerative disorders.* J Comput Assist Tomogr, 20 6 :1012–22.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933812> (Cité page 81.)
- Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DHS, Geist CL, Walter MA, Schiepers C, Nghiempahu P, Lai A, Phelps ME, and Chen W (2010) *Correlation of 6-18F-fluoro-L-Dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas.* J Nucl Med, 51 10 :15. 1532–1538.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847166> (Cité pages 2, 35, 89 et 233.)
- Fung EK, Planeta-Wilson B, Mulnix T, and Carson RE (2009) *A Multimodal Approach to Image-Derived Input Functions for Brain PET.* IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec (1997), 2009 :2710–2714.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607124> (Cité page 40.)
- Grand S, Lefournier V, Krainik A, Bessou P, Tropres I, Chabardes S, Hoffmann D, and Le Bas JF (2007) *MR and CT perfusion imaging of the brain : principles and clinical applications.* J Radiol, 88 3 Pt 2 :444–71.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457257> (Cité pages 55, 56 et 57.)
- Greenfield JP, Jin DK, Young LM, Christos PJ, Abrey L, Rafii S, and Gutin PH (2009) *Surrogate markers predict angiogenic potential and survival in patients with glioblastoma multiforme.* Neurosurgery, 64 5 :819–26 ; discussion 826–7.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404145> (Cité page 20.)

- Guillevin R, Menuel C, Martin-Duverneuil N, and Chiras J (2009) *Apport des nouvelles modalités d'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic et la prise en charge des gliomes (Revue flash www.webneurologie.com)*.
URL http://www.webneurologie.com/e-docs/00/04/51/D6/document_article.phtml (Cité page 126.)
- Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, and Atahan S (2005) *High-grade and low-grade gliomas : differentiation by using perfusion MR imaging*. Clin Radiol, 60 4 :493–502.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767107> (Cité page 57.)
- Hanley JA and McNeil BJ (1982) *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 143 1 :29–36.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7063747> (Cité pages 110, 111, 175, 178, 194, 195 et 227.)
- Hapdey S, Buvat I, Carson JM, Carrasquillo JA, Whatley M, and Bacharach SL (2011) *Searching for alternatives to full kinetic analysis in 18F-FDG PET : an extension of the simplified kinetic analysis method*. J Nucl Med, 52 4 :634–41.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21421718> (Cité page 170.)
- Hawkes RC, Fryer TD, Siegel S, Ansorge RE, and Carpenter TA (2010) *Preliminary evaluation of a combined microPET-MR system*. Technol Cancer Res Treat, 9 1 :53–60.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082530> (Cité page 81.)
- Herzog H, Pietrzik U, Shah NJ, and Ziemons K (2010) *The current state, challenges and perspectives of MR-PET*. Neuroimage, 49 3 :2072–82.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853045> (Cité pages 81 et 82.)
- Hill DL, Batchelor PG, Holden M, and Hawkes DJ (2001) *Medical image registration*. Phys Med Biol, 46 3 :R1–45.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277237> (Cité pages 69, 75 et 76.)
- Hofmann M, Steinke F, Scheel V, Charpiat G, Farquhar J, Aschoff P, Brady M, Schelkopf B, and Pichler BJ (2008) *MRI-based attenuation correction for PET/MRI : a novel approach combining pattern recognition and atlas registration*. J Nucl Med, 49 11 :1875–83.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18927326> (Cité pages 33 et 83.)
- Holash J, Wiegand SJ, and Yancopoulos GD (1999) *New model of tumor angiogenesis : dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF*. Oncogene, 18 38 :5356–62.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498889> (Cité pages 19 et 20.)
- Holden M, Hill DL, Denton ER, Jarosz JM, Cox TC, Rohlfing T, Goodey J, and Hawkes DJ (2000) *Voxel similarity measures for 3-D serial MR brain image registration*. IEEE Trans Med Imaging, 19 2 :94–102.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784281> (Cité pages 74, 77, 81 et 116.)
- Honkanen A (1999) *Modulation of brain dopaminergic neurotransmission in alcohol-preferring rats by alcohol and opioids*. Fac Helsinki (Academic dissertation). (Cité pages 17, 18 et 38.)
- Huang SC, Barrio JR, Yu DC, Chen B, Grafton S, Melega WP, Hoffman JM, Satyamurthy N, Mazziotta JC, and Phelps ME (1991) *Modelling approach for separating blood time-activity curves in positron emission tomographic studies*. Phys Med Biol, 36 6 :749–61.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1908103> (Cité page 38.)

