

2020

RAPPORT DE STAGE

Master 2 « Sciences et Numérique pour la Santé »

**Estimation des intervalles des confiances d'une
reconstruction tomographique en TEP par
Bootstrap : Application au diagnostic des
maladies neurodégénératives**

Présenté par Sarah JEAN-GILLES

Spécialité Ingénierie des Dispositifs pour la Santé

Délivré par l'Université de Montpellier

Encadrants : Pr Olivier STRAUSS

Dr Florentin KUCHARZAK

Responsable pédagogique : Pr Emmanuel LECLÉZIO



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER



Du 24 Février au 24 Juillet
LIRMM – 860 rue de St-Priest
34095 Montpellier, cedex 5

Remerciement

J'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont pu contribuer, de près ou de loin, à la réussite de ce stage.

Je souhaite remercier le Professeur Olivier Strauss pour sa gentillesse et son humilité. Merci de m'avoir donné cette opportunité.

Merci également à Florentin, pour son encadrement et sa patience. Il a su m'accorder la confiance nécessaire pour que je m'accomplisse pleinement dans mes missions. Disponible malgré son emploi du temps chargé, il m'a permis de d'acquérir de nombreuses compétences.

Merci aussi à tous les membres de l'équipe du LIRMM pour leur accueil chaleureux et leur gentillesse. Nous nous sommes côtoyés pendant deux mois uniquement, mais je n'oublie pas votre sympathie

Et pour finir, je remercie profondément Mélodie et Derrick qui m'ont soutenu tout le long de cette période compliquée. Ils ont su me rebooster et me donner confiance face à l'adversité des épreuves que j'ai dû affronter. Je n'aurais pu accomplir un tel travail sans leur soutien. *Mèsi an chay !*

Table des matières

Introduction générale	5
<i>Chapitre 1 : État de l'art de tomographie par émission de positons</i>	7
Introduction.....	7
1. À l'origine de la tomographie	8
1.1. Les débuts de l'imagerie	8
1.2. De la neurophysiologie aux premiers radiotraceurs	9
1.3. Détecter les positons : les premiers systèmes de détections	9
2. La tomographie par émission de positons : de l'émission à l'image.....	10
2.1. Radioactivité et émission de positons	11
2.2. Détection de coïncidence et acquisition des données.....	13
2.3. Du sinogramme à l'image.....	15
Conclusion	17
<i>Chapitre 2 : Estimation par bootstrap des intervalles de confiance d'une reconstruction tomographique TEP</i>	18
1. Introduction	18
1.1. Présentation de la structure d'accueil	18
1.2. Description de l'étude	19
2. Missions et travaux réalisés	23
2.1. Stratégie d'approche	23
2.2. Matériels et méthodes	25
3. Résultats & Interprétation	32
4. Conclusion et perspectives	34
Annexes	36
Références bibliographiques	39

Abréviations

UE :	Unité d'Enseignement
LIRMM :	Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier
TEP :	Tomographie par Émission de Positons
VS :	Variabilité statistique
TEMP :	Tomographie par Émission MonoPhotonique (ou Tomoscintigraphie par Émission Monophotonique)
SPECT :	Single Photon Emission Computed Tomography
DG :	Désoxyglucose
C14 :	Carbone 14
F18 :	Fluor 18
18-FDG :	18-fluorodésoxyglucose (ou 18-fluoro-2-désoxy-D-flucose)
BGO :	Bismuth germanate ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$)
LSO :	Lutetium Oxyorthosilicate (Lu_2SiO_5)
TPM :	Tubes PhotoMultiplieurs
LOR :	Line Of Response
ROI :	Region of Interest
UM :	Université de Montpellier
CNRS :	Centre National de la Recherche Scientifique
CRIM :	Centre de Recherche en Informatique de Montpellier
LAMM :	Laboratoire d'Automatique et de Microélectronique de Montpellier
ICAR :	Image & Interaction
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
MA :	Maladie d'Alzheimer
LORs :	Lignes de réponses
IC :	Intervalles de confiance
GATE :	Geant4 Application for Tomographic Emission

Table des matières

Table des figures

- Figure 1. Principe de l'imagerie par rayonnements.
- Figure 2. Le Tomographie Transverse à Émission de Positons (TTPE) : Premier système de tomographie par émission de positons.
- Figure 3. Principe de la Tomographie par Émission de Positons (TPE).
- Figure 4. La synthèse du 18-fluorodésoxyglucose, traceur le plus fréquemment utilisé en examen de routine clinique.
- Figure 5. Les principes physiques à la base de la TEP.
- Figure 6. Principe de fonctionnement du système de détection en coïncidence
- Figure 7. Interactions des photons avec les électrons de la matière.
- Figure 8. Chaîne de traitement numérique des données recueillies
- Figure 9. Construction du sinogramme
- Figure 10. Reconstruction tomographique de l'image à partir des sinogrammes 2D.
- Figure 111. Imagerie fonctionnelle (TEP) VS imagerie anatomique (Tomographie Computationnelle à rayons X).
- Figure 112. Evolution de l'argument scintigraphique au niveau de la ROI en fonction de l'étiologie étudiée.
- Figure 113. Spécifications du fantôme à simulé sur Gate.
- Figure 114. Construction de la géométrie du dispositif Ecat.
- Figure 115. Construction de la géométrie du fantôme composé.
- Figure 16. Définition de la source radioactive utilisée.
- Figure 17. Simulation d'un event sur Geant4.
- Figure 18. Modules de traitement du numériseur.
- Figure 19. Etape 1 : Conversion des sinogrammes de format brut en matrice numérique
- Figure 20. Etape 2 : Fusion des nz sinogrammes
- Figure 21. Etape 3 : Conversion de chaque fichier en matrice 2D et calcul de la matrice S totale.

Tableaux

- Tableau 1. Caractéristiques des principaux radiotraceurs utilisés.

Introduction générale

Dans le cadre de l'UE Projet-Stage du master Sciences et Numériques pour la Santé parcours Ingénierie des Dispositifs de santé, j'ai réalisé mon stage de fin d'études au Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier (LIRMM). Forte de sa renommée internationale, ce laboratoire de recherche s'illustre essentiellement en sciences et technologies de l'information, de la communication et des systèmes. Durant mon stage, j'ai intégré l'équipe « Image & Interaction » où j'ai été encadrée par le Dr Olivier Strauss, responsable du département de Robotique et Florentin Kucharkzak, fraîchement diplômé pour ses travaux de thèse sur « la quantification en tomographie par émission de positons au moyen d'un algorithme itératif par intervalles et ses contributions au diagnostic des démences neurodégénératives ». Dans la continuité de ce projet, j'ai travaillé pendant des mois sur : « l'estimation des intervalles de confiance d'une reconstruction tomographique TEP par Bootstrap : application au diagnostic des maladies neurodégénératives ».

Les maladies neurodégénératives ou démences sont des troubles neurocognitifs graves très fréquentes chez les personnes âgées. Avec le vieillissement de la population, la prise en charge de cette maladie est une véritable préoccupation sociétale. Pour répondre à cette problématique de santé, le dépistage précoce des symptômes est placé en première ligne dans la lutte contre les démences.

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie fonctionnelle couramment utilisée pour le diagnostic de démences neurodégénératives. Son développement a révolutionné l'histoire de l'imagerie médical en donnant accès de manière non invasive à l'intérieur du corps et à des informations sur des processus biologiques jusqu'alors inexplorés. Le principe de base de cette technologie repose sur la distribution d'un traceur radioactif qui permet de cartographier le fonctionnement métabolique du cerveau. Outre les symptômes cliniques, l'argument scintigraphique de la maladie repose sur la caractérisation d'un hyposignal au niveau d'une région d'intérêt connue pour être symptomatique. Seulement, l'analyse des images acquise étant purement empirique, la fiabilité du diagnostic établit par le praticien est discutable. Dans certains cas d'étude, les images fournies sont difficiles à interpréter à l'œil nu notamment à un stade précoce de la pathologie où la différence de signal est moins flagrante. Pour pallier à cette limite, l'automatisation des méthodes d'analyse apparaît comme un enjeu crucial de la recherche biomédicale. Cependant, le développement d'outils semi-automatiques pour une comparaison quantitative des zones d'intérêt se heurte à la variabilité statistique (VS) importante qui affecte les images reconstruites. Problème ouvert du traitement de l'image, la quantification de la variabilité statistique a fait l'objet de nombreux travaux. Parmi eux, l'étude de Buvat et al. propose d'utiliser la méthode Bootstrap pour estimer la VS des données reconstruites au second ordre (moyenne et variance). Depuis sa formalisation, cette méthode est la plus reconnue et validée. Nous verrons cependant que cette méthode

présente plusieurs limitations qui compromettent sa fiabilité et donc son application en diagnostic clinique.

Dans ce cadre, l'objectif final de ce stage était le développement d'une méthode fiable pour quantifier la VS des données reconstruites. L'approche proposée ici, utilise la méthode Bootstrap pour faire une estimation directe des intervalles de confiance des données. Avant d'entreprendre l'exposé des travaux réalisés, il convient de revenir au point de départ pour prendre la pleine mesure de ma mission durant ce stage. Le premier chapitre « Etat de l'art » a pour vocation de répondre à la question initiale : « Comment est reconstruite l'image tomographique ? ».

1

Chapitre 1 : État de l'art de tomographie par émission de positons

Introduction	7
1. À l'origine de la tomographie	8
1.1. Les débuts de l'imagerie.....	8
1.2. De la neurophysiologie aux premiers radiotraceurs	9
1.3. Détecter les positons : les premiers systèmes de détections	9
2. La tomographie par émission de positons : de l'émission à l'analyse d'image .	10
2.1. Radioactivité et émission de positons	11
2.2. Détection de coïncidence et acquisition des données	13
2.3. Du sinogramme à l'image.....	15
Conclusion.....	17
Annexes.....	18
Références bibliographiques.....	21

Introduction

Le mot tomographie est formé des deux racines grecques tomo- signifiant coupe, section et -graphie (graphia) signifiant écrire, pour faire rappel à la radiographie. C'est une branche de la radiologie qui fournit des images fonctionnelles 3D à partir de coupes quelconques à travers l'objet que l'on souhaite étudier. On parle d'imagerie tomographique en opposition à l'imagerie planaire [1]. Cette procédure a révolutionné l'histoire de l'imagerie en permettant de visualiser l'intérieur d'un l'objet sans le découper. Elle permet de ce fait de cartographier un paramètre particulier de la structure interne d'un objet suivant plusieurs plans de coupes. Employée pour sonder la matière, la tomographie trouve son application dans de multiples domaines : l'astrophysique, la géophysique et plus particulièrement l'imagerie médicale.

La tomographie médicale est un champ de l'imagerie couramment utilisée pour le diagnostic médical. Cette discipline permet d'accéder de manière non invasive à des informations sur le fonctionnement des organes et d'étudier des processus physiopathologiques. Le principe de base de la tomographie médicale repose sur l'étude du rayonnement émis (rayons X) ou transmis (radioactivité) par un patient. Les données sont collectées par un système de détection et reconstruites en images fonctionnelles à l'aide d'un traitement informatique. À l'issue de cette dernière étape, l'image 3D obtenue est analysée par le praticien pour établir son diagnostic. Il existe

différents types d'examen tomographique : la tomodensitométrie en radiologie, la tomographie monophotonique (TEMP ou SPECT) et la tomographie par émission de positons (TEP) en médecine nucléaire. Dans le cadre de mes travaux, nous nous intéresserons tout particulièrement à cette dernière procédure et son application dans le diagnostic de maladies neurodégénératives.

Dans ce premier chapitre répondant à l'unité d'enseignement « Analyse bibliographique », nous dressons l'état de l'art de la TEP. Cette étude bibliographique a pour but principal de faire une mise au point sur la méthode et les principes théoriques sur lesquels elle repose. Après un bref historique des travaux ayant conduit à l'avènement de la TEP, nous décrirons la technologie utilisée et pour finir, nous conclurons en dégageant la problématique traitée dans ce rapport.

1. À l'origine de la tomographie

Comment visualiser l'intérieur d'un corps humain sans avoir à l'ouvrir, le disséquer ou le découper matériellement ? C'est la célèbre découverte de Wilhelm Röntgen à la fin du XIX^{ème} siècle qui a permis de réaliser cet acte sans avoir à commettre un meurtre. Avant la célèbre découverte de Wilhelm Röntgen à la fin du XIX^{ème} siècle, il serait impossible de répondre à cette question sans commettre un sacrifice.

1.1. Les débuts de l'imagerie

En 1895, Röntgen mit en évidence pour la première fois un rayonnement jusqu'alors inconnu, les rayons X, qui lui permirent de voir le squelette de la main de sa femme [2]. Si ses travaux ont inspiré la supervision de Clark Kent alias Superman, ils ont surtout lancé les débuts de l'imagerie et plus particulièrement, la radiologie conventionnelle. Parallèlement à la découverte des rayons X, Henri Becquerel, Marie et Pierre Curie découvraient quant à eux la radioactivité naturelle qui leur a valu de remporter le prix Nobel de physique en 1903 [3]. Des décennies plus tard, la fille des époux Curie, Irène Joliot-Curie et son époux Frédéric, inventaient la radioactivité artificielle à l'origine de la médecine nucléaire. Grâce à leurs travaux, il devient possible de synthétiser des radioisotopes capables de se fixer aux organes, sans danger pour l'homme [4].

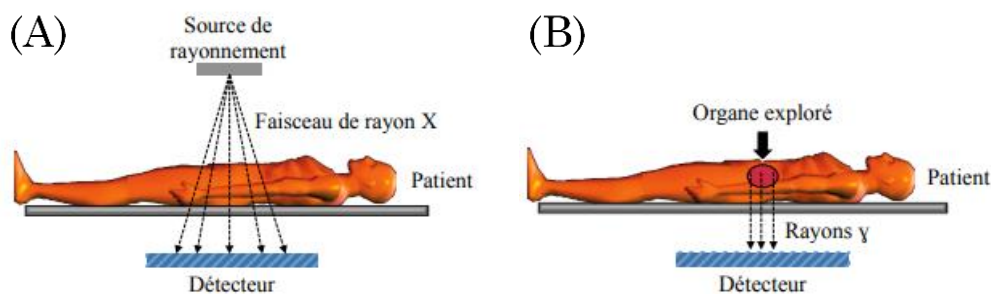


Figure 16 - Principe de l'imagerie par rayonnements. (A) Imagerie par transmission. Des rayonnements X sont émis par des faisceaux et traversent l'objet jusqu'au détecteur. (B) Imagerie par émission. Un radiotraceur est injecté au patient. Après fixation sur la zone d'intérêt, un rayonnement est détecté. Source : Ben-Salah, R. (2015).

