

La Tomographie par Emission de Positrons

Introduction :

1. Définition :

1.1.Pratique de la tomographie par émission de positons (TEP)

1.2.Déroulement de l'examen :

1.3.Risques éventuels de la tomographie par émission de positons (TEP)

2. Le principe physique

3. Les observations

3.1.Le cancer

3.2.La maladie d'Alzheimer

3.3.La schizophrénie

4. Les limites

5. Le PET scan, une technique encore plus performante

5.1. Pet Scan : une supériorité prouvée en cancérologie

5.2. Le PET scan en pratique

5.3. Principe du PetScan

6. Production du 18FDG

7. Images normales

8. Principe de formation d'image

9. Prétraitement :

10. Segmentation :

10.1. Approches région

10.1.1. Méthodes de seuillage

10.1.2. Méthodes de croissance de région

10.2. Approches contour

10.2.1. Méthodes dérivatives

10.2.2. Méthodes des contours déformables

10.3. Approches reconnaissance de formes

10.3.1. Approches probabilistes

10.3.2. Approches floues

10.3.3. Approches prenant en compte des informations contextuelles

10.3.3.1. Champs de Markov

10.3.3.2. Fonctions de croyance

10.3.4. Ligne de partage des eaux

Introduction :

La Tomographie par Emission de Positons est un examen d'imagerie médicale par scintigraphie. Elle permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe. La **TEP** repose sur l'introduction d'une substance radioactive dans l'organisme pour obtenir des images reflétant le niveau d'activité des tissus.

1. Définition :

La TEP présente un défaut majeur : elle ne permet pas de situer géographiquement avec précision les cellules observées. C'est pourquoi, pour plus d'exactitude, il faut la combiner avec une autre forme d'imagerie qui permet de localiser ces cellules : le scanner.

La tomographie par émission de positons, mieux connue sous son acronyme de TEP voire de PET Scan (en anglais), est une technique qui relève de la scintigraphie. C'est un examen à visée diagnostique, reposant sur la détection de positons produits par une substance radioactive administrée au patient par voie intraveineuse. La TEP fournit une image précise de l'activité cellulaire à l'intérieur du tissu observé. Dans tous les cas, elle est réalisée en milieu hospitalier.

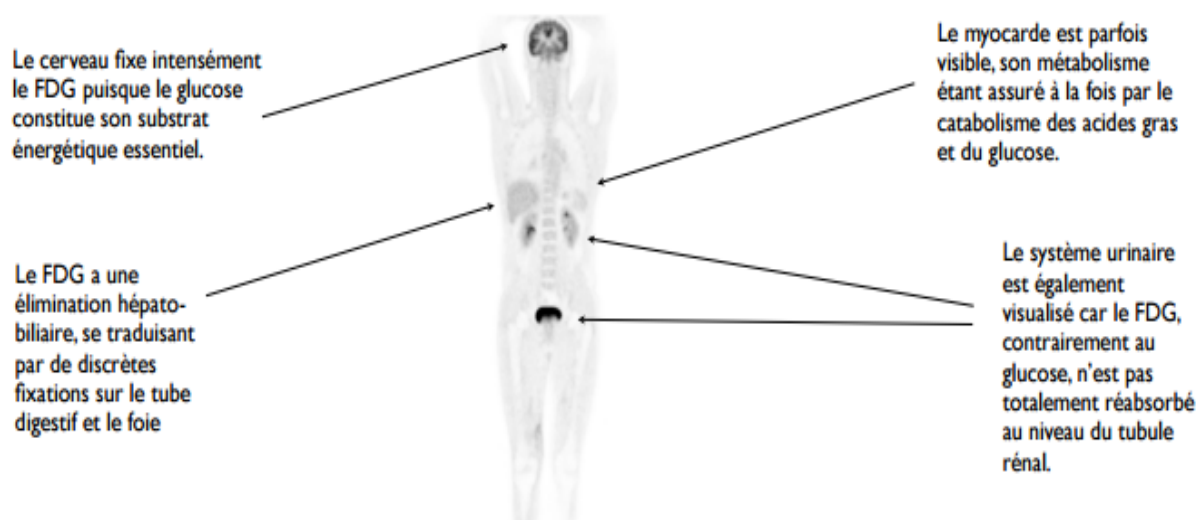
1.1.Pratique de la tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP a des indications diverses. En cancérologie, elle permet le diagnostic de certaines tumeurs malignes. Elle peut aussi être utilisée pour évaluer l'efficacité des protocoles thérapeutiques. En cardiologie cet examen permet d'analyser le flux sanguin, soit dans les artères coronaires, soit dans les cavités cardiaques elles-mêmes. En neurologie, il évalue les fonctions cérébrales et l'intégrité du cerveau. La TEP enfin, peut détecter certaines anomalies inaccessibles aux autres techniques d'imagerie.