- Hudson HM and Larkin RS (1994) *Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data*. IEEE Trans Med Imaging, 13 4 :601–9.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18218538> (Cité page 33.)
- Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, and Lau DYH (2002) *Image registration : an essential tool for nuclear medicine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 29 4 :559–77.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914898> (Cité page 69.)
- Huwart L, Michoux N, and Van Beers BE (2007) *Magnetic resonance imaging of angiogenesis in tumors*. J Radiol, 88 3 Pt 1 :331–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457264> (Cité page 52.)
- IASODopa (2009) Autorisation de Mise sur le Marché - IASODopa, Solution injectable, FDOPA-(18F). AFSSPS - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
URL http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/fb0684751e72c221921b13b03c63420d.pdf (Cité pages 2, 34, 35, 36 et 89.)
- Iason L (2006) Solution IASODOPA 0,3 GBq/ml. Graz, Autriche.
URL <http://www.e-sante.fr/iasodopa-0-3-gbq/ml-solution-diluer-injectable-pot-1-flacon-multidose-25-ml/posologie/medicament/383> (Cité page 100.)
- Jain RK (2003) *Molecular regulation of vessel maturation*. Nat Med, 9 6 :685–93.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778167> (Cité pages 13, 14 et 20.)
- Jenkinson M and Smith S (2001) *A global optimisation method for robust affine registration of brain images*. Med Image Anal, 5 2 :143–56.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516708> (Cité page 79.)
- Kapoor V, McCook BM, and Torok FS (2004) *An introduction to PET-CT imaging*. Radioographics, 24 2 :523–43.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026598> (Cité page 31.)
- Kauhanen S, Seppenen M, and Nuutila P (2008) *Premedication with carbidopa masks positive finding of insulinoma and beta-cell hyperplasia in [(18)F]-dihydroxy-phenylalanine positron emission tomography*. J Clin Oncol, 26 32 :5307–8 ; author reply 5308–9.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854556> (Cité page 36.)
- Keeling SL, Kogler T, and Stollberger R (2009) *Deconvolution for DCE-MRI using an exponential approximation basis*. Med Image Anal, 13 1 :80–90.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656417> (Cité page 59.)
- Kessler RM, Ellis JR, and Eden M (1984) *Analysis of emission tomographic scan data : limitations imposed by resolution and background*. J Comput Assist Tomogr, 8 3 :514–22.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6609942> (Cité page 42.)
- Kiebel SJ, Ashburner J, Poline JB, and Friston KJ (1997) *MRI and PET coregistration—a cross validation of statistical parametric mapping and automated image registration*. Neuroimage, 5 4 Pt 1 :271–9.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9345556> (Cité page 74.)
- Kjolby BF, Mikkelsen IK, Pedersen M, Ostergaard L, and Kiselev VG (2009) *Analysis of partial volume effects on arterial input functions using gradient echo : a simulation study*. Magn Reson Med, 61 6 :1300–9.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365857> (Cité page 60.)

- Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, Miller DC, Kelly PJ, and Kricheff II (1999) *Glial neoplasms : dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging*. Radiology, 211 3 :791–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352608> (Cité pages 51, 54 et 57.)
- Lancaster JL, Tordesillas-Gutierrez D, Martinez M, Salinas F, Evans A, Zilles K, Mazziotta JC, and Fox PT (2007) *Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template*. Hum Brain Mapp, 28 11 :1194–205.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266101> (Cité page 70.)
- Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, and Zagzag D (2003) *Glioma grading : sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 24 10 :1989–98.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625221> (Cité page 241.)
- Lawson CL and Hanson RJ (1974) *Solving least squares problems*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey. (Cité page 40.)
- Le Bas JF, Grand S, Kremer S, Tropres I, Jiang Z, Krainik A, Remy C, Berger F, and Benabid AL (2005) *Perfusion MR imaging for initial diagnosis and follow-up of brain tumors*. Neurochirurgie, 51 3-4 Pt 2 :287–98.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16292173> (Cité page 51.)
- Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, and Pope W (2009) *18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas : initial experience*. Eur J Radiol, 71 2 :242–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511228> (Cité pages 2 et 35.)
- Lee JS, Kim B, Chee Y, Kwark C, Lee MC, and Park KS (2000) *Fusion of coregistered cross-modality images using a temporally alternating display method*. Med Biol Eng Comput, 38 2 :127–32.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10829403> (Cité page 72.)
- Lee SJ, Kim JH, Kim YM, Lee GK, Lee EJ, Park IS, Jung JM, Kang KH, and Shin T (2001) *Perfusion MR imaging in gliomas : comparison with histologic tumor grade*. Korean J Radiol, 2 1 :1–7.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752962> (Cité page 57.)
- Li X, Tian J, Li E, Wang X, Dai J, and Ai L (2003) *Adaptive total linear least square method for quantification of mean transit time in brain perfusion MRI*. Magn Reson Imaging, 21 5 :503–10.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12878260> (Cité page 59.)
- Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Budzisch M, Hamm B, and Zimmer C (2001) *Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas*. Eur Radiol, 11 7 :1231–41.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11471617> (Cité page 1.)
- Ma Y, Tang C, Chaly T, Greene P, Breeze R, Fahn S, Freed C, Dhawan V, and Eidelberg D (2010) *Dopamine cell implantation in Parkinson's disease : long-term clinical and (18)F-FDOPA PET outcomes*. J Nucl Med, 51 1 :7–15.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008998> (Cité page 35.)