Ces découvertes majeures ont conduit au développement des deux procédures principales de l'imagerie : la transmission utilisée en radiologie conventionnelle et l'émission en médecine nucléaire (figure 1). La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité appartenant à ce deuxième pan de l'imagerie. Dans le paragraphe suivant nous intéressons spécifiquement à l'histoire de la TEP et son application en imagerie cérébrale.

1.2. *De la neurophysiologie aux premiers radiotraceurs*

La TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle qui permet d'étudier in vivo la distribution d'un agent radioactif dont le métabolisme est spécifique d'une fonction cible. Grâce aux travaux de Mosso en 1878 sur la relation physiologique entre le flux sanguin et l'activité cérébrale, l'application de cette technologie en imagerie cérébrale pu être envisageable.

Le tout premier traceur utilisé pour caractériser l'activité cérébrale est le désoxyglucose (DG) inventé par Louis Sokoloff [4]. Cette molécule est un analogue du glucose marqué par un carbone 14 (C14), isotope radioactif du carbone. La distribution du DG dans le cerveau a permis de visualiser pour la première fois l'utilisation du glucose dans les régions cérébrales. Sachant que la consommation en glucose par les cellules nerveuses augmente parallèlement au débit sanguin local lorsqu'une zone du cerveau est stimulée, cette méthode permet donc d'observer indirectement l'activation cérébrale. En 1976, le C14 sera finalement remplacé par le fluor 18 (F18) pour donner le fluoro-2-désoxy-D-flucose plus stable (demi-vie de 110 mins VS 20 mins pour le C14) [4]. C'est le radiotraceur le plus utilisé de nos jours en pratique clinique.

1.3. *Détecter les positons : les premiers systèmes de détections*

La technologie de la TEP est basée sur la détection des rayonnements émis par les radiotraceurs. Le premier appareil capable de produire des images de l'intérieur du corps à partir du signal émis par des isotopes radioactif est le scintiscanner conçu par le physicien Benedict Cassen en 1949 [4]. David Kuhl, père de la tomographie par émission, l'améliora pour créer le photoscanner en 1956. Il développera par la suite plusieurs appareils permettant d'effectuer les premiers examens de tomographie par émission monophotonique. Le prédécesseur du tomographe TEP, l'imageur à iodure de sodium a quant à lui été créé en 1953 par William H. Sweet et Gordon L. Brownell. En 1957, la caméra à scintillation largement utilisée en médecine nucléaire est fabriquée par Hal Anger. Elle permet entre autres de détecter une paire de photons. Finalement, le premier véritable scanner TEP sera introduit en 1972 par Ter-Pogossian (figure 2). La configuration des détecteurs fera l'objet de nombreuses discussions si bien qu'en 1975 Michael Phelps et Edouard Hoffmann présenteront un modèle hexagonal plus efficace. S'en suivront deux modèles améliorés un premier en forme d'anneau (1985) et un second en forme de cylindre (1988). Jusqu'à présent ces modèles sont les plus utilisées pour leur sensibilité et leur résolution accrues.

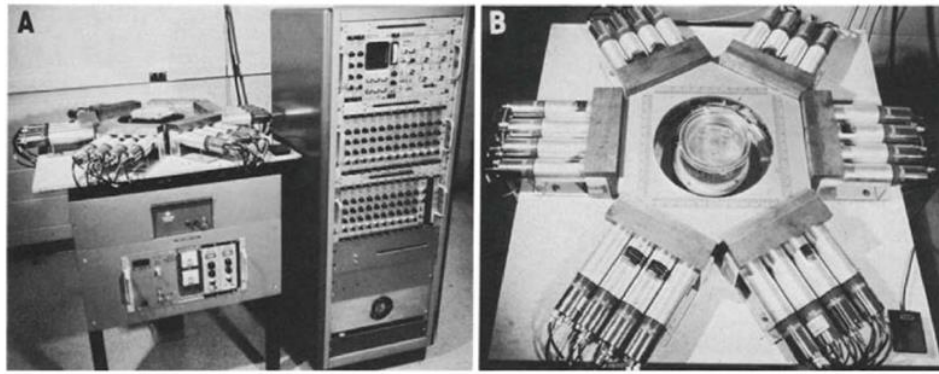


Figure 17 - Le Tomographie Transverse à Émission de Positons (TTPE) : Premier système de tomographie par émission de positons. Source : TER-POGOSSIAN et al. 1975

Cette revue non exhaustive de l'histoire de la TEP permet d'introduire les différentes notions qui définissent la technologie TEP : le radiotraceur, le système de détection et la reconstruction tomographique. Dans la section qui suit, nous décrirons la technologie TEP plus en détail et les étapes qui permettent de passer d'un signal biochimique à une image interprétable.

2. La tomographie par émission de positons : de l'émission à l'image

Lors d'un examen TEP, un radiotraceur émetteur de positons est administré au patient usuellement par voie intraveineuse (figure 3). Après injection, le traceur se distribue dans les tissus et émette des particules, les positons. Les positons émis interagissent avec les électrons de la matière en émettant à leur tour des paires de photons par annihilation. Chaque paire de photon est détectée par un dispositif externe qui localise les lieux des désintégrations et calcule la concentration de la molécule radioactive au niveau de l'organe étudié. Une chaîne de traitement

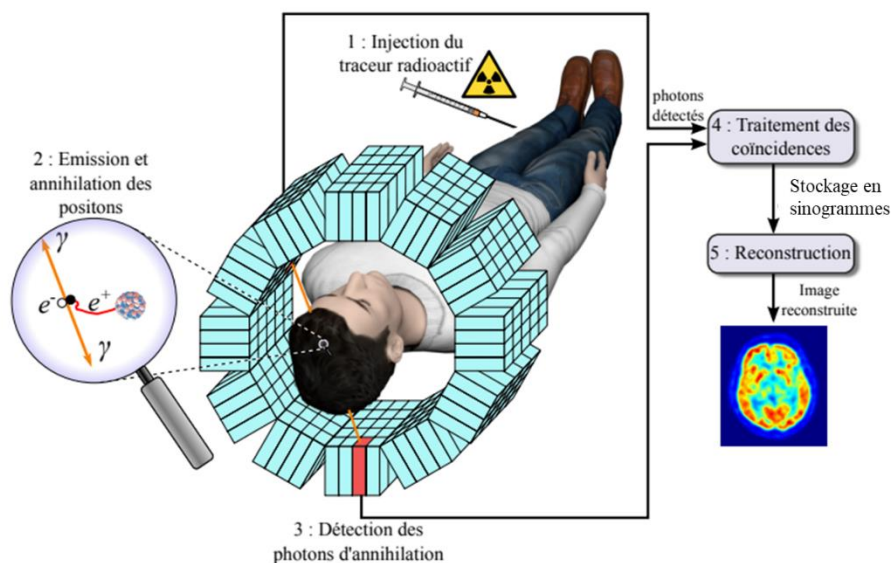


Figure 18 - Principe de la Tomographie par Émission de Positons (TPE). Source : Awen Autret, 'Amélioration qualitative et quantitative de reconstruction TEP sur plate-forme graphique', 204.

numérique va alors convertir les signaux détectés en coïncidences. Les données recueillies sont ensuite stockées dans un support intermédiaire appelé sinogramme. La coupe 3D de l'organe est alors obtenue par des algorithmes de reconstruction tomographique permettant au praticien d'établir son diagnostic après analyse des images. Dans cette section nous passons en revue ces étapes fondamentales caractérisant la technologie TEP, de l'émission des positons à l'analyse des images obtenues.

2.1. Radioactivité et émission de positons

2.1.1. Le radiotraceur

Un traceur radioactif ou radiotraceur est une molécule de synthèse qui permet de suivre un processus métabolique particulier grâce à sa radioactivité. Cette méthode a été introduite pour la première fois en 1923 par Georg Van Hevesy qui démontra qu'il était possible de suivre une molécule sans en modifier son comportement, grâce au rayonnement d'un marqueur radioactif [4]. Dans le cas spécifique de la TEP, un isotope radioactif émetteur de positons appelé marqueur est fixé chimiquement à une molécule spécifique de la fonction métabolique à caractériser, le vecteur. L'ensemble forme une molécule de synthèse, le radiotraceur. Les radioisotopes utilisés sont fabriqués dans des cyclotrons par bombardement de particules chargées. Le tableau 1 donne une liste non exhaustive des radioéléments qui peuvent être utilisés en TEP.

<i>Radioélément</i>	<i>Energie cinétique des positons (keV)</i>	<i>Demi-vie (mins)</i>	<i>Applications</i>
<i>Fluor 18</i>	635	110	Mesure du métabolisme du glucose
<i>Carbone 11</i>	970	20	Marquage de neuro-transmetteur
<i>Oxygène 15</i>	1720	2	Mesure du débit sanguin
<i>Azote 13</i>	1190	10	Marquage de la perfusion myocardique
<i>Brome 76</i>	3440	960	Mesure de l'innervation cardiaque

Tableau 2 - Caractéristiques des principaux radiotraceurs utilisés. Inspiré de Awen Autret, 'Amélioration qualitative et quantitative de reconstruction TEP sur plate-forme graphique', 204.

Le choix du radiotraceur doit respecter un certain cahier des charges : • le vecteur doit être spécifique de la fonction métabolique à imager sans perturber le comportement chimique d'intérêt ; • le marqueur doit être suffisamment stable pour que son utilisation soit compatible avec la durée de l'examen sans mettre en danger la vie du patient par une exposition aux irradiations trop longue ; • le marqueur doit être bien fixé sans modifier le comportement de la molécule vectrice. Le traceur le plus utilisé en routine clinique reste le 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG), analogue du glucose marqué par le fluor 18 radioactif (figure 4). Particulièrement stable avec une demie vie de 109,8 mins soit 1h50, le 18-FDG est un marqueur privilégié pour le diagnostic de démence [5]. Son métabolisme sensible à l'activité cérébrale permet

notamment de mettre en évidence des signes de dysfonctionnement synaptique et de mort neuronale [6].

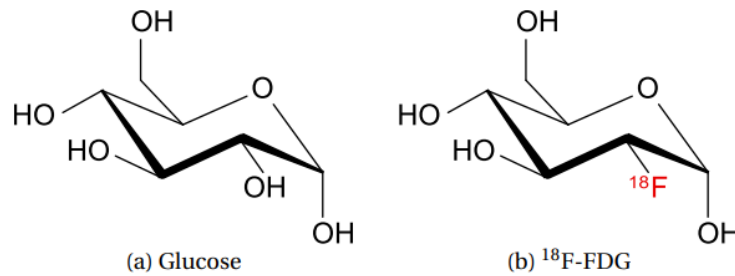
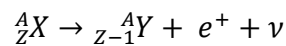


Figure 19 - La synthèse du 18-fluorodésoxyglucose, traceur le plus fréquemment utilisé en examen de routine clinique. Le 18-FDG est issu de la fixation covalente du F18 au DG. Le F18 est créé grâce à un cyclotron qui va engendrer, par l'accélération de noyaux H^+ , leur rencontre avec des ^{18}O . La réaction de ces atomes entre eux induit la création du ^{18}F . Cette réaction peut donc s'écrire de la façon suivante : $^{18}\text{O} + \text{H}^+ \rightarrow ^{18}\text{F}$. Source : Awen Autret, 'Amélioration qualitative et quantitative de reconstruction TEP sur plate-forme graphique', 204.

2.1.2. La désintégration β^+

Le principe de la TEP repose sur la désintégration d'un radiotraceur émetteur de positons (figure 5). Après injection de l'agent radioactif, on peut tracer son devenir dans le corps du patient par détection des rayonnement gamma (γ) émis. Contrairement à la TEMP, ces rayonnements ne sont pas émis directement mais après annihilation des positons issus de la désintégration du radioélément instable. Le radioélément est dit émetteur de positons car il présente un excès de protons le rendant instable. Le noyau instable va se désintégrer et revenir à l'équilibre par conversion d'un proton en neutron grâce à la réaction suivante [7] :



Le radioélément instable X (de masse A et de numéro atomique Z) est transformé en un élément Y stable (de même masse) en émettant un neutrino électronique ν et un positon (ou positron) e^+ : c'est la désintégration par la voie β^+ (figure 5A).

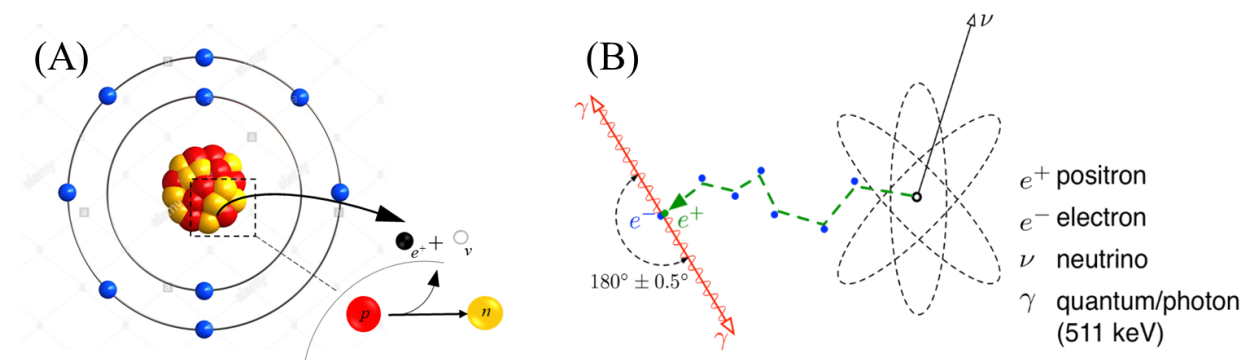


Figure 20 – Les principes physiques à la base de la TEP. (A) La désintégration bêta + repose sur la conversion d'un proton en neutron en émettant un positon (e^+) et un neutrino (ν). (B) L'annihilation des deux antiparticules. La collision du positon émis (e^+) avec un électron (e^-) aboutit à la formation de deux photons synchrones, de même énergie, propagés dans la même direction mais dans des sens opposés. Source : 'Annihilation électron-positron', Wikipédia, 2019.

2.1.3. L'annihilation

La désintégration du noyau est une réaction spontanée qui libère de l'énergie. Une partie de cette énergie transmise est transmise au positon sous forme d'énergie cinétique qui lui permettra de parcourir quelques millimètres dans la matière [7]. Une partie de l'énergie libérée par la désexcitation du noyau est transmise au proton sous forme d'énergie cinétique grâce à laquelle il peut se déplacer de quelques millimètres dans la matière. Durant ce parcours, le positron va rentrer en collision avec un électron de la matière en générant des rayons γ : c'est l'annihilation (figure 5B). L'interaction des deux antiparticules donne naissance à une paire de photons γ émis de manière synchrone et antiparallèle, chacun avec une énergie de 511 keV. Les deux photons vont parcourir un trajet caractéristique, affecté par différentes interactions avec l'environnement jusqu'à atteindre le système de détection.