1.2.Déroulement de l'examen

Avant le début de l'examen, un produit appelé fluorodésoxyglucose (FDG) est synthétisé à partir de fluor 18, une molécule radioactive. Comme ce dernier a une demi-vie relativement courte (110 minutes), la TEP nécessite la mise en place d'une logistique précise. Le patient, à jeun depuis la veille, doit observer une période de repos d'environ 45 minutes avant l'examen. Ensuite, le FDG lui est injecté par voie intraveineuse. Le produit est alors métabolisé par les tissus les plus actifs, comme les muscles. C'est pourquoi le patient doit rester une heure au calme, généralement dans la pénombre. Il est ensuite allongé dans une machine ressemblant à un scanner à rayons X, avec un large anneau. Différents détecteurs placés à l'intérieur de l'appareil enregistrent les rayonnements émis par l'organe étudié, restituant des images sur un écran. Des couleurs ou des niveaux de luminosité variés permettent d'identifier des défauts de fonctionnement d'un tissu ou d'un organe. Par exemple, un tissu cancéreux utilise davantage de glucose qu'un tissu normal. Son image sera donc plus lumineuse.

EXEMPLE DE BIODISTRIBUTION NORMALE DU 18FDG



1.3.Risques éventuels de la tomographie par émission de positons (TEP)

La quantité de substance radioactive administrée est extrêmement faible, de façon à ne pas affecter le fonctionnement normal de l'organisme. En général, quand le patient sort du service, il peut reprendre normalement ses activités quotidiennes et ne présente aucun risque pour ses proches. Néanmoins, il doit boire beaucoup d'eau pour éliminer la substance radioactive. Cet examen est déconseillé aux femmes enceintes. La présence de la substance radioactive pourrait entraîner un risque – même minime - d'exposition aux rayonnements pour le fœtus. En cas d'allaitement, la patiente devra interrompre celui-ci pendant 24 heures après l'examen. Pendant cette période, le lait doit être tiré et jeté.

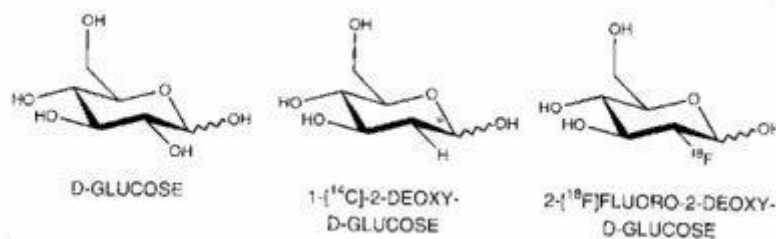


La TEP fournit une image précise de l'activité cellulaire à l'intérieur du tissu observé. © Centre René Gauducheau

2. Le principe physique

Le principe de la TEP est de coupler une molécule naturellement présente dans l'organisme, le glucose (C₆-H₁₂-O₆) à un produit de contraste, le plus courant est le fluor 18 (aussi nommé FDG).