- Maroy R, Boisgard R, Comtat C, Frouin V, Cathier P, Duchesnay E, Dollé F, Nielsen PE, Trébossen R, and Tavitian B (2008) *Segmentation of rodent whole-body dynamic PET images : an unsupervised method based on voxel dynamics.* IEEE Trans Med Imaging, 27 3 :342–54.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334430> (Cité page 40.)
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, and Lancaster J (1995) *A probabilistic atlas of the human brain : theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM).* Neuroimage, 2 2 :89–101.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9343592> (Cité pages 70 et 200.)
- Metz CE, Herman BA, and Roe CA (1998) *Statistical comparison of two ROC-curve estimates obtained from partially-paired datasets.* Med Decis Making, 18 1 :110–21.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456215> (Cité page 110.)
- Mourik JEM, Lubberink M, Klumpers UMH, Comans EF, Lammertsma AA, and Boellaard R (2008a) *Partial volume corrected image derived input functions for dynamic PET brain studies : methodology and validation for [11C]flumazenil.* Neuroimage, 39 3 :1041–50.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042494> (Cité page 40.)
- Mourik JEM, Lubberink M, Schuitemaker A, Tolboom N, van Berckel BNM, Lammertsma AA, and Boellaard R (2009) *Image-derived input functions for PET brain studies.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36 3 :463–71.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19030855> (Cité page 40.)
- Mourik JEM, van Velden FHP, Lubberink M, Kloet RW, van Berckel BNM, Lammertsma AA, and Boellaard R (2008b) *Image derived input functions for dynamic High Resolution Research Tomograph PET brain studies.* Neuroimage, 43 4 :676–86.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707007> (Cité page 40.)
- Nioche C (2006) Master's thesis, CNAM.
 URL [http://orion.cnam.fr/search~S8*frf?/aNioche,+Christophe+\(1973-....\)/anioche+christophe+1973/-3,-1,0,B/frameset&FF=anioche+christophe+1973&1,1](http://orion.cnam.fr/search~S8*frf?/aNioche,+Christophe+(1973-....)/anioche+christophe+1973/-3,-1,0,B/frameset&FF=anioche+christophe+1973&1,1), (Cité page 116.)
- Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, and Rosen BR (1996a) *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II : Experimental comparison and preliminary results.* Magn Reson Med, 36 5 :726–36.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8916023> (Cité page 55.)
- Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, and Rosen BR (1996b) *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I : Mathematical approach and statistical analysis.* Magn Reson Med, 36 5 :715–25.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8916022> (Cité page 55.)
- Pettersson A, Nagy JA, Brown LF, Sundberg C, Morgan E, Jungles S, Carter R, Krieger JE, Manseau EJ, Harvey VS, Eckelhoefer IA, Feng D, Dvorak AM, Mulligan RC, and Dvorak HF (2000) *Heterogeneity of the angiogenic response induced in different normal adult tissues by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor.* Lab Invest, 80 1 :99–115.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653008> (Cité page 15.)
- Phair RD (1997) *Development of kinetic models in the nonlinear world of molecular cell biology.* Metabolism, 46 12 :1489–95.
 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9439549> (Cité page 30.)

- Pham YT and Gimenez F (2001) *Cerebral pharmacokinetics of drugs*. Journal de Pharmacie Clinique, 20 1 :52–63. (Cité page 16.)
- Pluim JPW, Maintz JBA, and Viergever MA (2003) *Mutual-information-based registration of medical images : a survey*. IEEE Trans Med Imaging, 22 8 :986–1004.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12906253> (Cité page 78.)
- Powell MJD (1964) *An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives*. Computer Journal, 7 :155–162. (Cité pages 79 et 131.)
- Press WH, Teukolsky SA, Vettering WT, and Flannery BP (1992) Numerical recipes in C, volume Num Rec In C of *Second edition*. Cambridge university press. (Cité pages 56, 104, 121 et 122.)
- Price SJ (2010) *Advances in imaging low-grade gliomas*. Adv Tech Stand Neurosurg, 35 :1–34.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102109> (Cité page 241.)
- Provenzale JM, Mukundan S, and Barboriak DP (2006) *Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response*. Radiology, 239 3 :632–49.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714455> (Cité page 241.)
- Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Geckel F, and Lorenz WJ (1994) *Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 193 3 :637–41.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7972800> (Cité pages 12, 15 et 57.)
- Romain F (2004) Ph.D. thesis, Institut de Statistique de l’Université Pierre et Marie Curie. (Cité page 148.)
- Ruminski J and Bobek-Billewicz B (2004) *Parametric imaging in dynamic susceptibility contrast MRI-phantom and in vivo studies*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2 :1104–7.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17271876> (Cité page 1.)
- Sadeghi N, Salmon I, Tang BNT, Denolin V, Levivier M, Wikler D, Rorive S, Balériaux D, Metens T, and Goldman S (2006) *Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas : preliminary results*. J Magn Reson Imaging, 24 5 :989–94.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17031832> (Cité page 83.)
- Salluzzi M, Frayne R, and Smith MR (2005) *An alternative viewpoint of the similarities and differences of SVD and FT deconvolution algorithms used for quantitative MR perfusion studies*. Magn Reson Imaging, 23 3 :481–92.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862650> (Cité page 59.)
- Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, and Huang SC (2007) *18F-FDOPA kinetics in brain tumors*. J Nucl Med, 48 10 :1651–61.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873130> (Cité pages 2, 37, 38, 41, 109, 164, 166, 169, 174 et 233.)
- Schlemmer HP, Pichler BJ, Krieg R, and Heiss WD (2009) *An integrated MR/PET system : prospective applications*. Abdom Imaging, 34 6 :668–74.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773235> (Cité page 83.)