Dans la section qui suit nous décrirons de façon non exhaustive la technologie permettant de détecter les photons émis et de convertir le signal physique en une donnée interprétable. Le but étant de décrire les principes de bases utiles à la compréhension du sujet, certaines parties seront abordées très brièvement. Nous les décrirons plus en détail dans le chapitre « Estimation des intervalles de confiance d'une reconstruction tomographique en TEP par Bootstrap ».

2.2. Détection de coïncidence et acquisition des données

La technologie TEP est basée sur la détection des photons γ en coïncidence (figure 6). Ce procédé consiste à appairer des photons célibataires détectés avec une certaine énergie et dans un intervalle de temps très court. Les photons appariés sont dits vrais coïncidents si leur trajectoire n'a pas été déviée et que les deux particules sont détectées avec une énergie de 511 keV. Autrement, les interactions des photons avec la matière en modifiant la trajectoire des particules γ avant leur détection donnant lieu à des sources d'erreur plus ou moins importantes.

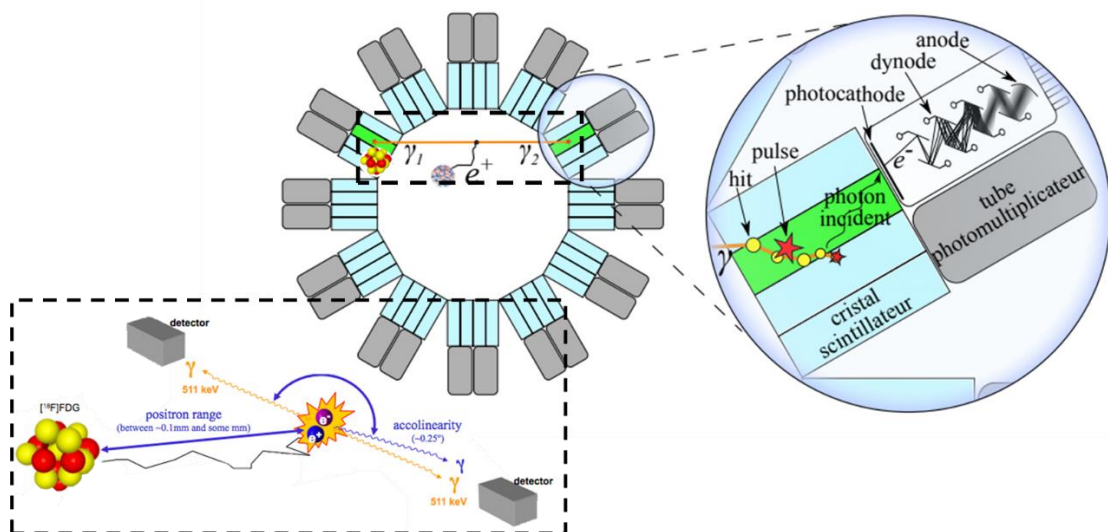


Figure 21 - Principe de fonctionnement du système de détection en coïncidence

2.2.1. Interactions photon-matière

Avant d'être détectés par le dispositif externe de détection, les photons issus de l'annihilation vont interagir avec les électrons de la matière de différentes manières [8]. Lorsque des photons de 511 keV se déplacent dans les tissus, trois types d'interactions physiques peuvent intervenir (figure 7). Si le photon incident est dévié de sa trajectoire en cédant une partie de son énergie initiale à un électron du milieu, on dit qu'il est diffusé par effet Compton. C'est l'interaction qui prédomine aux énergies considérées. Si la diffusion du photon se fait de manière élastique, c'est-à-dire sans perte d'énergie, c'est la diffusion Rayleigh. Le photon peut également être absorbé et transmettre toute son énergie à l'électron sous forme d'énergie cinétique, il s'agit de l'effet photoélectrique. Il est crucial de considérer ces interactions photon-matière dans les systèmes de détection car elles peuvent diffuser ou atténuer le signal à détecter et donc générer d'importantes erreurs de détection : coïncidences diffusées ou fortuites (Annexe 1).

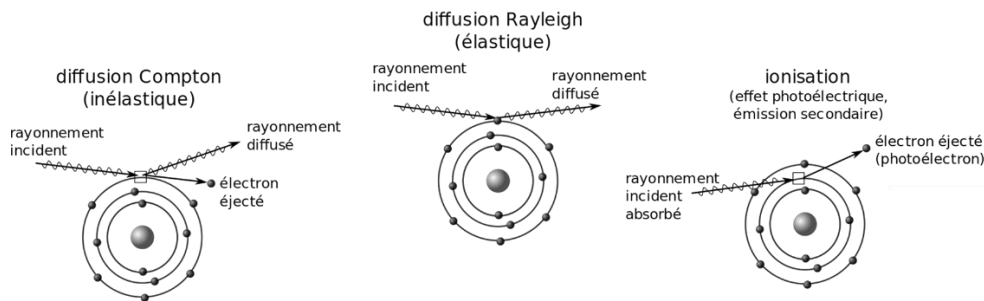


Figure 22 - Interactions des photons avec les électrons de la matière.

2.2.2. Du photon au signal électrique

Pour localiser l'annihilation à l'origine des photons détectés, le dispositif TEP convertit les photons incidents en un signal électrique mesurable. La conversion du photon d'annihilation se fait à travers les blocs du détecteur disposés en anneau. Le tomographe s'organise en général en une série d'anneaux de détection formant un cylindre autour du patient. Chaque anneau est constitué de deux parties (figure 6). La première couche du détecteur est formée de cristaux scintillateurs au travers desquels les photons d'annihilation sont convertis en photons optiques dits de scintillation. Les scintillateurs utilisés en TEP sont des cristaux inorganiques choisis pour leur densité importante, leur rendement et leur temps de réponse. Dans les années 50, les premiers imageurs TEP utilisaient des détecteurs en iodure de sodium dopés au thallium [9]. Cette technologie va finalement laisser place à des cristaux plus denses et plus efficaces comme le Bismuth germanate - $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (BGO) ou le Lutetium Oxyorthosilicate - Lu_2SiO_5 (LSO), actuellement les plus utilisés. Les photons de scintillation émis avec une intensité proportionnelle à l'énergie de photons incidents, se déplacent alors jusqu'à la deuxième couche du détecteur. La deuxième couche est constituée de tubes photomultiplicateurs (TPM) qui convertissent le signal lumineux issu du scintillateur en signal électrique amplifié (Knoll 1999). Dans un premier temps, les photons optiques générés interagissent

avec une photocathode en émettant des électrons par effet photoélectrique. Pour amplifier le signal électrique émis, le système TPM présente une série de dynodes de plus en plus chargées. La technologie utilisée est décrite dans la figure 6. Au passage de chaque dynode, le nombre d'électrons émis augmente de façon exponentielle créant ainsi un courant électrique mesurable.

2.2.3. Chaîne de traitement du signal

Afin d'exploiter l'information de coïncidence, le système de détection transforme le signal électrique à l'aide d'une chaîne de traitement numérique. En sortie du détecteur, le signal passe par une série de traitements à l'issue desquels les événements détectés sont traduits en coïncidence.

Le système de détection traite le signal en quatre niveaux (figure 8). Dans un premier temps, le signal provenant des interactions de chaque photon célibataire avec un bloc détecteur est enregistré sous forme de « hit ». Le hit supporte toutes les informations relatives à la particule détectée et son trajet jusqu'au cristal. Dans un second temps, les hits collectés dans un même cristal qui seraient issus du même photon sont sommés en pulse. Ensuite les pulses produits par un ensemble défini de cristaux sont regroupés pour former un single caractérisant la détection d'un photon célibataire. Pour finir, les singles détectés dans une fenêtre temporelle donnée sont appariés en coïncidence.

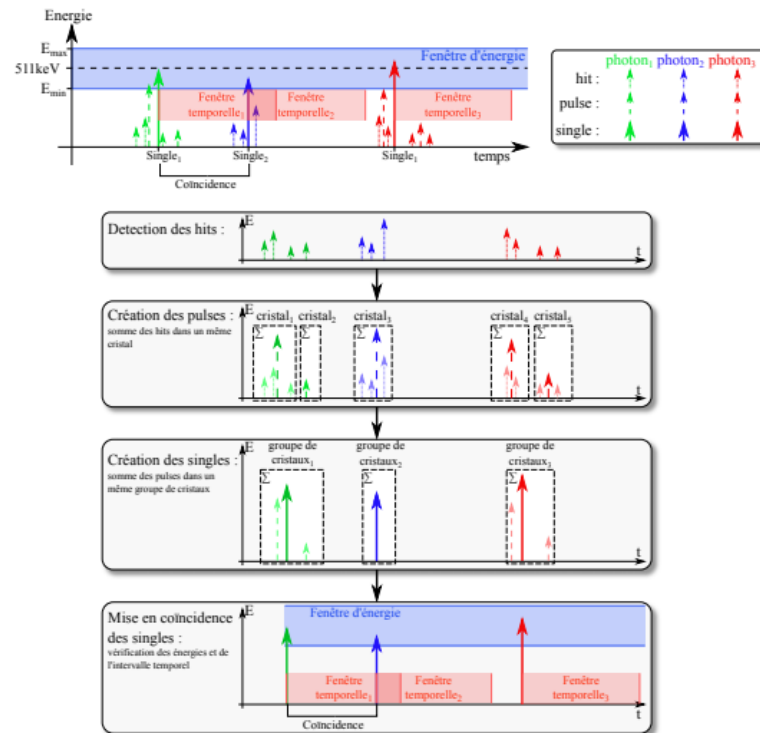


Figure 23- Chaîne de traitement numérique des données recueillies

2.3. Du sinogramme à l'image

Après détection des coïncidences, les données recueillies par le dispositif TEP sont d'abord stockées dans un format particulier avant de procéder à la reconstruction tomographique de l'image. Il existe plusieurs modes de stockage : la liste,

l'histogramme et le sinogramme. Toutes les investigations menées dans ce rapport ont été conduites autour de ce dernier format de stockage. Par conséquent les deux autres ne seront pas décrites ici.

2.3.1. Stockage en sinogramme

Le sinogramme est le mode de stockage le plus couramment utilisé de nos jours en TEP. Les coïncidences détectées sont stockées sous la forme d'une matrice décrivant les projections d'un objet mesurées à différentes incidences angulaires. Pour une coupe transversale z donnée, le sinogramme 2D rapporte le nombre de lignes de réponse (LOR pour Line Of Response en anglais) détectées dans un repère modélisant l'angle azimutal θ de projection en fonction de la position radiale x (figure 9). La ligne de réponse est la ligne qui relie les cristaux où les deux photons célibataires ont été détectés. La somme des sinogrammes plans construit un sinogramme 3D avec le nombre de coupes z en troisième dimension.

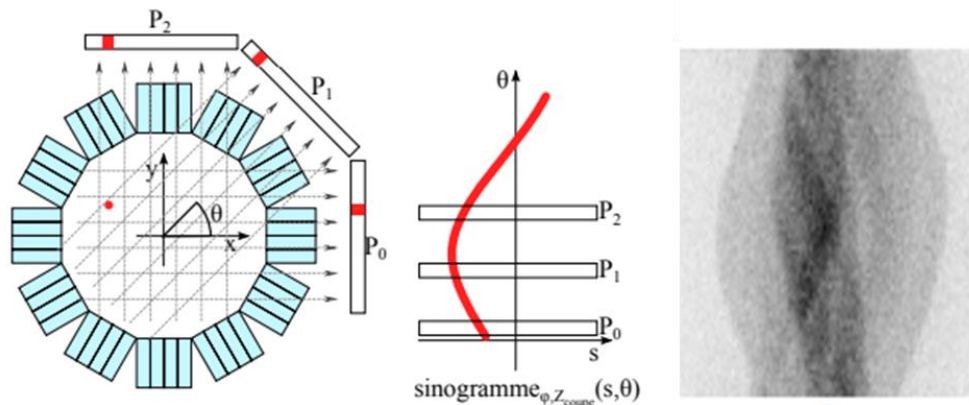


Figure 24 - Construction du sinogramme

Ce format de stockage présente de nombreux avantages par rapport aux deux autres modalités. C'est la seule représentation qui permet la visualisation immédiate des coïncidences avant reconstruction et contrairement à la liste et l'histogramme, elle ne dépend pas de la géométrie de l'appareil. Par ailleurs, ce mode de stockage est le plus compact. En revanche, son principal inconvénient reste la perte d'information irréversible inhérent à la discrétisation des données de projection utilisées.

2.3.2. Reconstruction tomographique

Pour pouvoir exploiter les informations de coïncidences stockées dans le sinogramme (ou tout autre support de stockage), les données recueillies doivent être traitées par une dernière étape : la reconstruction tomographique. Elle permet de reconstituer la distribution spatiale *in vivo* du traceur radioactif injecté, à partir des projections angulaires du sinogramme. Les bases théoriques à l'origine de cette technologie ont été formalisés pour la première fois en 1917 par Johann Radon qui démontra à travers le théorème de Radon qu'il était possible de reconstruire l'image d'un objet à partir de ses projections : c'est le principe de rétroprojection. Suite aux travaux de Radon, de nombreuses méthodes ont été proposées dans la littérature abordant le problème de reconstruction sous deux approches principales : la méthode analytique et la méthode itérative. Cette partie n'ayant pas été traitée

durant mon stage, nous ne détaillerons pas les procédures précédentes. Notons juste que ces outils ont permis de développer de nombreux algorithmes de reconstruction plus ou moins complexes permettant de reconstruire des coupes 3D à partir de projections 2D (sinogrammes). Ces algorithmes font l'objet de récents travaux cherchant à optimiser les procédures utilisées et de plus en plus de méthodes basées sur le Machine Learning sont proposées [10].

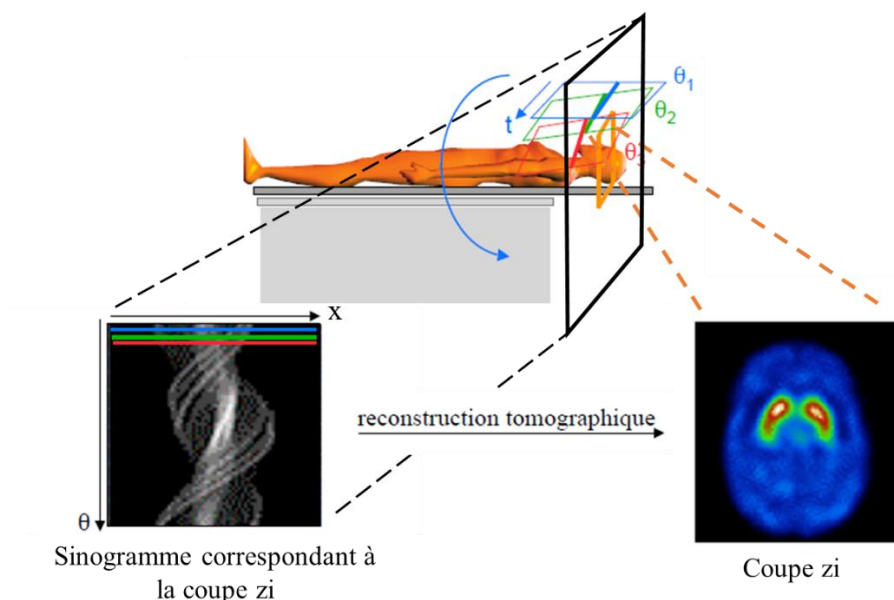


Figure 25 - Reconstruction tomographique de l'image à partir des sinogrammes 2D.