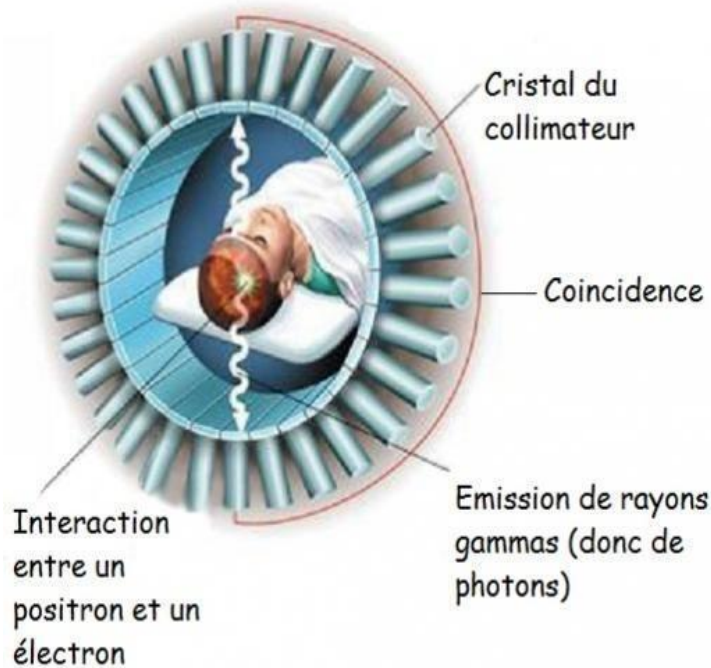
Le fluor 18 est un isotope du fluor, son noyau atomique est composé de 18 protons et 18 neutrons. Lorsqu'il s'intègre dans une molécule de glucose, il remplace un groupement hydroxyde (-OH) pour former du 2-[(18F)]-fluor-2-déoxy-D-glucose, plus couramment appelé 18F-FDG.



Le glucose est ingéré par les cellules, il leur apporte de l'énergie pour se développer, se diviser... Ainsi les cellules assimilent en même temps sans s'en rendre compte le fluor 18. Une fois dans celles-ci le fluor n'est pas consommé par la cellule, il s'accumule puis se désintègre de façon spontanée. Cela s'appelle une désintégration radioactive β^+ , au cours de laquelle un positron est créé (d'où Emission de Positrons).

L'interaction de ces positrons avec les électrons présents crée des rayons gammas (radioactifs). Dans les rayons gammas qui sont des ondes électromagnétiques comparables à des faisceaux lumineux, se trouve une particule appelée photon. Lors d'une seule interaction deux rayons gammas sont produits en directions opposées. Les photons émis à 180° l'un de l'autre sont détectés par les cristaux du collimateur de la caméra gammas. L'endroit où a eu lieu l'interaction se trouve sur la ligne rejoignant ces deux cristaux, l'ordinateur de la TEP le calcule et obtient ainsi le lieu précis où s'est déroulé l'absorption du fluor 18.

Une caméra gamma est constituée de trois couches. La plus proche du patient est appelée le collimateur, celle au centre le scintillateur et celle extérieure le photomultiplicateur. Les photons gammas sont filtrés par le collimateur puis traversent le scintillateur pour enfin être détectés par les photomultiplicateurs. Tous les faisceaux lumineux mis bout-à-bout permettent d'obtenir une image sur l'ordinateur d'observation de la TEP. En effet, des "caméras gammas" tournent autour du patient allongé et permettent d'obtenir des images qui nécessitent un traitement informatique. Les observations sont enregistrées et l'on obtient des images couleurs, en trois dimensions. Ainsi, les images obtenues par l'ordinateur vont permettre de connaître la consommation des organes observés par cet appareil en glucose.

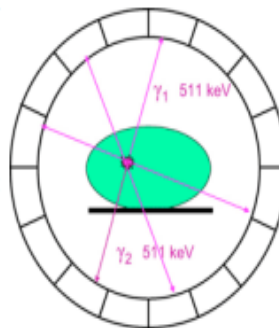


Détection des photons par le collimateur

tpc-pet-scan

PRINCIPES DE DETECTION DE LA TEP

Le Fluor 18, isotope du fluor couplé au FDG, est un émetteur de positons (β^+), dont la demi-vie est de 110 minutes. Ce positon est à l'origine, après une réaction d'annihilation du β^+ , de l'émission simultanée de deux photons gammas de 511 keV à 180° l'un de l'autre. La caméra TEP est formée de plusieurs couronnes de détecteurs, composés de cristaux scintillateurs et permettant d'enregistrer la