- Schreibmann E, Nye JA, Schuster DM, Martin DR, Votaw J, and Fox T (2010) *MR-based attenuation correction for hybrid PET-MR brain imaging systems using deformable image registration*. Med Phys, 37 5 :2101–9.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20527543> (Cité pages 33 et 83.)
- Shannon CE (1948) *The mathematical theory of communication (parts 1 and 2)*. Bell Syst Tech J, 27 :379–423, 623–56. (Cité page 76.)
- Shepp LA and Vardi Y (1982) *Maximum likelihood reconstruction for emission tomography*. IEEE Trans Med Imaging, 1 2 :113–22.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18238264> (Cité page 32.)
- Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim JS, Kang W, Choi CG, and Suh DC (2002) *Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas : preliminary results*. Am J Roentgenol, 179 3 :783–9.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185064> (Cité page 57.)
- Smith AM, Grandin CB, Duprez T, Mataigne F, and Cosnard G (2000) *Whole brain quantitative CBF and CBV measurements using MRI bolus tracking : comparison of methodologies*. Magn Reson Med, 43 4 :559–64.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10748431> (Cité page 59.)
- Smith MR, Lu H, and Frayne R (2003) *Signal-to-noise ratio effects in quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast agents*. Magn Reson Med, 49 1 :122–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509827> (Cité page 54.)
- Smith SM (2002) *Fast robust automated brain extraction*. Hum Brain Mapp, 17 3 :143–55.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12391568> (Cité pages 78 et 118.)
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, and Matthews PM (2004) *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, 23 Suppl 1 :S208–19.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501092> (Cité page 136.)
- Soret M, Bacharach SL, and Buvat I (2007) *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. J Nucl Med, 48 6 :932–45.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504879> (Cité page 42.)
- Stone M (1974) *Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions*. Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions. Series B, 36 2 :111–147. (Cité page 224.)
- Studholme C, Hill DL, and Hawkes DJ (1996) *Automated 3-D registration of MR and CT images of the head*. Med Image Anal, 1 2 :163–75.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9873927> (Cité page 78.)
- Studholme C, Hill DL, and Hawkes DJ (1997) *Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures*. Med Phys, 24 1 :25–35.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9029539> (Cité page 78.)
- Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, and Karp JS (2007) *Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities*. J Nucl Med, 48 3 :471–80.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332626> (Cité page 99.)

- Talairach J and Tournoux P (1988) *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system - an approach to cerebral imaging*. Thieme Medical Publishers, New York. (Cité page 70.)
- Talairach J and Tournoux P (1993) *Referentially oriented cerebral MRI anatomy : an atlas of stereotaxic anatomical correlations for gray and white matter*. Thieme Medical Publishers, New York. (Cité page 70.)
- Tarantola G, Zito F, and Gerundini P (2003) *PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications*. J Nucl Med, 44 5 :756–69.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732678> (Cité page 31.)
- Tripathi M, Sharma R, D'Souza M, Jaimini A, Panwar P, Varshney R, Datta A, Kumar N, Garg G, Singh D, Grover RK, Mishra AK, and Mondal A (2009) *Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas*. Clin Nucl Med, 34 12 :878–83.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139821> (Cité pages 35 et 89.)
- van Osch MJ, Vonken EJ, Bakker CJ, and Viergever MA (2001) *Correcting partial volume artifacts of the arterial input function in quantitative cerebral perfusion MRI*. Magn Reson Med, 45 3 :477–85.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241707> (Cité pages 61 et 187.)
- Vesa O (2003) *Multilinear solution for 4-compartment model - Tissue compartments in series*. Technical report, Turku PET Center.
URL <http://www.turkupetcentre.net/reports/tpcmod0023.pdf> (Cité page 39.)
- Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, and Brady TJ (1988) *Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain : contrast due to magnetic susceptibility effects*. Magn Reson Med, 6 2 :164–74.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3367774> (Cité page 63.)
- Wahl LM, Asselin MC, and Nahmias C (1999) *Regions of interest in the venous sinuses as input functions for quantitative PET*. J Nucl Med, 40 10 :1666–75.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520707> (Cité page 41.)
- Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, and Shidahara M (2006) *PET kinetic analysis-compartmental model*. Ann Nucl Med, 20 9 :583–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294668> (Cité page 38.)
- Weisskoff RM, Chesler DA, Boxerman JL, and Rosen BR (1993) *Pitfalls in MR measurement of tissue blood flow with intravascular tracers : which mean transit time ?* Magn Reson Med, 29 4 :553–8.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8464373> (Cité page 56.)
- Woods RP (2000) Within-modality registration using intensity-based cost functions. Isaac N. Bankman, academic press edition. (Cité page 73.)
- Woods RP, Cherry SR, and Mazziotta JC (1992) *Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images*. J Comput Assist Tomogr, 16 4 :620–33.
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1629424> (Cité page 74.)
- Woods RP, Grafton ST, Watson JD, Sicotte NL, and Mazziotta JC (1998) *Automated image registration : II. intersubject validation of linear and nonlinear models*. J Comput Assist Tomogr, 22 1 :153–65.

- URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9448780> (Cité pages 74, 81 et 116.)
- Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens TEJ, Beckmann C, Jenkinson M, and Smith SM (2009) *Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL*. *Neuroimage*, 45 1 Suppl :S173–86.
- URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059349> (Cité page 136.)
- Yerli H, Ahmet M, Ozen O, Geyik E, Atalay B, and Elhan AH (2007) *Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy*. *Diagn Interv Radiol*, 13 1 :3–9.
- URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354186> (Cité page 241.)
- Youdim MBH, Edmondson D, and Tipton KF (2006) *The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors*. *Nat Rev Neurosci*, 7 4 :295–309.
- URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552415> (Cité page 18.)
- Young J (2000) Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Abrégé connaissances pratiques. Masson. (Cité page 37.)
- Zaidi H, Montandon ML, and Alavi A (2010) *The clinical role of fusion imaging using PET, CT, and MR imaging*. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 18 1 :133–49.
- URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962098> (Cité page 82.)
- Zanotti-Fregonara P, Maroy R, Comtat C, Jan S, Gaura V, Bar-Hen A, Ribeiro MJ, and Trébossen R (2009) *Comparison of 3 methods of automated internal carotid segmentation in human brain PET studies : application to the estimation of arterial input function*. *J Nucl Med*, 50 3 :461–7.
- URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223421> (Cité page 41.)

PUBLICATIONS

Les articles ou communications de couleur **marron** sont en relation avec cette thèse.

ARTICLES DANS DES REVUES INTERNATIONALES AVEC COMITÉ DE LECTURE

1. Soulie D, Lévêque C, **Nioche C**, Hertz-Pannier L, Belin C, Cordoliani YS. Function [sic] cerebral MRI; *Journal of Neuroradiology* 1998 ; 25 : 94-100
2. Sabbah P, Lévêque C, Dutertre G, **Nioche C**, Bellegou N, Pouit B, Beniard C, Sarrazin JL, Desgeorges M, Cordoliani YS. Application clinique de l'IRM fonctionnelle : aide à la stratégie neurochirurgicale ; *Journal of Neuroradiology* 2000 ; 27 : 226-32
3. Sabbah P, Lévêque C, Pfefer F, **Nioche C**, Gay S, Sarrazin JL, Barouti H, Tadié M, Cordoliani YS, Functional MR imaging and traumatic paraplegia : preliminary report ; *Journal of Neuroradiology* 2000 ; 27 : 233-7
4. Sabbah P, De Schonen S, Lévêque C, Gay S, Pfefer F, **Nioche C**, Sarrazin JL, Barouti H, Tadié M, Cordoliani YS. Sensorimotor cortical activity in patients with complete spinal cord injury : a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurotrauma* 2002 ; 19 : 53-60
5. Sabbah P, Zana F, **Nioche C**, and Cordoliani YS. Using a bidimensional t test to compare simultaneous activations in functional brain MRI; *Clinical imaging* 2002 ; 26 : 77-80
6. Sabbah P, Foehrenbach H, Dutertre G, **Nioche C**, De Dreuille O, Bellegou N, Mangin JF, Leveque C, Faillot T, Gaillard JF, Desgeorges M, Cordoliani YS. Multimodal anatomic, functional, and metabolic brain imaging for tumor resection ; *Clinical imaging* 2002 ; 26 : 6-15
7. Sabbah P, Lévêque C, Gay S, Pfefer F, **Nioche C**, Sarrazin JL, Barouti H, Tadié M, Cordoliani YS. Sensorimotor cortical activity in patients with complete spinal cord injury : a functional magnetic resonance imaging study ; *Journal of Neurotrauma* 2002 ; 19 : 53-60
8. Vallée JN, Sabbah P, **Nioche C**, Cordoliani YS, Chiras J. 3D Overlay-Map system. *Journal of Neuroradiology* 2002 ; 29 : 191-192
9. Sabbah P, Chassoux F, Lévêque C, Landre E, Baudoin-Chial S, Devaux B, Mann M, Godon-Hardy S, **Nioche C**, Aît-Ameur A, Sarrazin JL, Chodkiewicz JP, Cordoliani

- YS. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients ; *Neuroimage* 2003 ; 18 : 460-7
10. Renard JL, Baudelle E, **Nioche C**, Felten D, Chedru F, Béquet D, Flocard F. Crossed anarthria and a dissociated lateralisation of language ; *Revue of Neurology* 2005 ; 161 : 829-831
 11. Gelbert F, Moroni C, Belin C, Trachant S, **Nioche C**, Leveque C, Cordoliani YS, Rodesch G. Apport de l'IRM fonctionnelle dans l'étude d'un cas atypique de dominance hémisphérique. *Journal of Neuroradiology* 2005 ; 32 : 89
 12. Sabbah N, Gelbert F, **Nioche C**, Moroni C, Gouasdoué P, Belin C, Sabbah P. Modern concepts of normal language and impairments ; *Clinical Imaging* 2008 ; 32 : 425-30
 13. **Nioche C**, Cabanis A, Habas C ; Functional connectivity of the human red nucleus in the brain resting state at 3T ; *American journal of neuroradiology* 2009 ; 30 : 396-403
 14. **Nioche C**, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Dutertre G, Dulou R, Capelle L, Guillevin R, Foehrenbach H, Buvat I; Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic ¹⁸F-FDopa PET/CT ; *NeuroOncology* soumis le 23 mars 2011

ARTICLES DANS DES REVUES NATIONALES AVEC COMITÉ DE LECTURE

1. Dutertre G, Lévêque C, Delmas JM, Cordoliani YS, **Nioche C**. IRM fonctionnelle et oligodendrogiome ; *Neurochirurgie* 2005 ; 51 : 323-8