Conclusion

Dans cette étude bibliographique, nous passons en revue, les étapes fondamentales de la technologie utilisée en tomographie par émission de positons. En résumé, la TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle qui permet de « visualiser le fonctionnement » des organes grâce à un radiotracer émetteur de positons. Les positons émis vont s'annihiler avec les électrons de la matière et produire des paires d'électrons. Ces paires d'électrons sont détectées par le tomographe TEP sous forme de coïncidence. Les données recueillies sont ensuite stockées généralement dans un format sinogramme. La distribution de la molécule dans l'organe est alors reconstituée en 3D grâce à des algorithmes de reconstruction tomographique. L'intensité du signal détectée est retranscrite en quantité de d'activité permettant ainsi de quantifier le processus biologique marqué par le traceur. Cette phase cruciale qui n'a pas été décrite dans ce chapitre est à la base de l'analyse de l'image grâce à laquelle le praticien peut établir son diagnostic.

Dans le chapitre suivant, nous aborderons cette dernière notion plus en détail. Nous verrons en particulier les enjeux et limitations qui la caractérisent, dans le cadre spécifique du diagnostic de maladies neurodégénératives.

2

Chapitre 2 : Estimation par bootstrap des intervalles de confiance d'une reconstruction tomographique TEP

1. Introduction.....	18
1.1. Présentation de la structure d'accueil	18
1.2. Description de l'étude.....	19
2. Missions et travaux réalisés	23
2.1. Stratégie d'approche.....	23
3.2. Matériels et méthodes	25
3.3. Résultats & Interprétation.....	32
4. Conclusion et perspectives	34

Préambule

Dans le chapitre précédent nous avons décrit la technologie TEP et les principes fondamentaux sur lesquelles elle repose. Cet état de l'art a permis de décrire tout particulièrement les étapes permettant de reconstruire les images tomographiques. Nous avons ainsi mis en évidence la complexité des méthodes utilisées pour convertir un signal biologique en image fonctionnelle interprétable. L'interprétation des images passe par l'analyse de l'intensité du signal au niveau des régions d'intérêt (ROI). Ce dernier aspect de l'imagerie médicale est en réalité un point crucial du diagnostic médical. Nous verrons dans la partie qui suit les enjeux du traitement et l'analyse des images reconstruites en TEP dans la lutte contre les maladies neurodégénératives. Dans le cadre de mon stage au LIRMM, j'ai travaillé sur cette thématique dans le but spécifique de proposer une méthode fiable permettant de quantifier l'erreur statistique qui entache les images TEP.

1. Introduction

1.1. Présentation de la structure d'accueil

Le Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier (LIRMM) est une unité mixte de recherche qui étudie les sciences et technologies de l'information, de la communication et des systèmes. Situé sur le Campus Saint-Priest de l'Université de Montpellier (UM), le LIRMM est issu du partenariat entre le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et à l'Université de Montpellier en 1992. Historiquement, cette structure est née de la fusion de deux unités : le Centre de Recherche en Informatique de Montpellier (CRIM) et le Laboratoire d'Automatique et de Microélectronique de Montpellier (LAMM).

Actuellement dirigé par le Professeur Philippe Poignet, le LIRMM rassemble des roboticiens, des microélectroniciens et des informaticiens travaillant en collaboration autour de trois axes principaux : (1) les mathématiques appliquées à la recherche, (2) la recherche en techniques innovantes pour les dispositifs embarqués, (3) le développement de nouveaux systèmes robotiques et d'outils dans le cadre du domaine industriel. Le laboratoire s'organise ainsi en trois départements : Informatique, Microélectronique et Robotique [11].

Dans le cadre spécifique de mon stage de deuxième année de Master, j'ai travaillé au sein du pôle Robotique supervisé par le Pr Olivier Strauss, Maître de Conférences à l'université de Montpellier. La politique de recherche de ce département s'articule autour de thématiques abordées par cinq équipes distinctes : (1) Control of Artificial Movement & Intuitive Neuroprosthesis (CAMIN) : Rééducation et suppléance fonctionnelles, le handicap ; (2) Design and control of robotic manipulators (DEXTER) : la robotique médicale, la robotique de manipulation ; (3) Robotique mobile pour l'exploration de l'environnement (EXPLORE) : la robotique d'exploration sous-marine et terrestre ; (4) Interactive Digital Humans (IDH) : l'interaction haptique et la robotique humanoïde et (5) Image & Interaction (ICAR) : la vision pour la robotique et l'imagerie médicale, que j'ai intégré sous la tutelle du Pr Strauss et de son ancien thésard Florentin Kucharczak.

L'étude à laquelle j'ai participé durant ce stage découle de ses travaux de thèse sur « la quantification en tomographie par émission de positons au moyen d'un algorithme itératif par intervalles et ses contributions au diagnostic des démences neurodégénératives » réalisés dans le cadre de la collaboration avec le Dr Mariano-Goulart, chef du service de médecine nucléaire au CHU de Montpellier. Dans ce contexte, l'objet de mon stage portait sur « l'estimation des intervalles de confiance d'une reconstruction tomographique TEP par Bootstrap : application au diagnostic des maladies neurodégénératives ».

1.2. Description de l'étude

La démence est un trouble neurocognitif qui se caractérise par un déclin des aptitudes cognitivo-comportementales pouvant affecter sévèrement la mémoire, l'attention ou encore le langage. Désignée comme maladie neurodégénérative, elle se manifeste sous différentes éthologies. La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme la plus fréquente et représente 2/3 des cas [12].

1.2.1. Contexte : le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives

Avec le vieillissement actuel de la population notamment dans les pays industrialisés, le nombre de personnes atteintes de démence tend à augmenter considérablement avec les années. En effet, des études épidémiologiques ont montré que le nombre de personnes démentes dans le monde, actuellement estimé à environ 46 millions à l'échelle mondiale devrait atteindre plus de 130 millions en 2050 [voir évolution temporelle]. Cette affection impacte gravement la vie quotidienne des personnes âgées et conduit généralement à leur perte d'autonomie. La prise en charge

des patients affectés par cette maladie représente ainsi un véritable enjeu de santé publique. « Plus tôt la maladie est dépistée, plus la prise en charge a de chances d'être efficace ». Or, pour la MA par exemple, les premiers symptômes apparaissent souvent plusieurs années après le début de la maladie¹. Pour lutter contre les maladies neuro-dégénératives, l'une des principales stratégies adoptées par le ministère de la santé est donc d'améliorer les techniques de dépistage pour un diagnostic précoce de la pathologie.

En pratique clinique, le diagnostic des pathologies démentielles se fait essentiellement sur des critères cliniques basés sur des symptômes cognitifs et confirmés par la présence de biomarqueurs (définis par les critères de Dubois, nouveaux critères de la MA) [13,14]. En l'absence de dépistage de masse, les méthodes de diagnostic utilisées aujourd'hui détectent la démence à un stade nécessairement avancé de la maladie. Les efforts de la recherche se concentrent sur le développement de techniques permettant de diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce. Le but principal étant de limiter sa progression et en contrôler les symptômes [15]. Pour répondre à cet objectif, les techniques d'exploration médicale se placent en première ligne dans la lutte contre les démences. Parmi ces technologies, la Tomographie par Émission de Positons (TEP) tient une place de choix dans la démarche diagnostique.

1.2.2. Analyse des images TEP et diagnostic des démences

La TEP cérébrale est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet d'étudier le fonctionnement du cerveau. Elle est dite fonctionnelle car les images qu'elle fournit cartographient le fonctionnement des organes en opposition aux techniques anatomiques qui décrivent uniquement leur structure (figure 11). Son principe de fonctionnement repose sur l'injection d'un traceur radioactif capable de se fixer aux organes (voir chapitre 1 « État de l'art »). Le radiotracer le plus utilisé en TEP cérébrale est le 18-fluorodésoxyglucose, analogue métabolique du glucose. L'étude de la distribution de cette molécule dans le cerveau permet de cartographier la fonction cérébrale et les zones d'activations. Ce procédé repose sur le lien physiologique entre la fonction cérébrale et le flux sanguin mis en évidence pour la première fois par Angelo Mosso en 1878 [4]. La distribution du traceur dans le cerveau varie d'une région à l'autre à cause des modifications neurophysiologiques locales sous l'effet de

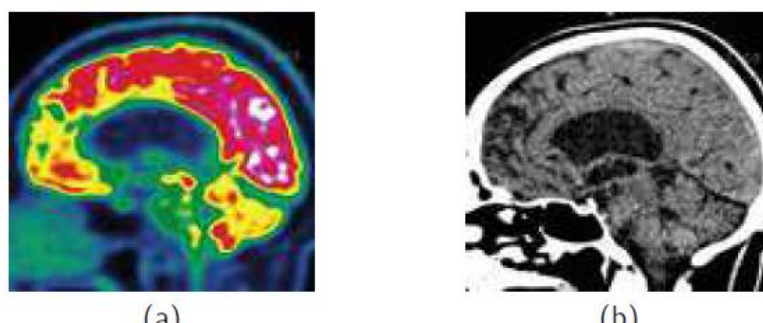


Figure 11 - Imagerie fonctionnelle (TEP) VS imagerie anatomique (Tomographie Computationnelle à rayons X. Source : Kucharczak, F. (2019).

¹ D'après la Fondation pour la Recherche sur la Maladie d'Alzheimer (IFRAD), il faudrait 22 mois en moyenne pour dépister la MA en France.

l'activation neuronale. Dans le cas spécifique du 18-FDG, l'étude de sa distribution dans le cerveau permet de cartographier la consommation du glucose par les cellules nerveuses et de visualiser indirectement l'activité cérébrale (voir chapitre 1).

Chez les patients présentant des signes de démence, le diagnostic est posé par l'analyse de certaines régions particulières appelées régions d'intérêt (ROI pour Region Of Interest en anglais). Ces régions d'intérêt varient en fonction de l'étiologie étudiée (figure 12). Pour la MA, les régions affectées sont principalement le gyrus cingulaire postérieur, le precuneus ainsi que les lobes temporo-postérieurs et pariétaux [15]. Sur l'image TEP, l'affection se caractérise par un hyposignal au niveau de la ROI, conséquence directe de la baisse de fixation du traceur métabolique. L'argument scintigraphique de la pathologie repose sur la mise en évidence d'un hypométabolisme relatif².

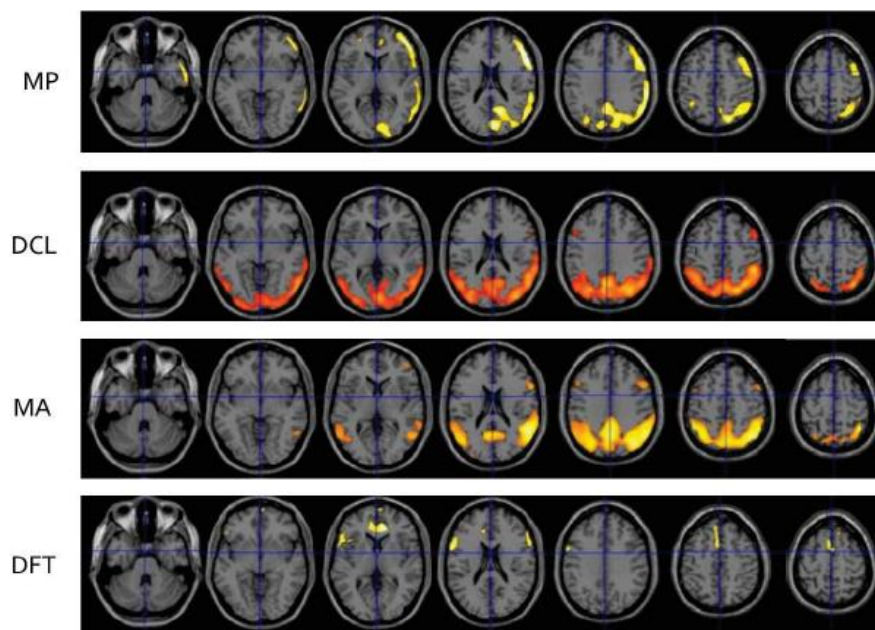


Figure 12 – Évolution de l'argument scintigraphique au niveau de la ROI en fonction de l'étiologie étudiée. MP : Maladie de Parkinson, DCL : Démence à Corps de Lewy, MA : Maladie d'Alzheimer, DFT : Dégénérescence Fronto-Temporale Source : Kucharczak, F. (2019).

L'interprétation des reconstructions tomographiques est ainsi effectuée par l'analyse qualitative et empirique du médecin. Le diagnostic établi peut donc varier en fonction du praticien et de son expérience entres autres. Par ailleurs, ces images fonctionnelles s'avèrent parfois très difficiles à interpréter à l'œil nu, notamment à un stade précoce d'évolution de la maladie. Si bien que dans certains cas de figure, le praticien optant pour la prudence, préfère demander des examens complémentaires pouvant être réalisés des moins plus tard, retardant alors la prise en charge.

1.2.3. Automatisation du diagnostic des démences

Pour rappel, la lutte contre les maladies démentielles repose essentiellement sur le diagnostic plus précoce de la maladie afin d'assurer une prise en charge des

² Relatif à une référence ou une région symétrique

patients plus adaptée. Afin de pallier aux limites liées à l'analyse visuelle des images par le médecin, et déterminer si les différences observées sont bien significatives, l'automatisation des méthodes permettant de diagnostiquer les démences devient cruciale. Toutefois, le développement d'outils semi-automatiques pour quantifier et normaliser la comparaison directe des ROIs se voit limité par de nombreuses contraintes intrinsèques à la technologie TEP. Pour en prendre la pleine mesure, il convient de rappeler le principe physique à la base du système de détection utilisé pour cette technologie (pour plus de détails, voir chapitre 1).

Le traceur administré au patient va se désintégrer en émettant un positon de façon aléatoire. Le positon émis s'annihile quasi-instantanément avec un électron de la matière en produisant deux photons γ de 511 keV, synchrones et antiparallèles. Avant d'atteindre les collimateurs du système de détection, les paires de photons émises seront soumises à des interactions physiques dans la matière, interférant le signal physique à détecter. Au final, le tomographe détecte les photons appariés par coïncidence. La détection en coïncidence permet de repérer le lieu de la désintégration qui donne naissance aux deux photons appariés grâce au quadrillage virtuel des LORs³. La distribution spatiale du radiotraceur est alors recomposée par la reconstruction tomographique de l'image à partir de toutes les coïncidences enregistrées. Cette phase de reconstruction reposant sur la modélisation des lois physiques et mathématiques implique diverses approximations, sources de nombreuses incertitudes difficilement contrôlables. En outre, la nature stochastique du processus de désintégration β^+ entache les données reconstruites d'une variabilité stabilité importante qu'il faut essentiellement prendre en compte pour garantir la fiabilité du diagnostic [15].