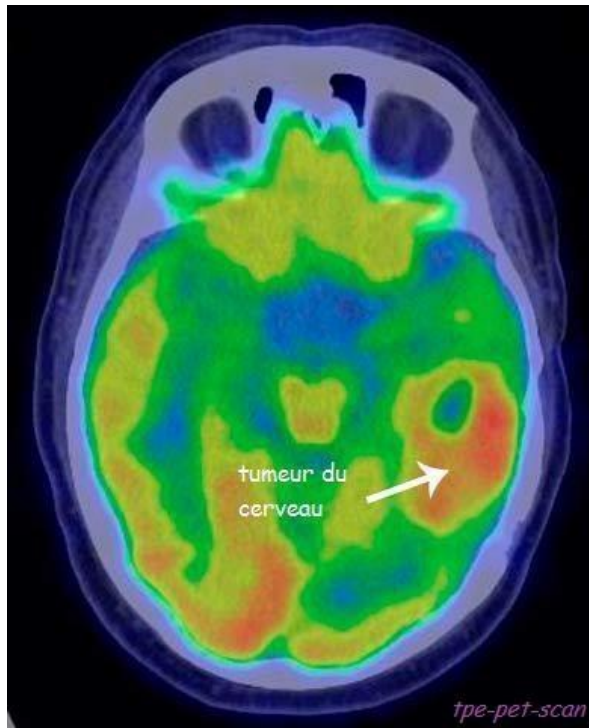
distribution du radio-isotope dans le corps humain sur 360° , en recueillant ces photons gammas émis en coïncidence. Il en résulte une cartographie de la fixation du ^{18}F FDG sur l'ensemble du corps, permettant d'explorer tous les organes (poumons, ganglions, VADS, foie, tube digestif, os...).

3. Les observations

La première utilisation de la TEP est le dépistage des maladies.

3.1. Le cancer

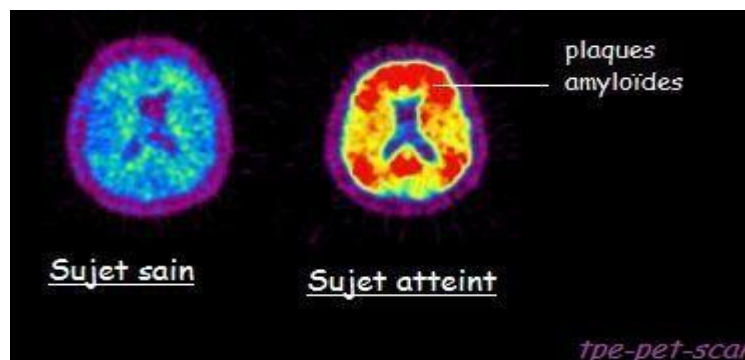
Les cellules tumorales ont pour particularité de se multiplier très vite, ce qui nécessite beaucoup d'énergie. Elles absorbent donc beaucoup plus de glucose que les cellules saines, et elles absorbent également en même temps le traceur présent sur le glucose : le fluor 18. L'émission de rayons gammas est alors plus importante chez les cellules cancéreuses. Elles sont trahies par leur appétit et donc facilement repérables. La TEP permet de localiser aussi bien une tumeur que des métastases.



La tumeur ci-dessus est un glioblastome multiforme aussi appelé astrocytome de grade 4. C'est une tumeur primitive du cerveau, elle est également la plus fréquente et la plus agressive.