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES AVEC ACTES

1. Belin C, Moroni C, Cordoliani YS, Lévêque C, Sabbah P, Gelbert F, **Nioche C**, Hauguenau M, Delaporte P, Demonet J. Callosal disconnection evidenced by fMRI : a case study. *International conference on functional mapping of the human brain ; 5th international meeting ; Neuroimage* 1999 : S-99
2. Foehrenbach H, Sabbah P, De Dreuille O, Mangin J, **Nioche C**, Dutertre G, Lévêque C, Sarrazin JL, Cordoliani YS, Desgeorges M, Gaillard J. Multimodal correlation in anatomic, functional and metabolic brain imagery for optimization of the neurosurgical approach of brain tumors ; *Journal of Nuclear Medicine* 2000 ; 41 : S-979
3. Sabbah P, Foehrenbach H, Dutertre G, Leveque C, **Nioche C**, De Dreuille O, Mangin JF, Sarrazin JL, Gaillard JF, and Desgeorges M. Multimodal anatomic, functional and metabolic brain imaging for tumor resection. *European Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2000 : S-666
4. **Nioche C**, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Buvat I ; Respective role of ¹⁸F-FDopa and perfusion MRI for staging brain tumors ; *Journal of Nuclear Medicine* 2009 ; 50 : 1008

COMMUNICATIONS NATIONALES AVEC ACTES

1. Lévêque C, Chassoux F, Sabbah P, **Nioche C**, Landre E, Godon-Hardy S, Devaux B, Hauret L, Chodkiewicz JP, Cordoliani YS. Dominance hémisphérique pour le langage dans le bilan préopératoire d'épilepsies réfractaires : apport de l'IRM fonctionnelle ; XXXème congrès de la Société française de Neuroradiologie. 5^e journées de Neuroradiologie de langue française ; *Journal of Neuroradiology* ; Paris 2003 : 521
2. Sabbah P, **Nioche C**, Lévêque C, Foehrenbach H, Desgeorges M, Cordoliani YS. Applications cliniques de l'IRM fonctionnelle à l'hôpital du Val-de-Grâce (mention spéciale du jury Informag) ; *Journal de Radiologie*, editor. Journées françaises de Radiologie ; Paris 2001 : 1520
3. Cordoliani YS, Helie O, Adem C, **Nioche C**. Le site Internet de la Société française de Neuroradiologie ; *Journal de Radiologie*, editor. 50^e Journées françaises de Radiologie. 23^e Journées francophones de Radiologie ; Paris 2002 : 1644

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES SANS ACTES

1. De Dreuille O, Foehrenbach H, Sabbah P, Pereira P, Mangin JF, **Nioche C**, Dutertre G, Bellegou N, Lévêque C, Frouin V, Cordoliani YS, Desgeorges M, Gaillard JF. A multimodal matching application to optimize neurosurgery and brain stereotaxic irradiation, Requirements and realization ; *Proceedings of IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference* ; Lyon 2000
2. Sabbah P, Chassoux F, Lévêque C, Landré E, Baudoin-Chial S, Devaux B, **Nioche C**, Turak B, Mann M, Chodkiewicz JP, Cordoliani YS. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients ; *Congress of the American Epilepsy Society* ; Los Angeles 2000
3. Sabbah P, De Schonen S, Lévêque C, Gay S, Pfefer F, **Nioche C**, Barouti H, Tadié M, Cordoliani YS. Assessment of sensorimotor cortex in spinal cord injury : a fMRI study ; *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. 17th annual meeting ; Paris 2000
4. Sabbah P, Pfefer F, **Nioche C**, Lévêque C, Gay S, Sarrazin J, Barouti H, Tadié M, Cordoliani YS. Sensorimotor cortex activation in paraplegia : a fMRI study ; *Spinal cord injuries conference* ; Londres 2000
5. Sabbah P, **Nioche C**, Beniard C, Lévêque C, Pouit B, Dutertre G, Sarrazin JL, Cordoliani YS, Desgeorges M. Neurosurgery of intracranial tumors guided by functional MRI ; *European Congress of Radiology* ; Vienne 2000
6. Moroni C, Belin C, Lesage A, Sabbah P, **Nioche C**, Demonet JF, Cordoliani YS, Salama J. Functional MRI study of brain activities in a case of cross aphasia ; journées

franco-italiennes. *Société de Neuropsychologie de langue française et Societa Italiana di Neuropsicologica* ; Paris 2002

7. Gelbert F, Belin C, Moroni C, **Nioche C**, Tranchant S, Lévêque C. Sex-related language lateralization in an fMRI Study ; Session ISP : Neuroradiology / Head and Neck (Functional MR) ; *Radiological Society of North America* 2005
8. Dulou R, Dutertre G, **Nioche C**, Delmas JM, Goasguen O, Dagain A, Pouit B, Lavkque C, Pernot P. Stereotactic biopsy for intracranial lesions in awake elderly patients : clinical analysis of 27 cases ; International association of gerontology and geriatrics ; VI European congress ; Saint Petersburg 2007 + 3ème journées d'échanges pratiques en oncogériatrie (EPOG) ; Bordeaux 2007