Ainsi, pour envisager une automatisation du diagnostic des démences, quantifier l'impact de ces phénomènes sur la qualité de l'image apparaît nécessaire. A cet égard, plusieurs approches ont été décrites dans la littérature mais leur application en routine clinique soulève un certain nombre d'interrogations qu'il convient de considérer pour envisager un éventuel/potentiel outil de diagnostic automatique des démences.

1.2.4. Problématique

La prise en compte de ces limitations dans la construction des images TEP soulève un problème fondamental : la quantification de la variabilité statistique (VS) des reconstructions tomographiques. Compte tenu du caractère aléatoire des principes physiques à la base de la TEP, entre autres limitations, il est difficile de quantifier la variabilité résultante qui affecte l'image et plus rigoureusement chaque pixel de l'image. Ainsi, la quantification de l'erreur statistique en TEP est une question ouverte et non résolue, très discutée par toute la communauté scientifique.

Les méthodes utilisées en imagerie TEP induisent une méconnaissance problématique de la statistique des données reconstruites. Les conditions de

³ Les lignes de réponse (LOR) sont des lignes immatérielles reliant les deux blocs ayant détectés une coïncidence.

l'ergodicité n'étant pas vérifiées par le système (image reconstruite), l'hypothèse ergodique⁴ ne peut être inférée et compromet toute approximation de la VS par la variabilité spatiale comme il est coutume de faire en traitement d'image [15]. De nombreuses approches ont alors été proposées dans la littérature pour tenter de caractériser la variabilité statistique des images. L'échantillonnage par Bootstrap introduit par Irène Buvat est jusqu'à présent la méthode la plus reconnue pour quantifier la VS. Ces méthodes plus ou moins robustes présentent le défaut commun d'estimer la VS au deuxième ordre⁵. Or, étant donné que la distribution statistique de l'image est inconnue, l'inférence directe des intervalles de confiance (IC) par ces estimations est injustifiée et devient caduque. D'autre part, ces techniques peu ergonomiques et gourmandes en temps de calcul s'avèrent difficilement envisageables en routine clinique [15].

Somme toute, l'estimation des IC des données reconstruites en TEP apparaît comme un problème non résolu présentant un réel enjeu pour le diagnostic précoce des pathologies démentielles. L'objectif final de ce stage est de proposer une méthode fiable qui permette de quantifier l'erreur statistique d'une reconstruction tomographique. L'objet de ma mission était donc de répondre à la problématique : « comment estimer l'intervalle de confiance de l'image TEP dont la distribution statistique des pixels est inconnue ? ».

2. Missions et travaux réalisés

2.1. *Stratégie d'approche*

2.1.1. *Etat des lieux des méthodes préexistantes*

Dans la section précédente, nous avons mis en évidence les enjeux novateurs de ma mission. La quantification de l'erreur statistique qui affecte les cartographies TEP est un problème ouvert faisant l'objet de nombreuses discussions. Les méthodes surannées préexistantes aux travaux de Buvat présentaient la faiblesse d'établir leur analyse statistique en partant du principe que les projections utilisées pour la reconstruction seraient affectées d'un bruit de Poisson [19]. Certains pré-traitements appliqués (par exemple, correction de dispersion ou aléatoire, interpolation) rendant le bruit non-Poisson, sont alors incorporés dans les reconstructions résultantes. Leur effet statistique n'étant pas considérée dans l'analyse des erreurs, ces procédures sont erronées. Par ailleurs, pour qu'elle soit significative, l'analyse de l'erreur statistique doit nécessairement se faire sur un grand nombre d'échantillons et nécessite plusieurs répliques de l'image obtenu. Cette limitation est d'autant plus importante quand les

⁴ L'hypothèse ergodique est principe fondamental de statistique qui permet entre autres de corréler la théorie à l'expérimentation. Elle s'appliquait alors aux systèmes composés d'un très grand nombre de particules, et affirmait qu'à l'équilibre, la valeur moyenne d'une grandeur calculée de manière statistique est égale à la moyenne d'un très grand nombre de mesures prises dans le temps. La taille de l'échantillon, ou de la population, ou de la zone considérée dans le calcul peut, si elle est trop réduite, amener à une absence d'ergodicité. D'après Wikipédia.

⁵ Estimation de la variance ou l'écart-type

images sont reconstruites à partir de données cliniques issues d'une unique acquisition⁶. Dans son approche, Irène Buvat propose une méthode permettant de caractériser les propriétés statistiques des images reconstruites en prenant en compte toutes ces considérations : l'échantillonnage par Bootstrap non paramétrique [16,17].

2.1.2. Le Bootstrap non paramétrique pour l'analyse des propriétés statistiques des reconstruction TEP

Le Bootstrap⁷ est une méthode d'inférence statistique basée sur la répétition statistique d'un échantillon de données pour estimer l'erreur ou la variance d'un estimateur. Inspirée du Jackknife, cette méthode est introduite pour la première fois par Bradley Efron en 1979 [18]. Méthode non paramétrique, elle permet d'estimer un paramètre statistique d'un échantillon grâce au rééchantillonnage en dépit d'une quelconque hypothèse. Un échantillon expérimental dont la distribution empirique estime la distribution inconnue d'une population, est rééchantillonné par tirage aléatoire avec remise pour créer de nouveaux échantillons artificiels appelés répliquats Bootstrap [16,17]. Cette procédure permet d'évaluer la précision ou l'erreur d'un estimateur en mesurant la variabilité du paramètre estimé pour chaque répliquat. Partant de ce principe, Irène Buvat propose en 2002 l'idée originale d'utiliser le Bootstrap pour quantifier la moyenne et la variance de données TEP à partir d'un petit nombre de répliques (simulations) voire d'une seule acquisition (données réelles). Contrairement aux techniques préexistantes, l'approche de Buvat s'affranchit de l'erreur associée au bruit non-Poisson de certaines représentations. Pour ces raisons, la méthode Bootstrap est devenue la référence pour étudier les propriétés statistiques des images TEP.

Ceci étant, cette procédure est controversée sur un point : la distribution des données reconstruites n'étant pas essentiellement gaussienne, l'estimation des IC au second ordre n'est pas validée. Dans ce cadre, ma mission durant ce stage était d'exploiter les potentialités du Bootstrap à quantifier efficacement la VS et les intégrer dans une méthode fiable d'estimation directe des intervalles de confiance. Pour répondre à cet objectif, la stratégie initiale de la technique s'inspire essentiellement des travaux de Buvat *et al.* [16,17]. En revanche, la partie analytique est le fruit de l'idée originale de mon encadrant, Olivier Strauss.

L'ensemble des tâches qui m'ont été confiées s'organisait en différentes étapes récapitulées dans le cahier de charges suivant :

- Simuler une acquisition réaliste de données TEP à l'aide de l'outil Gate
- Traiter les données brutes acquises pour reconstruire un échantillon initial de sinogrammes empiriques

⁶ Les données analysées peuvent également être issues de simulations réalistes pour lesquels seul un nombre limité de répliques peut être généré.

⁷ Le terme *Bootstrap* vient de l'expression « to pull oneself up by one's Bootstraps » en référence aux aventures du baron de Munchhausen (ˆ Baron Munchhausen's Narrative of his Marvellous Travels and Campaigns ˆ in Russia, 1785). Cette expression métaphorique signifie se sortir d'une situation compliquée par ses propres moyens.

- Générer un grand nombre de sinogrammes bootstrappés (~300 à 500 réplcats) à partir des sinogrammes empiriques simulés
- Après reconstruction des images à partir de chaque sinogramme, évaluer la VS par la méthode intervalliste proposée par le Pr. Strauss

Le cadre de ma mission ayant été défini, nous pouvons à présent décrire les différents outils et méthodes utilisées pour réaliser ce travail.

2.2. Matériels et méthodes

Conformément à notre stratégie d'approche décrite plus haut, la première étape de ma mission était la simulation des sinogrammes empiriques à partir desquels les sous-sinogrammes Bootstrap seront générés pour l'analyse. Pour ce faire, des acquisitions TEP réalistes ont été simulées à l'aide de la plateforme virtuelle vGate possédant les mêmes fonctions que le logiciel Gate.

2.2.1. Simulation sur Gate

Le logiciel GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) [19,20] est un environnement de simulation qui permet de simuler des acquisitions TEP (et SPECT). Sa technologie est basée sur l'utilisation de la boîte à outils générique Geant4, développée spécifiquement pour ce type d'application. Cet outil de simulation présente plusieurs potentialités. Il permet de (1) décrire et modéliser aisément des systèmes complexes, (2) générer des interactions physiques et tracer les particules, (3) visualiser le dispositif et les trajectoires des particules modélisées et (4) propose un grand nombre de modèles physiques et mathématiques pour une simulation réaliste. L'utilisation de ces fonctionnalités repose sur un langage de script dont les commandes génériques qui implémentent des fonctions particulières de Gate codées en C++. Les commandes de la simulation sont alors exécutées à partir de fichiers macros programmés dans un langage secondaire plus accessible.

Pour des raisons pratiques, une simulation fait généralement appel à plusieurs fichiers macros tous regroupés dans une macro principale, le *main*. Suivant la fonction à laquelle chaque fichier macro de commande est dédiée, le *main* s'organise en différentes parties : (1) la définition des volumes et détecteurs sensibles, (2) la description des interactions physiques et particules mises en jeu, (4) la configuration de la source, (3) la chaîne de traitement numérique, (5) le choix du format de stockage et (6) le paramétrage d'acquisition et visualisation. Pour comprendre comment sont simulées les données empiriques, nous décrirons de façon non exhaustive les différentes étapes susmentionnées. Pour décrire les fonctionnalités disponibles et prendre la pleine mesure de chaque étape, nous verrons à titre illustratif comment simuler un « fantôme composé » dont la géométrie et la définition de la source répondent à des spécifications particulières (figure 13). Le fantôme composé est un cylindre d'eau C0 dans lequel 3 autres cylindres plus petits (C1, C2, C3) y sont imbriqués. Différentes concentrations de la source radioactive doivent y être appliquées. Pour rester dans la continuité des travaux antérieurs menés par le Dr. Kucharczak [19], les mêmes conditions expérimentales ont été reprises. Les données

seront acquises par TEP au 18-FDG à l'aide d'un dispositif Ecat stockant les informations sous forme de sinogrammes 3D.

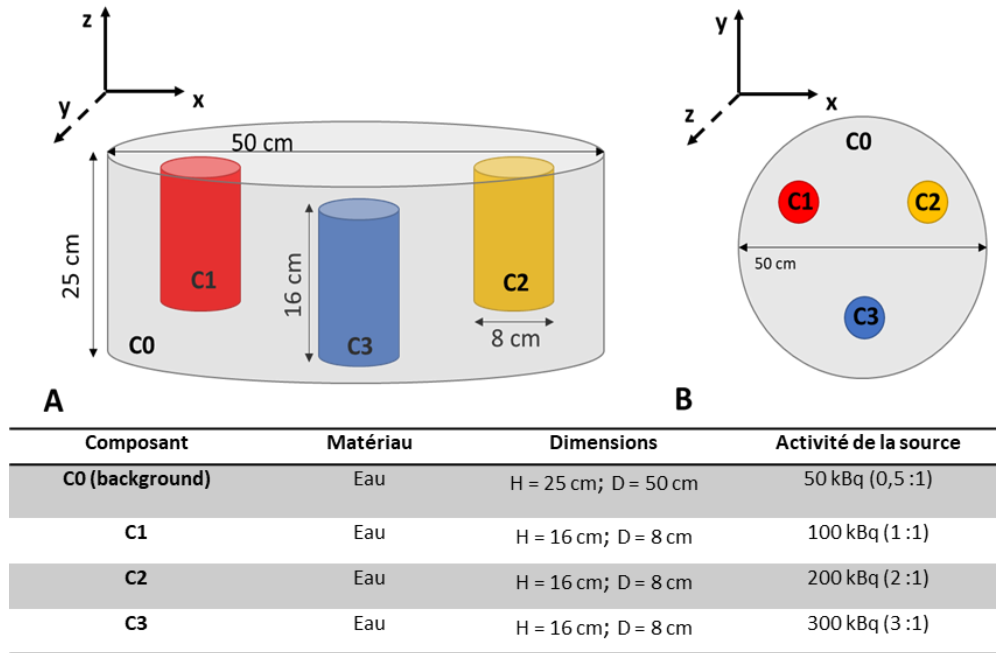


Figure 13 – Spécifications du fantôme à simulé sur Gate

2.2.1.1. Définition de la géométrie du dispositif PET et du fantôme

La première étape consiste à définir la géométrie de tous les volumes intervenant dans l'acquisition. Elle se fait généralement par l'assemblage relativement complexes de volumes possédant des propriétés particulières. Ce type de construction organise l'architecture des systèmes simulés par niveaux de profondeur. La définition des volumes dans Gate passe par la configuration initiale de du cadre expérimental de la simulation appelé « world ». C'est un espace 3D dont les dimensions limitent physiquement les phénomènes simulés. Tout volume créé à l'intérieur de cet environnement est défini sur Gate comme étant un volume « daughter » (volume fils) du world. Ces volumes-fils décrivent généralement la géométrie du dispositif et du fantôme.

La géométrie de l'appareil est conçue par niveau de profondeur dont la complexité varie en fonction du système simulé. Par exemple, le système Ecat que nous devons simuler s'organise en deux niveaux les blocs (niveau 1) à l'intérieur duquel se trouvent les cristaux (niveau 2) alors que le système PET Cylindrique présente une géométrie plus complexe à quatre niveaux de profondeur (Annexe 2). Pour chaque niveau de l'architecture, les paramètres suivants sont définis : le volume père et nom, la forme du volume, les dimensions en 3D, la position, la représentation et la composition. Les étapes de construction du dispositif Ecat sont données dans la figure 14 à titre d'exemple. Pour définir cette dernière information, une base de données matériaux fournis dans Gate doit être initialisée au préalable. Si le volume fils est répété comme c'est généralement le cas dans la structure d'un dispositif TEP, les caractéristiques de la répétition (orientation, direction, nombre) doivent également être précisés (Annexe 3).