3.2. La maladie d'Alzheimer

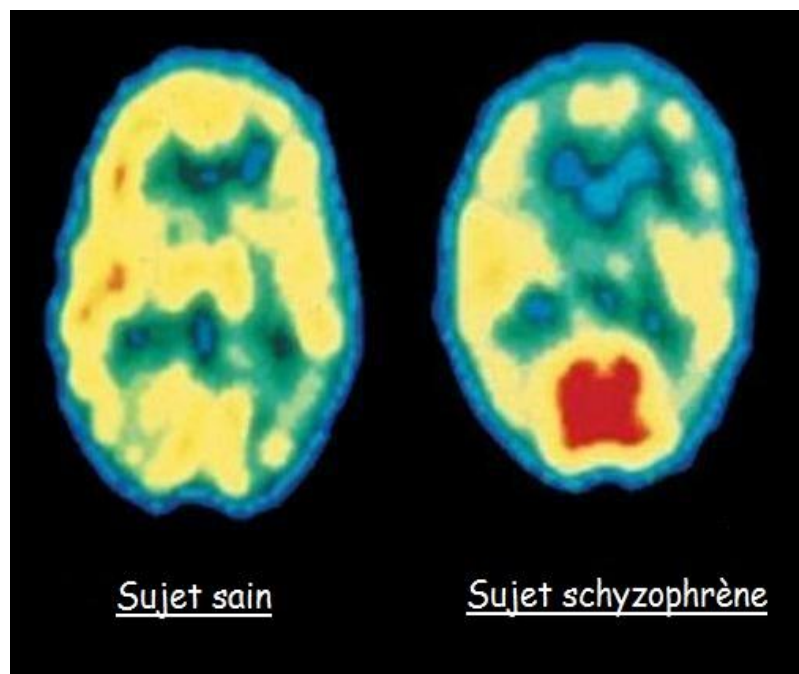
Des essais cliniques sont en cours aux Etats-Unis, avec un traceur qui n'est pas le fluor 18 mais le AV-45. Celui-ci permet de rendre visible les plaques amyloïdes, l'une des deux lésions associée à la maladie d'Alzheimer. Cependant aucun traceur n'a été identifié pour identifier la seconde lésion : la dégénérescence neurofibrillaire. Une question se pose alors, faudra-t-il proposer un examen permettant le dépistage de cette maladie alors qu'à ce jour aucun traitement n'a été mis au point ?



3.3. La schizophrénie

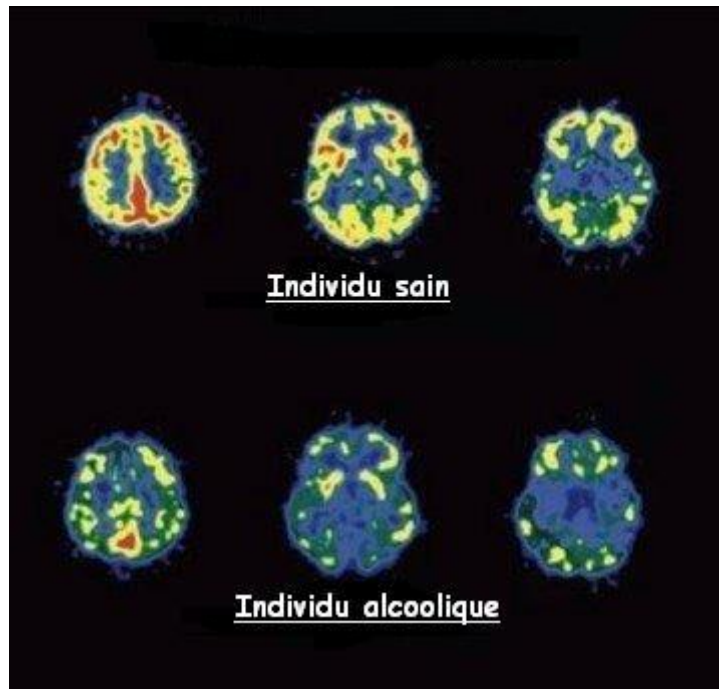
La schizophrénie est un trouble cérébral et une pathologie psychiatrique généralement chronique. Elle survient lors de l'adolescence ou lors du passage à l'âge adulte. Les principaux symptômes de cette maladie sont des hallucinations, des idées délirantes, un comportement désorganisé, une absence d'émotions, des comportements insensés, des problèmes de concentration, des discours abrégés ou dénués de sens. Contrairement à ce que la majorité des personnes pense, cette maladie n'est pas un dédoublement de la personnalité.

Il est important de dépister cette maladie précocement. La TEP est ainsi un moyen utile pour le dépistage et le traitement de cette maladie puisque l'étude de la distribution cérébrale de l'injection du marqueur radioactif permet de repérer les neurotransmetteurs.



La TEP est aussi utilisée pour observer le métabolisme du cerveau et déterminer quelles parties du cerveau sont en fonctionnement selon les différentes activités d'une personne.