COMMUNICATIONS NATIONALES SANS ACTES

1. **Nioche C**, Barra V, Gousseau G, Cordoliani YS. Logiciel de recherche d'activité cérébrale : Brain Activity Research (BAR) ; *Informag ; Journées françaises et francophones de radiologie* ; Paris 1997
2. Barra V, Gousseau D, **Nioche C**, Sarrazin JL, Cordoliani YS. Logiciel de transfert d'images médicales à partir d'une station de travail vers un micro-ordinateur personnel ; *Informag ; Journées françaises et francophones de radiologie* ; Paris 1997
3. Sarazin J, Cuénod CA, **Nioche C**, Resten A, Clément O, Siauve N, Frija G. Développement d'un logiciel de traitement d'images fonctionnelles ; *Journées de recherche en Imagerie Médicale, VIIIème Congrès du GRAMM* ; Paris 1998
4. **Nioche C**, Cordoliani YS. Outil d'analyse de données IRMf en clinique : Brain Activity Research ; *Journée sur les applications cliniques de la neuroimagerie d'activation par IRMf et PET, Institut d'Imagerie Neurofonctionnelle 49 (Service Hospitalier Frédéric Joliot, DRM, DSV, CEA)* ; Orsay 1998
5. Legros V, **Nioche C**, Perrotin E, Cordoliani YS. Procédure d'archivage d'examens radiologiques sur cédérom au format DICOM 3.0 ; *Informag ; Journées françaises et francophones de radiologie* ; Paris 1998
6. Cordoliani YS, **Nioche C**. Le site internet de la Société française de Neuroradiologie ; XXVII^e Congrès et 2^e journées francophones de la Société française de Neuroradiologie ; Paris 1999
7. Sabbah P, **Nioche C**, Zana F, Lévêque C, Cordoliani YS. Considérations méthodologiques sur le traitement du signal en IRM fonctionnelle cérébrale. XXVII^e Congrès et 2^e journées francophones de la Société française de Neuroradiologie ; Paris 1999
8. Sabbah P, **Nioche C**, Pouit B, Lévêque C, Sarrazin JL, Cordoliani YS, Desgeorges. Apport de l'IRM fonctionnelle dans la planification neurochirurgicale des tumeurs corticales ; *Journée militaire de jumelage franco-allemand* ; Paris 1999

9. Delille JP, Cuénod CA, **Nioche C**, Siauve N, Clément O, Frija G. Cartographie du volume sanguin hépatique en IRM par mesure des temps de relaxation T1 ; *Journées françaises et francophones de radiologie* ; Paris 1999
10. Sabbah P, **Nioche C**, Pouit B, Lévêque C, Sarrazin JL, Cordoliani YS, Desgeorges M. Utilisation de l'IRM fonctionnelle dans la neuronavigation pour la chirurgie des tumeurs corticales ; *Journées françaises et francophones de radiologie* ; Paris 1999
11. Sabbah P, Foehrenbach H, Dutertre G, De Dreuille O, Mangin JF, **Nioche C**, Bellegou N, Faillot T, Lévêque C, Sarrazin JL, Gaillard JF, Desgeorges M, Cordoliani YS. Intérêt stratégique de l'imagerie modalité dans l'approche neurochirurgicale des gliomes ; *Journées françaises et francophones de radiologie* ; Paris 2000
12. **Nioche C**, Cabanis A, Habas C ; Connectivité fonctionnelle des noyaux rouges ; Poster n°7 au XXXVIe Congrès annuel de la société Française de Neuroradiologie ; Paris 2009
13. Dutertre G, **Nioche C**, Pouit B ; Démence et hydrocéphalie à pression normale ; *Communication à la 66ème journée française de Médecine* ; Paris 2010

INDEX

- AIF, 40, 58, 170
Angiogenèse, 13, 15, 19
Artéfact (IRM), 53
Astrocytome, 23
Axone, 12

Barrière hémato-encéphalique, 16
Bolus (IRM), 54, 62
Bolus (TEP), 99
Boucle (recalage), 81, 140, 204, 205

Caractéristiques (patient), 90, 92
CBV, 55, 57, 117, 124, 186
Centre de masse (recalage), 132
Cinétique, 38
Classification, 150
Corrélation (recalage), 73

Daumas-Duport, 65
Dendrite, 12
Densité (histogramme), 146, 215
Discrétisation, 215
Dopamine, 17
Dynamique (analyse), 110, 165

Echantillonnage (recalage), 133
Encéphale, 11
Entropie (recalage), 76
Ependymome, 24
EPI, 50
Exactitude (recalage), 80
Exclusion (patient), 89

F-Dopa (AMM), 259
F-Dopa (indication), 34
F-Dopa (pharmacocinétique), 35

Gamma (perfusion IRM), 121, 124
Gaussien (mélange), 148, 216
Gliales (tumeur), 11
Glioblastome, 24

Hémisphères, 11

Hanley (score z), 175
Hypophyse, 11
Hypothalamus, 11

Inclusion (patient), 89
Information mutuelle (recalage), 78
Intensité (recalage), 72
IRM, 47

Levenberg-Marquardt (perfusion IRM), 121
lhsol, 268

Métastases, 19
Magnevist, 116
Modèle (compartiment), 166, 167
MTT, 56, 118

Névrogliie, 11
Neurone, 12

Oligodendrogiome, 24
Optimisation (recalage), 79

Perfusion (IRM), 51, 64
Perméabilité (IRM), 64
Positons, 31
Post-bolus (perfusion IRM), 120
Pré-bolus (perfusion IRM), 119
Précision (recalage), 80
Proton, 47