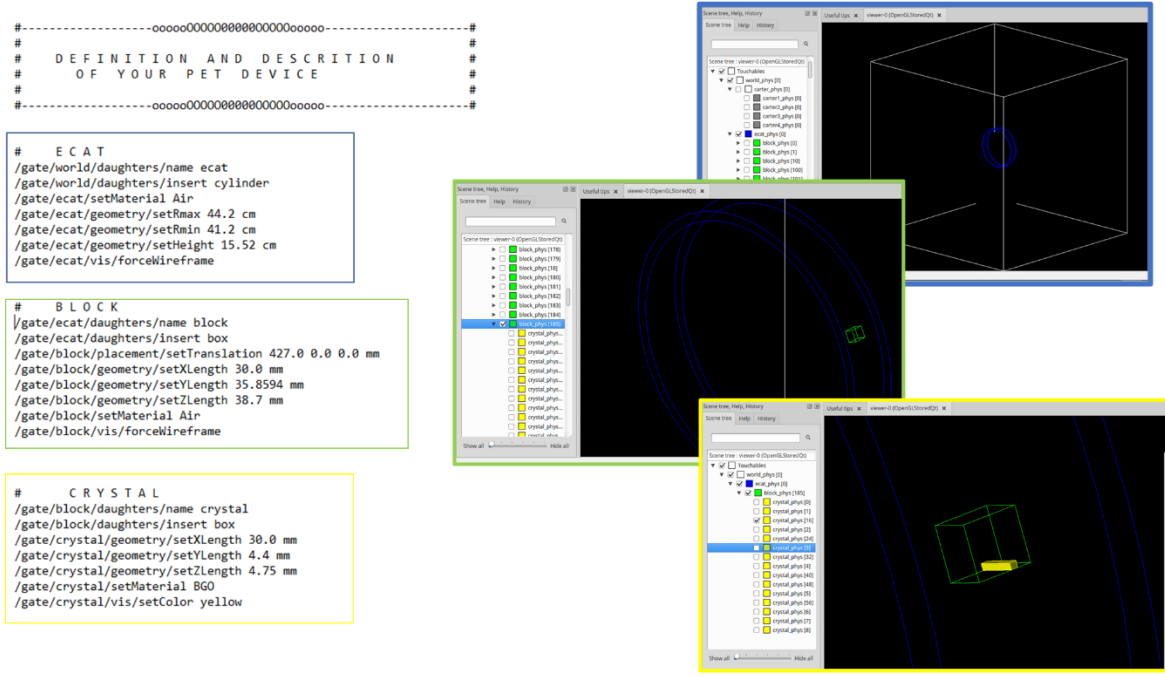


Figure 14 – Construction de la géométrie du dispositif Ecat. Chaque bloc (en vert) est constitué de 8x8 cristaux (jaunes) de 30 mm de longueur. Le système Ecat est constitué d'un anneau (bleu) de 72x4 blocs de 64 cristaux.

La géométrie du fantôme est définie sur le même modèle de construction. Dans notre cas de figure, les cylindres C1, C2 et C3 sont les volumes-fils du cylindre C0 lui-même imbriqué dans le world (figure 15). Leur dimension et position est paramétrée conformément aux spécifications du modèle donné dans la figure 13. Cette procédure n'est possible que pour l'étude de fantôme simples. Pour simuler des formes plus complexes (ex : le corps d'un patient, ou un cerveau) dont la composition hétérogène présente des propriétés physico-chimiques différentes au sein d'une même entité (ex : tissus mous et tissus osseux), il vaut mieux opter pour une construction voxelisée du fantôme et de la source radioactive appliquée (Annexe 4).

À la fin de la construction de chaque volume, une dernière étape très importante consiste à définir les « détecteurs sensibles » désignés pour stocker les hits se produisant en leur sein. Pour rappel, les hits sont les traceurs qui permettent de suivre l'évolution de la source dans le système. La fixation des détecteurs sensible détermine alors les zones où ces interactions seront enregistrées. Ils sont usuellement définis au niveau des collimateurs du système (cristaux, CrystalSD) et au fantôme (PhantomSD).

2.2.1.2. Processus physiques mis en jeu et suivi des particules

Les particules émises en TEP sont soumises à de nombreuses interactions avec la matière que le système de détection doit nécessairement prendre en compte dans sa technologie (voir Chapitre 1 – État de l'art). Pour simuler ces phénomènes, la plateforme de simulation met à disposition de l'utilisateur un ensemble de modèles physiques et mathématiques pour recréer artificiellement ces phénomènes. Différents processus physiques peuvent être activés. Dans le cadre de notre expérimentation TEP, seuls l'annihilation, la diffusion Compton, l'effet Rayleigh et l'effet photoélectrique ont été modélisés dans la simulation.

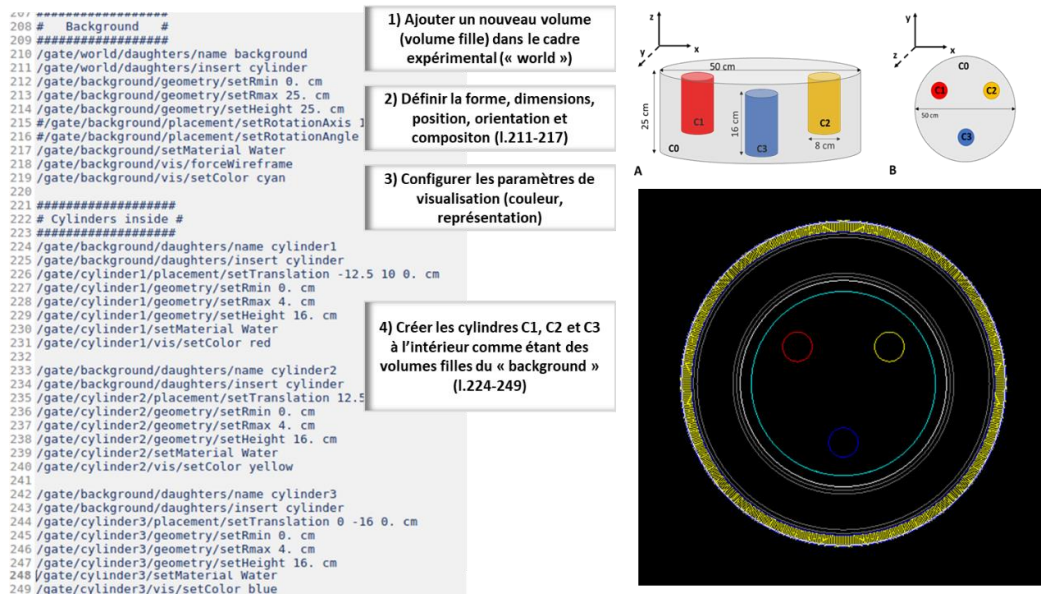


Figure 15 – Construction de la géométrie du fantôme composé.

2.2.1.3. Configuration de la source

Le principe de la TEP repose sur la désintégration d'un traceur radioactif administré au patient. La simulation des données TEP nécessite donc de définir un certain nombre de paramètres de la source radioactive utilisée : le radioisotope, la particule émise, l'activité de la source, sa demi-vie, sa géométrie et les angles d'émission. Les étapes pour configurer les modalités du traceur 18-FDG sont décrites dans la figure 16.

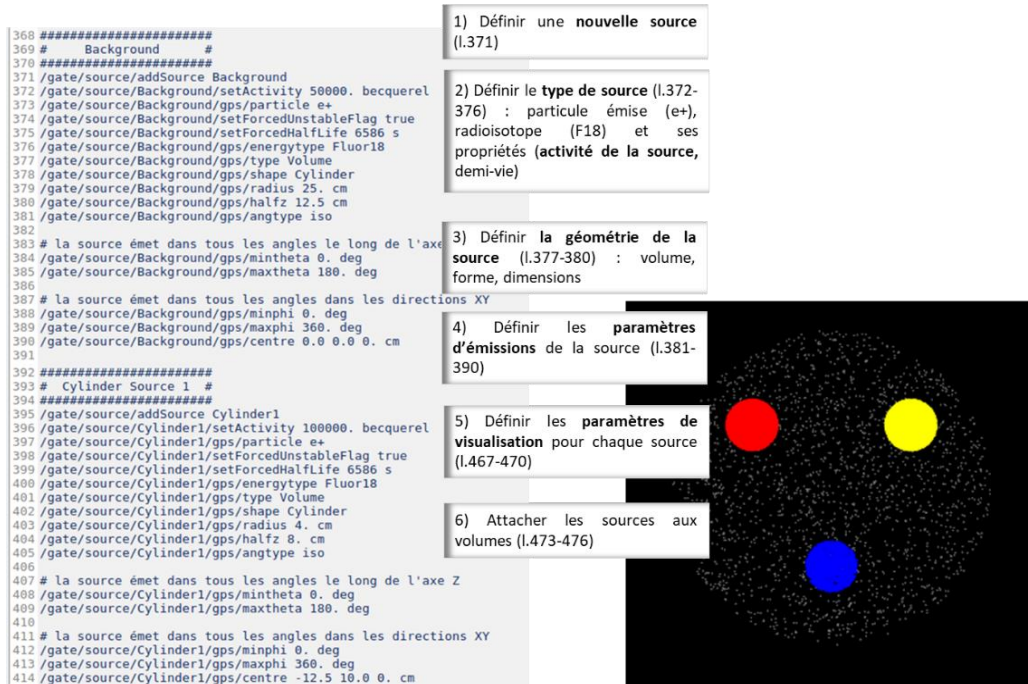


Figure 16 - Définition de la source radioactive utilisée

2.2.1.4. Numériseur

Cette fonctionnalité permet de simuler la chaîne de traitement numérique du dispositif TEP. Comme nous l'avons introduit dans le premier chapitre, la conversion du signal photonique en signal numérique est une étape critique de la technologie TEP. L'information contenue du signal détecté par les détecteurs sensibles subit quatre niveaux de traitement : le hit, le pulse, le single et la coïncidence. Cette chaîne de traitement du signal est implémentée dans la simulation grâce aux modules de traitement du numériseur.

De l'évent au hit : Chaque annihilation détectée par le détecteur sensible est considérée comme étant un événement ou event (figure 17). Chaque « event » donne lieu à l'émission de particules dont le parcours (piste) est caractérisé par un flux de données. Les données qui permettent de retracer la trajectoire d'une particule sont appelés « hits ». Ces hits collectent des informations sur la particule (type initial, quantité de mouvement, énergie) et les étapes de la trajectoire (horodatage, longueur de pas qui dépendra entre autres de la nature de l'interaction et du type de particule).

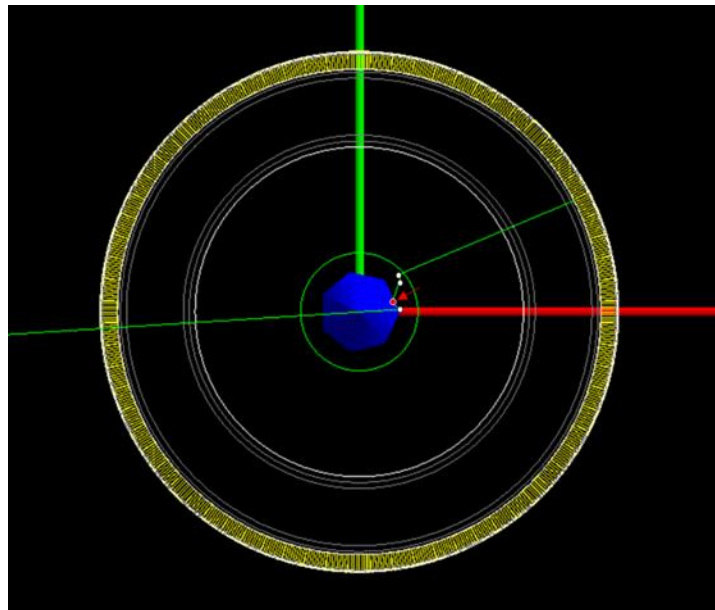


Figure 17 – Simulation d'un event sur Geant4. Un event au sein du fantôme (flèche rouge) est caractérisé par l'émission de particules. La trajectoire ou piste de chaque particule émise (ligne verte) est retracée grâce aux « hits » à chaque étape (points blancs) du parcours.

Du hit au single : La détection d'un hit par un cristallscintillateur (CrystalSD) est ensuite traitée par le numériseur. Les modules de traitement du numériseur convertissent le hit valeur numérique appelée « single » (figure 18).

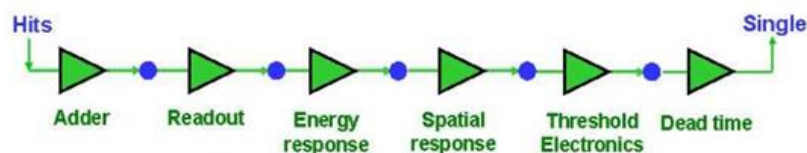


Figure 18 – Modules de traitement du numériseur

À la sortie du numériseur, le single passe par une dernière unité de traitement: le trieur de coïncidence.

Du single à la coïncidence : Le trieur de coïncidence permet d'apparier des singles grâce à des fenêtres temporelles dites de coïncidence. Deux singles sont dits coïncidents s'ils sont détectés dans la même fenêtre de coïncidence ; on considère alors qu'ils sont issus de la même réaction d'annihilation. La fenêtre de coïncidence est un laps de temps très court (10 ns pour le système Ecat) ; si des singles sont collectés dans ce laps de temps on considère alors qu'ils ont été générés en même temps et qu'ils sont donc coïncidents.

2.2.1.5. Format de sortie

Les données acquises peuvent finalement être stockées dans différents formats de sortie (ROOT, ASCII, LMF en PET, ECAT en PET, Interfile en SPECT). Les formats LMF et ECAT sont généralement utilisés pour simuler le stockage en format liste et sinogramme respectivement. En l'occurrence, les données générées par le système Ecat ont été enregistrées sous forme de sinogrammes Ecat.

2.2.1.6. Paramétrage des acquisitions et de la simulation

Cette dernière étape permet de programmer les paramètres de la simulation. En pratique, il est possible de définir sur Gate un nombre N d'acquisitions TEP à réaliser sur la durée totale de la simulation. En l'occurrence pour les données analysées dans la suite de ce rapport, 10 acquisitions d'une seconde chacune ont été effectuées sur une simulation de 10 sec. Un sinogramme Ecat en format brut est alors obtenu pour chaque acquisition N. Ce sinogramme appelé sous-sinogramme se distingue du sinogramme total obtenu à la fin de la simulation. Dans la suite de ce rapport le terme sous-sinogramme fera référence au sinogramme obtenu après une acquisition et sinogramme au sinogramme total.