Elle permet par exemple de voir les ravages de certaines substances sur le cerveau, comme l'alcool. La photo ci-dessous montre la différence entre le cerveau d'un individu sain et d'un individu alcoolique. Le métabolisme du cerveau est fortement modifié, en effet l'activité du cerveau est très réduite, il est beaucoup moins «performant ». Cette photo a été prise par des médecins en médecine nucléaire dont le but était de montrer l'impact des drogues sur notre organisme.



4. Les limites

Comme tous les appareils d'examens médicaux, il y a un risque d'artéfact avec la TEP. Un artéfact est une altération du résultat d'un examen d'imagerie, une dégradation de l'image. Le radiologue doit reconnaître l'artéfact afin de ne pas interpréter à tort une image susceptible de traduire une véritable lésion.

5. Le PET scan, une technique encore plus performante

Le **PET scan** est un autre système d'imagerie plus récent, non plus basé sur les rayons X, mais sur l'**émission de positons**. De très haute valeur informative, il permet des études fonctionnelles.

Malheureusement, cette technique très intéressante, notamment dans la recherche de métastases cancéreuses, reste limitée à des centres de recherche et à quelques hôpitaux en raison de sa complexité et de son coût.

Pourtant, la validation tant scientifique qu'économique de cet appareil est aujourd'hui bien argumentée. Bien plus performant que tous les autres examens pour la détection des **tumeurs**, le **PET scan** ne remplace cependant pas les autres examens (**scanner** classique, IRM, dosages de marqueurs...), mais apporte des informations différentes et donc complémentaires.

- **PET SCAN CONTRE SCANNER**



5.1. Pet Scan : une supériorité prouvée en cancérologie

La supériorité du **PET scan** comparée au **scanner** traditionnel a notamment été démontrée dans le cadre du **diagnostic des tumeurs** du pancréas chez 57 patients suspectés d'être atteints d'une tumeur cystique pancréatique. Tous ont subi un **scanner** classique, un **PET scan** et un dosage de marqueurs. Le **PET scan** a détecté une **tumeur** chez 16 d'entre eux, contre 12 avec le **scanner** et, parmi les 39 tumeurs bénignes, une seule a été diagnostiquée comme maligne avec le **PET scan** contre 5 avec le **scanner** conventionnel. Le **PET scan** est donc d'un pronostic bien plus performant.

Le **PET scan** est aussi très utile pour suivre l'**évolution d'une tumeur** et évaluer la réponse aux traitements.

5.2. Le PET scan en pratique

L'appareil ressemble à un **scanner** : un collimateur en forme de cylindre dans lequel le patient coulisse allongé sur un lit. Au préalable, un traceur ou produit de contraste est injecté par voie intraveineuse.

C'est la distribution de ce traceur dans l'organisme qui sera détectée grâce à ce **scanner** particulier qu'est le **PET scan**. A l'issue de l'examen, le patient est radioactif, mais très faiblement et la radioactivité diminue rapidement puisque le traceur a une durée de vie très courte.