Radiotraceur, 30
Recalage, 69, 136, 138, 199
Recalage (IRMp), 184
Recirculation, 56
Recouvrement, 188
Rehaussement, 22, 188
Relaxation, 48
Robustesse (recalage), 80, 206

Séquence IRM, 49, 115
Séquence TEP, 101
Sinogramme, 32
Statique (analyse), 108, 163

- SUV, 37
- TEP, 29
- Théorie de l'information (recalage), 76
- Thalamus, 11
- Tirage à blanc (IRM), 183
- Tissu (cérébral), 11
- Traceur, 30, 99
- Tumeur, 19
- Uniformité (recalage), 74
- UnionVOI, 146
- Vasculogenèse, 13
- Volume partiel, 41, 59
- Wilcoxon (*AUC*), 175

Titre Caractérisation des tumeurs gliales en TEP/TDM à la ^{18}F -Dopa et en IRMp

Résumé L'IRM apporte des informations morphologiques concernant la tumeur, mais également des informations concernant sa micro-vascularisation. En TEP/TDM, l'accumulation de la ^{18}F -FDopa dans les cellules tumorales résulte de l'activité métabolique plus importante que celle des tissus sains. Nous avons étudié 28 gliomes pour lesquels nous avons analysé les données provenant d'IRM et de TEP/TDM. Une méthode de recalage a été développée afin de combiner les informations issues des deux modalités TEP et IRM et d'extraire des volumes d'intérêt sur la base des données conjointes TEP et IRM. L'analyse du contenu de ces volumes d'intérêt par un modèle de mélange gaussien a permis de différencier, dans ces volumes, les tissus tumoraux et les tissus sains, et d'obtenir ainsi des volumes tumoraux et de référence communs pour les modalités TEP et IRM. Des paramètres issus de la TEP ou de l'IRM ont ensuite été calculés dans ces volumes communs aux deux modalités, pour caractériser les tumeurs et les tissus sains. L'analyse discriminante linéaire (ADL) des données TEP/TDM et d'IRM combinées permet de discriminer les différentes classes tissulaires. Les courbes Receiver Operating Characteristic ROC combinées à l'ADL permettent d'évaluer les critères multiples [$SUV_{max}, rCBV$] et [$rk_1, rCBV$] et conduisent à des AUC respectives de 0,88 et 0,92. En considérant les informations combinées [$SUV_{max}, rCBV$], nous avons obtenu une sensibilité de détection des tumeurs de haut grade de 95% pour une spécificité correspondante de 60% ainsi qu'une valeur prédictive négative de 52% pour une valeur prédictive positive de 95%. De même, avec le critère [$rk_1, rCBV$], nous avons obtenu une spécificité de 60% pour 95% de sensibilité de détection des tumeurs de haut grade ainsi qu'une valeur prédictive négative de 60% pour une valeur prédictive positive de 95%. Nos travaux montrent que la fusion des informations microvasculaires et métaboliques est possible. Dans le cas du diagnostic différentiel des gliomes, l'information microvasculaire n'apporte cependant pas d'information plus discriminante que l'information métabolique seule.

Mots-clés IRMp, TEP, Neurooncologie, Modèle cinétique, VSC, Dopamine

Title Characterization of glial tumors in PET/CT ^{18}F -dopa and in pMRI

Abstract MRI provides morphological information about a tumour, as well as information regarding its micro-vascularization of the tumour. In PET/CT, accumulation of ^{18}F -FDopa in tumour cells results from the metabolic activity greater than that of healthy tissues. We studied 28 gliomas for which we analysed data from MRI and PET/CT. A registration method has been developed to combine information from both PET and MRI and to extract volumes of interest consistent with the information included in the two modalities. In these volumes, the tumour compartment and normal tissue compartment were identified using a Gaussian mixture model. Parameters from PET or MRI data were then calculated in these compartments. ROC analyses combined with linear discriminant analyses were used to assess whether joint observation of standardized uptake value (SUV_{max}) and relative Cerebral Blood Volume ($rCBV$) or of relative rk_1 and $rCBV$ could distinguish between low grade and high grade tumours. We found that using this joint analysis, 82.4% of high-grade tumors and 70.0% of low-grade tumors were correctly classified (AUC of 0.88 for [$SUV_{max}, rCBV$] and of 0.92 for [$rk_1, rCBV$]). Considering the combined information from [$SUV_{max}, rCBV$], the sensitivity for detecting high-grade tumors was 95% with a specificity of 60%. The negative predictive value was 52% for a positive predictive value of 95%. Similarly, considering the combined information from [$rk_1, rCBV$], we also obtain a specificity of 60% associated with a 95% sensitivity for detecting high-grade tumors, with a negative predictive value of 60% and positive predictive value of 95%. Our work shows that joint analysis of information from microvascular and metabolic is possible by combining PET and MR imaging data. However, we found that, in our patient population, the microvascular information obtained through MR did not achieve better discrimination than the metabolic information derived from PET only.

Keywords pMRI, PET, Neurooncology, Kinetic modelling, CBV, Dopamine