2.2.2. Traitement des données sur Matlab

Chaque fichier de sortie est généré dans un format brut inexploitable. Un premier pré-traitement a été appliqué pour les convertir données brutes recueillies en matrice numérique pour afficher le sous-sinogramme résultant. Cette étape a été réalisée par une fonction Matlab qui permet de générer une matrice « 3D » ($na \times nb \times nz$) pour chaque fichier (figure 19). Avec na , le nombre d'angles θ considérés, nb la position radiale x , et nz le nombre de coupes z . A l'issu de ce traitement, des sinogrammes 3D ($256 \times 256 \times 1024$)

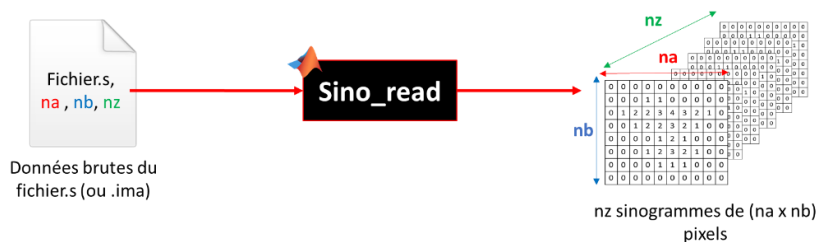


Figure 19 – Etape 1 : Conversion des sinogrammes de format brut en matrice numérique.

Cette matrice est ensuite « sommée » en sa troisième dimension grâce à la fonction `sum(« Sn », 3)` de Matlab. Comme expliqué dans la figure 20, cette fonction permet de fusionner les nz sinogrammes pour obtenir en sortie une matrice 2D (na x nb) pour chaque acquisition n.

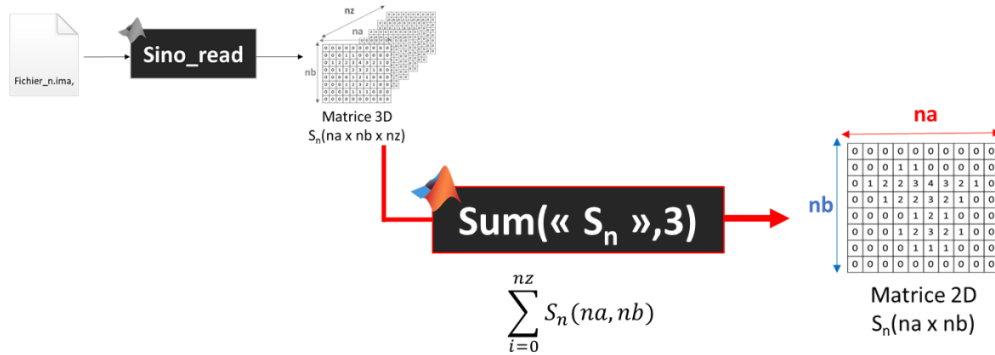


Figure 20 - Etape 2 : Fusion des nz sinogrammes

Pour appliquer cette opération à chaque acquisition, les fichiers ont été traités de façon automatique grâce à un programme de conversion sur Matlab (figure 21). A chaque itération, chaque matrice $S_n(3D)$ et $S_n(2D)$ est stockée en format « cell » pour avoir une traçabilité et vérifier le format des sorties. Chaque matrice $S_n(2D)$ calculée est ajoutée à une matrice $S(256 \times 288)$ de telle sorte qu'à la fin du programme $S = S_1 + \dots S_N$.

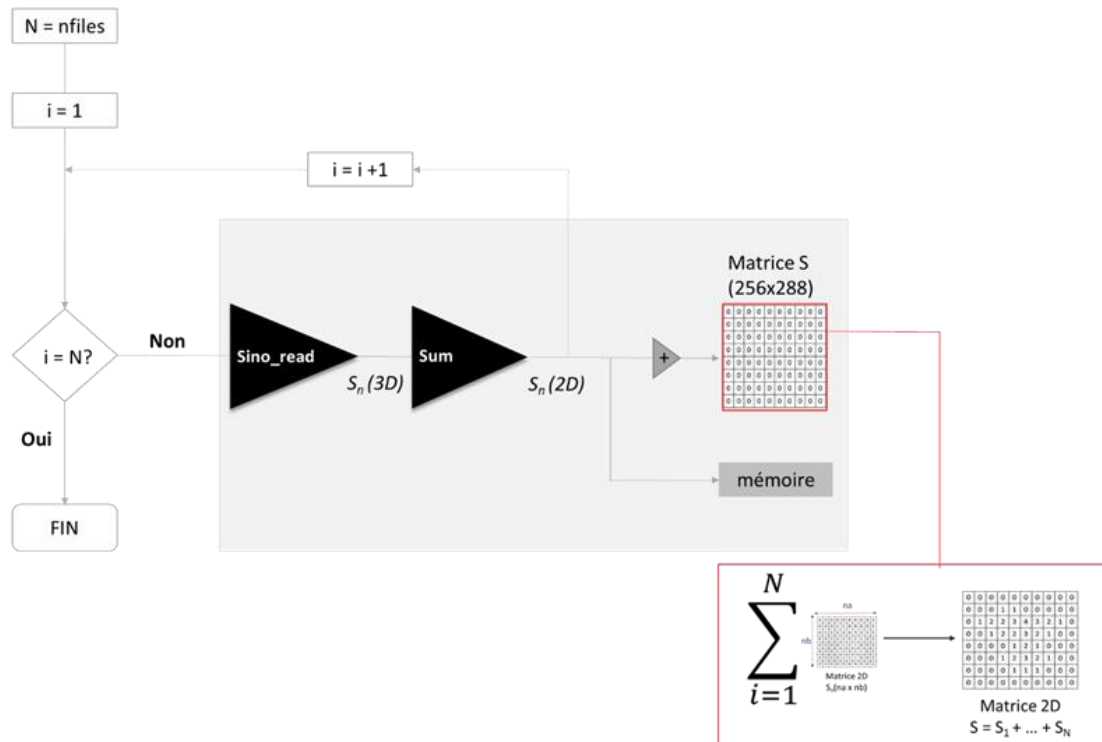


Figure 21 - Etape 3 : Conversion de chaque fichier en matrice 2D et calcul de la matrice S totale.

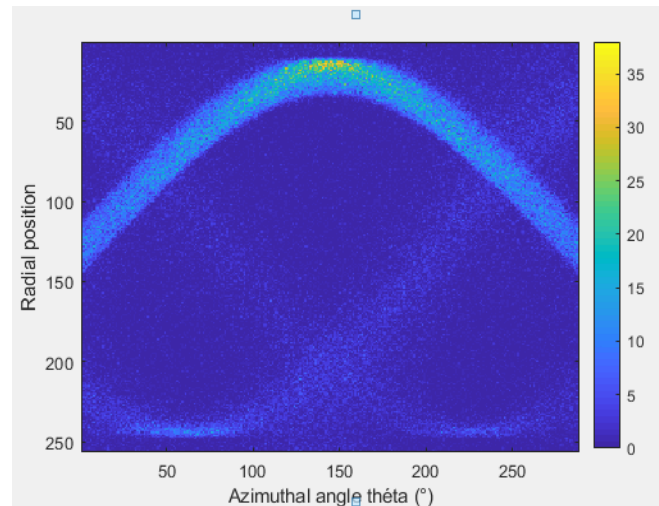
Pour finir, la matrice numérique S en 2D est convertie en image avec la fonction Matlab « `image()` ». On observe ainsi le sinogramme S de la figure 22.

3. Résultats & Interprétation

2.2.3. Sinogramme

Le sinogramme obtenu représente la position radiale x en fonction de l'angle azimutal θ . D'après l'échelle de couleurs, la valeur des pixels varie entre 0 et 35. On observe 3 colonnes de trajectoires curvilignes. La colonne centrale plus intense que les deux autres correspondrait au cylindre C3 à $x=0$ dans le repère (mais $x=125$ dans la figure). Il est plus difficile de caractériser les deux autres colonnes. La dernière colonne (pour $x \approx 225$) semble plus intense que la première et pourrait représenter le cylindre C2 et C1 respectivement. En conclusion, les résultats obtenus semblent cohérents avec le fantôme composé simulé. Toutefois, à l'avenir il faudra s'assurer de bien orienter le sinogramme pour réaliser le Bootstrap. Dans la bibliographie, le Bootstrap est appliqué sur les lignes correspondantes aux angles θ .

Figure 22 – Sinogramme des données simulées



2.2.4. Reconstruction tomographique

En principe, pour que le traitement des données simulées soit complet, les sinogrammes reconstitués devraient passer par l'étape finale de reconstruction tomographique. En raison des conditions particulières/exceptionnelles dans lesquelles ces travaux ont été menés, cette dernière phase de traitement n'a pu être aboutie. Il convient néanmoins de préciser certains éléments pour mieux appréhender la méthodologie sous-jacente de l'analyse statistique.

Pour rappel, l'objectif final de ce projet de stage était de développer une méthode fiable permettant de quantifier la VS des images reconstruites. L'approche décrite ici propose de quantifier l'erreur statistique par estimation directe des IC en utilisant la méthode Bootstrap. L'idée originale inspirée des travaux de Buvat, consiste à produire dans un premier temps un échantillon initial de N sous-sinogrammes (pour une simulation de N acquisitions) empirique à partir des données simulées puis de créer un grand nombre de sous-sinogrammes bootstrappés issus du rééchantillonnage des sinogrammes empiriques. Chaque sous-sinogramme Bootstrap est obtenu en tirant aléatoirement chaque pixel (ou ligne) parmi les N réalisations du pixel (ou ligne)

considéré, pour les N sous-sinogrammes empiriques (figure 23). Dans le cadre de notre étude, cette opération aurait donc dû précéder l'étape de reconstruction, chaque sous-sinogramme bootstrappé produit étant alors reconstruit en sous-images bootstrappées pour lesquelles la variabilité statistique en chaque pixel devra être évaluée par l'estimation directe des IC. Pour une meilleure compréhension, la procédure utilisée est reprise dans le schéma récapitulatif de la figure 23. N'ayant pas personnellement effectué le tirage aléatoire du Bootstrap et la phase de reconstruction, ces étapes ne seront pas traitées ici. Notons juste que ces traitements sont réalisés à l'aide d'algorithmes spécialement prévus à cet effet qui ont été développés en amont du stage par mon encadrant (Florentin) dans le cadre de sa thèse. Il aurait été intéressant de voir les images reconstruites à partir des fantômes testé.

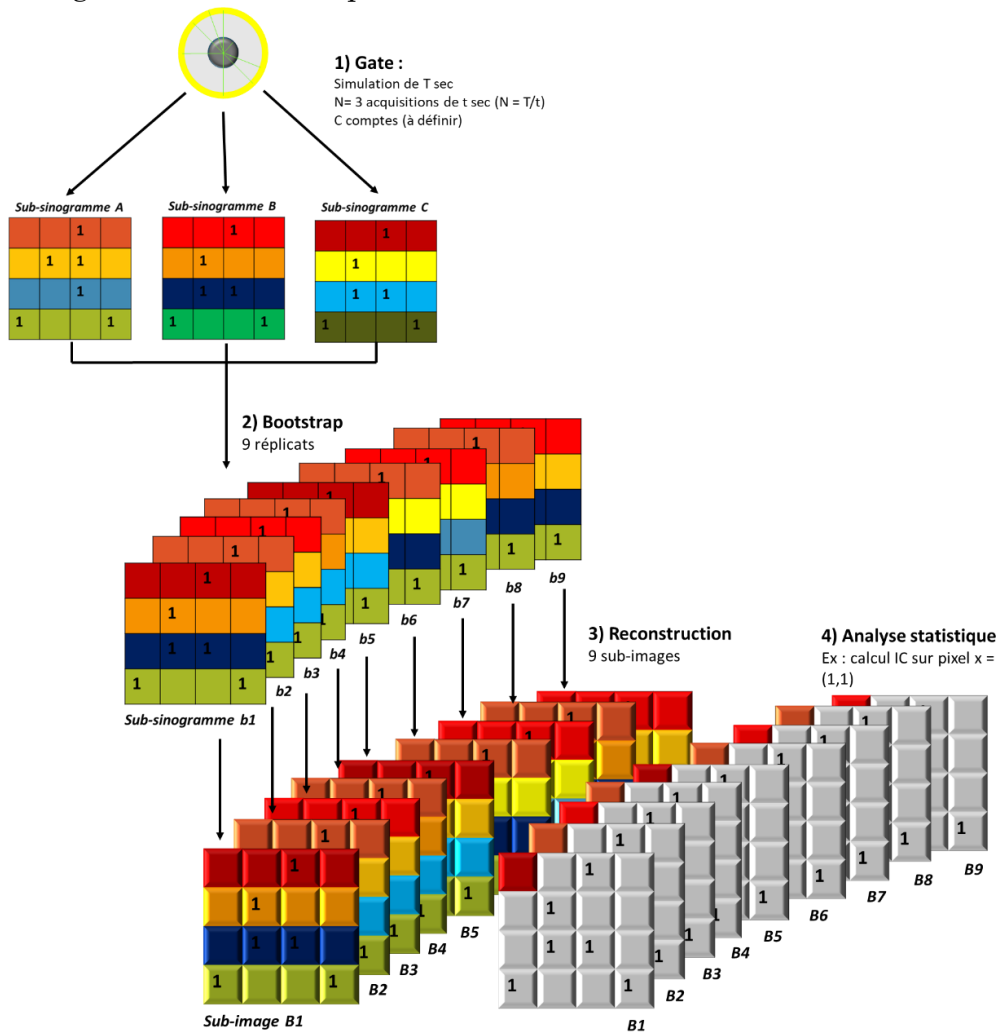


Figure 23 – Stratégie bootstrap et analyses statistiques.

2.2.5. Analyse statistique

Considérons une simulation de T sec (figure 23). Chaque slide (acquisition) dure t sec tel que $T/t = 3$. D'où $N=T/t=3$ acquisitions. À l'issue de cette simulation, il y a eu $C=18$ comptes soit 6 comptes/acquisition. À chaque acquisition est associé un fichier brut qui après conversion donne une matrice de pixel (4×4) avec m colonnes = position

radiale x et n lignes = angle azimutal θ : ce sont les sub-sinogrammes empiriques soit $N=3$ sub-sinogrammes empiriques A, B et C. Les b sub-sinogrammes sont les sub-sinogrammes issus du tirage aléatoire Bootstrap. Si les b sub-sinogrammes sont obtenus en combinant aléatoirement les lignes de sub-sinogramme A, B ou C, il existe alors $Nn = 34 = 81$ b sub-sinogrammes possibles. Ici, nous souhaitons $b=9$ réplicats Bootstrap. Après reconstruction, on obtient alors $B=9$ sub-images à partir des b sub-sinogrammes. Une fois les B sub-images bootstrappées obtenues, on calcule l'intervalle de confiance ($\alpha=0,9$) en chaque pixel. Autrement dit, pour B répétitions (réplicats) d'un pixel, on étudie la distribution des valeurs de ce pixel et on détermine l'intervalle de valeurs pour lequel on a 90% de chance d'y trouver la bonne valeur (en partant du principe que la plus récurrente est fort probablement « la bonne »). Etant donné que plusieurs intervalles sont possibles, le plus pertinent retenu doit être le plus petit. Cette méthode repose sur la théorie des grands nombres qui considère qu'un estimateur calculé sur les valeurs d'un échantillon d'une population converge vers la vraie valeur du paramètre statistique étudié lorsque la taille de l'échantillon varie vers l'infini.