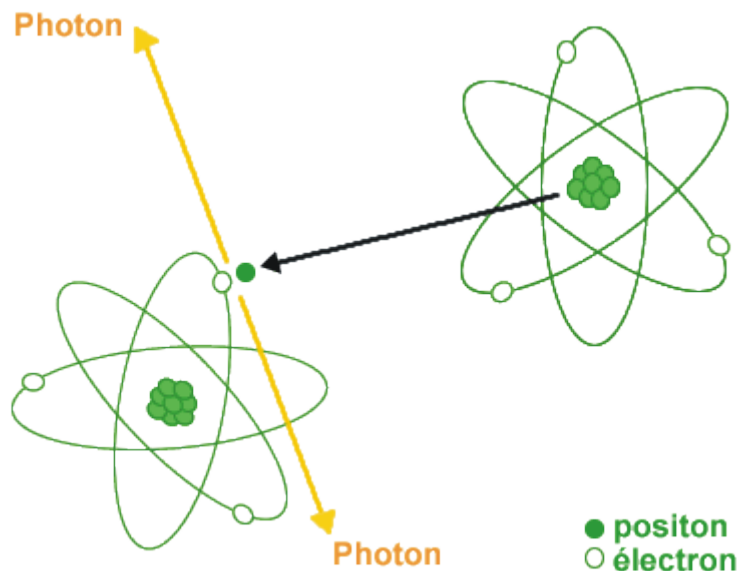
5.3. Principe du PetScan

Le petScan constitue une technique d'imagerie fonctionnelle qui s'intéresse plus au fonctionnement d'un organe qu'à sa structure. Tout comme la scintigraphie, le petScan repose sur l'injection d'un traceur, le plus souvent du 2-18Fluoro-Deoxy-Glucose ou 18FDG, dont la distribution dans l'organisme sera détectée grâce à un scanner particulier : le PETSCAN.

Les isotopes utilisés sont de demi-vie très brève (de quelques minutes à quelques heures). Lors de leur désintégration radioactive, ils émettent un positon (ou encore positron en anglais) qui est l'anti particule de l'électron. Ce positon après un parcours très bref dans la matière (1 à

3 millimètres) rencontre sa particule sœur l'électron. De cette rencontre matière-antimatière, résulte une réaction d'annihilation, qui donne naissance à deux photons. Ces deux photons sont émis en direction diamétralement opposée (180°), dont l'énergie est de 511 kV.

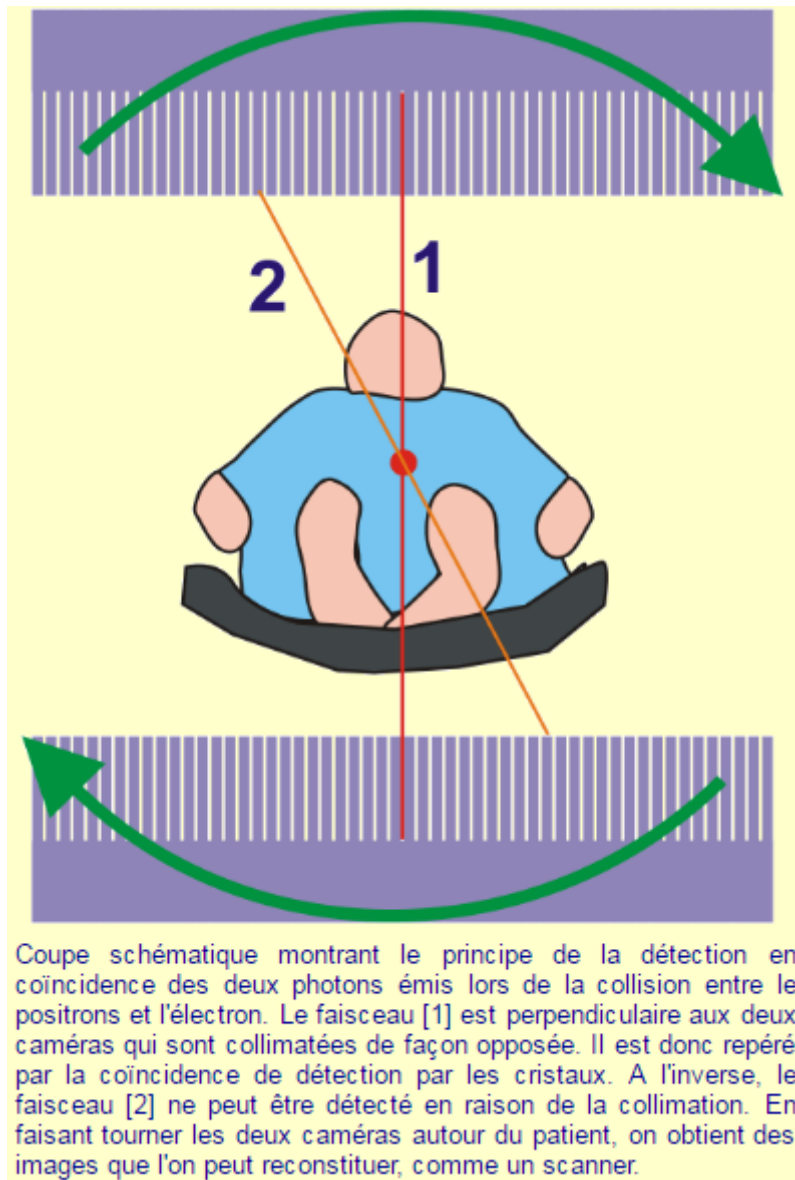
Le schéma suivant, emprunté au site petscanonline.com explique, pour le fluor 18, la fabrication des deux photons opposés.