Partant de ce principe, le Pr Strauss a développé un algorithme de calcul dont la taille de l'échantillon considéré augmente au fur et à mesure. D'après la figure 24, on observe effectivement que pour une taille d'échantillon importante, le plus petit intervalle de confiance calculé par la méthode d'estimation directe des intervalles est proche de la valeur empirique. L'algorithme a été testé sur un échantillon de nombres aléatoire suivant une loi normale centrée réduite. La méthode a également été testée sur d'autres types de distribution et à montrer des résultats similaires. Toutefois des études statistiques plus approfondies doivent être réalisées notamment pour valider la convergence de l'estimateur.

4. Conclusion et perspectives

Le but de ces travaux était de proposer une méthode fiable pour quantifier la variabilité statistique des données reconstruites d'une image TEP. Nous avons proposé ici, une méthode originale d'estimation directe des intervalles de confiance d'une reconstruction tomographique en utilisant l'échantillonnage Bootstrap pour générer un grand nombre de répliques. Pour remplir ma mission, mon cahier des charges s'organisait en quatre étapes : (1) la simulation des données TEP, (2) l'échantillonnage Bootstrap des données simulées, (3) la reconstruction tomographique des images et pour finir (4) l'estimation directe des IC par la « méthode Strauss ». Même si la phase d'échantillonnage et de reconstruction tomographique n'ont pas pu être effectuées, ma contribution à ce projet s'est attelée à la phase la plus fastidieuse de la procédure : la simulation des acquisitions TEP. Les données simulées à l'aide de la plateforme Gate ont permis de construire des sinogrammes empiriques réalistes à partir desquels il sera possible de créer des centaines de sinogrammes bootstrappés. L'essentiel des travaux réalisés concerne la configuration des simulations faisant intervenir de nombreuses notions pluridisciplinaires, ce travail a été l'occasion de mettre en œuvre

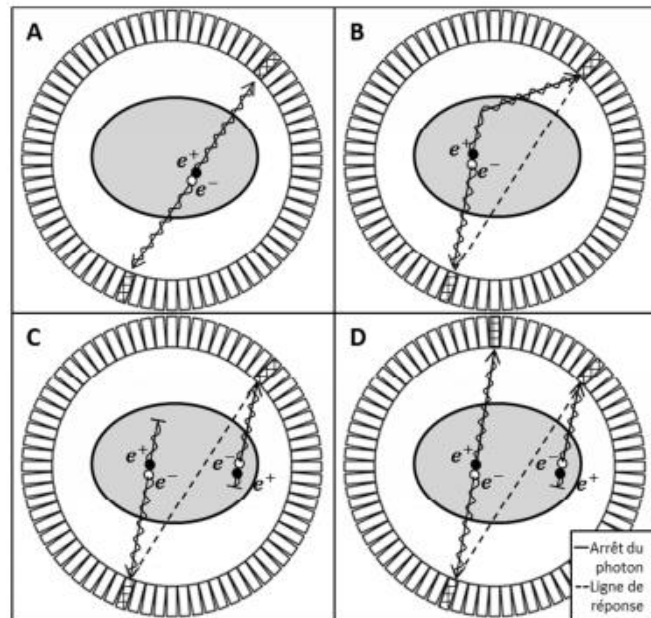
toutes les compétences acquises durant ma formation. En outre, les premiers tests effectués avec l'algorithme de calcul permettant l'estimation directe des IC ont montré des résultats encourageants. Si elle est validée, elle pourra être évaluée sur les échantillons bootstrappés issus des données acquises par mes simulations et par la suite sur des données patient réelles.

La finalité de ce projet est de valider l'intérêt clinique et l'apport de cette méthode dans le diagnostic des maladies neurodégénératives. Les résultats obtenus pourront alors être comparés à la technique de reconstruction intervalliste NIBEM proposée par mon encadrant, Florentin Kucharczak dans sa thèse. Finalement, nous avons mis en évidence en travers ce rapport, que le traitement et l'analyse des images reconstruites est un challenge de la recherche biomédicale pour la lutte contre les démences. Nous montrons par la même que l'imagerie médicale est un domaine qui repose sur l'intégration de multiples disciplines travaillant de concert dans un seul et même but, « donner du sens aux maux du corps ».

Annexes

Annexe 1 : Le dispositif PET est basé sur la détection de coïncidences vraies

(A). Les interaction photon-matière diffuse et atténue le rayonnement gamma émis. Ces deux effets sont à l'origine de coïncidence diffusée (B), fortuite (C) ou multiple (D) et biaisent la détection.



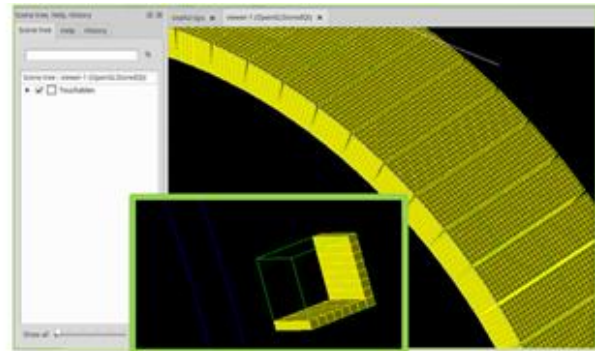
Annexe 2 : Les différents niveaux de structuration des systèmes PET sur Gate.

Système	Composants et forme	
scanner ou PETscanner	niveau 1	géométrie non fixée
	niveau 2	
	niveau 3	
	niveau 4	
	niveau 5	
CTscanner	module	boîte
	grappe	boîte
	pixel	boîte
CPET	secteur	cylindre
	cassette	cylindre
	module	boîte
	cristal	boîte
	couche	boîte
cylindriquePET	rsecteur	boîte
	module	boîte
	sous-module	boîte
	cristal	boîte
	couche	boîte
SPECThead	cristal	géométrie non fixée
	pixel	
ecat	bloquer	boîte
	cristal	
ecatAccel	bloquer	boîte
	cristal	

Annexe 3 : Répétition des volumes filles du système PET. Chaque bloc est constitué de 8x8 cristaux de 30 mm de longueur. Le système Ecat est constitué d'un anneau de 72x4 blocs de 64 cristaux.

```
# REPEAT CRYSTAL
/gate/crystal/repeaters/insert cubicArray
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatNumberX 1
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatNumberY 8
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatNumberZ 8
/gate/crystal/cubicArray/setRepeatVector 0. 4.4942 4.85 mm
```

```
# REPEAT BLOCK
/gate/block/repeaters/insert linear
/gate/block/linear/setRepeatNumber 4
/gate/block/linear/setRepeatVector 0. 0. 38.8 mm
/gate/block/repeaters/insert ring
/gate/block/ring/setRepeatNumber 72
```



Annexe 4 : Configuration de la source et du fantôme voxélisé.

La configuration du fantôme s'organise en plusieurs étapes :

- 1) On définit un nouveau volume-fille dans le cadre expérimental (« world »)
- 2) On choisit le mode de paramétrage adéquat (régulier, imbriqué ou régionalisé) (lien)
- 3) On renseigne l'image 3D qui servira de modèle pour créer le fantôme
 - L'image est dans un format interfile caractérisé par une image brute « i.33 » et son en-tête « h.33 » contenant toutes les informations relatives à l'image brute. C'est le fichier d'en-tête qui est utilisé dans le script de la simulation pour définir l'image 3D ;
 - *Remarque : le chemin du répertoire complet de l'image brute i.33 doit être informé dans le fichier d'en-tête h.33 ! Sinon, la simulation plantera car le logiciel ne trouvera pas l'image 3D en question (cf. Difficultés principales et observations)*
- 4) Les voxels de l'image en niveaux de gris sont répartis en différentes plages de valeurs codées. Chaque plage de valeurs correspond à un matériau donné.
 - Dans notre exemple, les voxels de l'image sont répartis en 3 plages de valeurs, les trois plages sont définies comme étant de l'eau.
 - *Remarque : il faut définir les voxels de l'image sur lesquels la source sera appliquée. Autrement dit, les mêmes plages que nous avons définies ici seront redéfinies dans la configuration de la source (cf Définition de la source)*

- 5) La position et l'orientation du fantôme sont précisés. Pour finir, le détecteur sensible est fixé au fantôme créé (cf Compte rendu 3 – Les détcteurs sensibles).

```

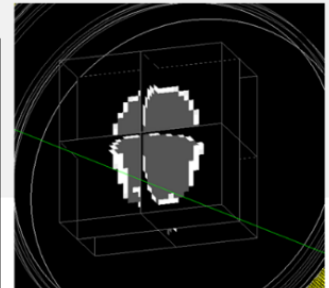
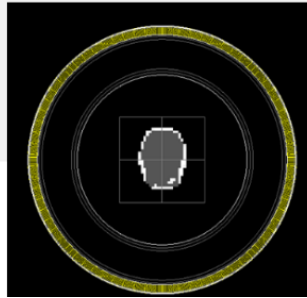
1
2 # VOXELIZED MATRIX HOFFMAN BRAIN PHANTOM
3
4
5 /gate/world/daughters/name hof_brain
6 /gate/world/daughters/insert ImageRegularParametrisedVolume
7 /gate/hof_brain/geometry/SetImage /home/gate/GateContrib/imaging/PET/stageLirrm/PET_with_hof-brain/phantom/brain_phantom.h33
8 /gate/hof_brain/geometry/setRangeToMaterialFile /home/gate/GateContrib/imaging/PET/stageLirrm/PET_with_hof-brain/phantom/range_atten_brain.dat
9
10 /gate/hof_brain/placement/setTranslation 0. 0. 0. mm
11 /gate/hof_brain/placement/setRotationAxis 1 0 0
12 /gate/hof_brain/placement/setRotationAngle 0 deg
13 /gate/hof_brain/vis/setVisible
14 /gate/hof_brain/attachPhantomSD
15
16 #/gate/phantom/setSkipEqualMaterials 0
17 #/gate/phantom/setFictitiousEnergy 111. keV
18 #/gate/phantom/setGammaDiscardEnergy 0.1 keV
19
20
21
22
23
24
25 /gate/source/list

```

```

3 # VOXEL SOURCE BASED ON THE HOFFMAN BRAIN PHANTOM
4
5 /gate/source/addSource voxel_brain voxel
6
7 /gate/source/voxel_brain/reader/insert interfile
8 /gate/source/voxel_brain/interfileReader/translator/insert range
9 /gate/source/voxel_brain/interfileReader/rangeTranslator/readTable /home/gate/GateContrib/imaging/PET/stageLirrm/PET_with_hof-brain/phantom/activity_range.dat
10 /gate/source/voxel_brain/interfileReader/rangeTranslator/describe 1
11 /gate/source/voxel_brain/interfileReader/readFile /home/gate/GateContrib/imaging/PET/stageLirrm/PET_with_hof-brain/phantom/brain_phantom.h33
12 /gate/source/voxel_brain/setPosition -140.8 -140.8 -89.6 mm
13
14 /gate/source/voxel_brain/setType backtoback
15 /gate/source/voxel_brain/gps/particle gamma
16 /gate/source/voxel_brain/setForcedUnstableFlag true
17 /gate/source/voxel_brain/setForcedHalfLife 6586.2 s
18 /gate/source/voxel_brain/gps/energytype Mono
19 /gate/source/voxel_brain/gps/monoenergy 0.511 MeV
20 /gate/source/voxel_brain/gps/confine NULL
21 /gate/source/voxel_brain/gps/angtype iso
22 /gate/source/voxel_brain/dump 1
23
24
25 /gate/source/list

```



Références bibliographiques

- [1] Buvat, I. (s. d.). *Tomographie d'émission monophotonique et tomographie d'émission de positons*. 58.
- [2] Samueli, J. J. (2009). La découverte des rayons X par Röntgen. *Bibnum. Textes fondateurs de la science*.
- [3] Basdevant, J. L. (2008). Henri Becquerel: Découverte de la radioactivité. *Bibnum. Textes fondateurs de la science*.
- [4] Portnow, L. H., Vaillancourt, D. E., & Okun, M. S. (2013). The history of cerebral PET scanning: from physiology to cutting-edge technology. *Neurology*, 80(10), 952-956.
- [5] Bohnen, N. I., Djang, D. S., Herholz, K., Anzai, Y., & Minoshima, S. (2012). Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(1), 59-71.
- [6] Mosconi, L., Tsui, W. H., De Santi, S., Li, J., Rusinek, H., Convit, A., ... & De Leon, M. J. (2005). Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, 64(11), 1860-1867.
- [7] Autret, A. (2016). Qualitative and quantitative improvements of PET reconstruction on GPU architecture.
- [8] Tylski, P. (2009). *Caractérisation des tumeurs et de leur évolution en TEP/TDM au ^{18}F -FDG* (Doctoral dissertation, Paris 11).
- [9] Turkington, T. G. (2001). Introduction to PET instrumentation. *Journal of nuclear medicine technology*, 29(1), 4-11.
- [10] Buvat, I., El Fakhri, G., Pélérini, M., Benali, H., Todd-Pokropek, A., & Di Paola, R. (1999). Importance respective des différentes corrections physiques en SPECT. *Revue de l'ACOMEN*, 5(5), 169.
- [11] <https://www.lirmm.fr>
- [12] Haut Conseil de la Santé Publique. (2017). Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. *Paris: HCSP*
- [13] Molin, P., & Rockwood, K. (2016). Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer—Perspective gériatrique. *Canadian Geriatrics Journal*, 19(2), 74.
- [14] Dubois, B. (2009). Quelques réflexions sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie et société*, 32(1), 143-162.
- [15] Kucharczak, F. (2019). *Quantification en tomographie par émission de positons au moyen d'un algorithme itératif par intervalles. Contributions au diagnostic des démences neurodégénératives* (Doctoral dissertation, Université Montpellier).
- [16] Buvat, I. (2002). A non-parametric bootstrap approach for analysing the statistical properties of SPECT and PET images. *Physics in Medicine & Biology*, 47(10), 1761.
- [17] Buvat, I., & Riddell, C. (2002). A bootstrap approach for analyzing the statistical properties of SPECT and PET images. *2001 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (Cat. No. 01CH37310)*, 3, 1419-1423.
- [18] Efron, B. (1992). Bootstrap methods: another look at the jackknife. In *Breakthroughs in statistics* (pp. 569-593). Springer, New York, NY.
- [19] Jan, S., Santin, G., Strul, D., Staelens, S., Assie, K., Autret, D., ... & Brasse, D. (2004). GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in Medicine & Biology*, 49(19), 4543.
- [20] Bitar, Z. E. (s. d.). Optimisation et validation d'un algorithme de reconstruction 3D en tomographie d'émission monophotonique à l'aide de la plateforme de simulation GATE. 210.