L'atome de Fluor 18 émet un positon qui entre en collision avec un électron, se désintègre et produit deux photons en direction opposée.

Le PETSCAN détecte les deux photons émis lors de son annihilation. Le principe du PetScan repose sur la détection simultanée (détection en coïncidence) de ces DEUX photons. Les détecteurs du PetScan sont disposés en couronne, réalisant un véritable "anneau de détecteurs" autour du patient.

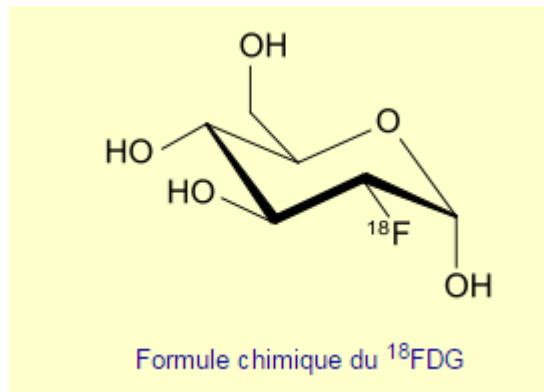
Les photons émis à 180° l'un de l'autre seront donc détectés par des cristaux opposés et l'endroit précis de l'annihilation se trouve sur une ligne rejoignant ces cristaux. Grâce à l'enregistrement de ces "lignes" dans différentes directions, le système informatique du PetScan calcule où s'est produite l'annihilation, et donc l'absorption du fluor 18.



Selon la molécule qui est marquée par le radio-élément, le traceur va se distribuer dans des organes spécifiques et étudier le métabolisme du traceur.

Les principaux radio-éléments utilisés sont le ^{11}C , le ^{15}O , le ^{13}N et le ^{18}F . Les trois premiers radio-éléments peuvent être insérés à la place du carbone, de l'oxygène ou de l'azote, composants naturels des protéines et autres substances organiques habituelles.

Le ^{18}F peut remplacer les groupements $-\text{OH}$ du deoxyglucose pour donner le FDG ou fluoro-deoxyglucose. Même si le métabolisme est légèrement différent du sucre naturel, il reflète, dans la plupart des cas le métabolisme du glucose. Les cellules cancéreuses ont une consommation accrue de glucose. Une fois capté, le ^{18}F -FDG est fixé au niveau de la cellule parce qu'il est transformé par des hexokinases, et ne peut être métabolisé plus avant comme le glucose. Le FDG reste ainsi captif de la cellule. (cf. H. Gauthier).



L'intensité de la fixation au niveau des tumeurs est multifactorielle, liée à la prolifération, la viabilité cellulaire, le degré d'hypoxie et la vascularisation tumorale.

Elle peut être mesurée par l'intensité de captage du produit ou SUV : rapport de l'activité au niveau de la lésion tumorale sur l'activité totale injectée au patient, ajustée au poids ou à sa surface corporelle.

La scintigraphie est couplée à un scanner (PET/CT ou Pet-Scan) permettant de bien localiser les images d'hyperfixation métabolique (cf. travaux de Patton et al)



Photographie d'une caméra à positron moderne, contenant à la fois le scanner et les cristaux à scintillation utilisés pour détecter les photons émis par le positron.

6. Production du ^{18}F FDG

La solution injectable de ^{18}F FDG est un radiopharmaceutique dont la période de deux heures nécessite une production proche de son lieu d'utilisation.

Les noyaux émetteurs de positons sont déficitaires en neutrons ou excédentaires en protons. Ils sont obtenus en bombardant des noyaux voisins du fluor (oxygène néon) avec des particules légères accélérées (proton, deuton, hélium).

Cette réaction a lieu dans un cyclotron (appareil accélérateur de particules). La cible est constituée d'eau enrichie en oxygène 18, qui est isotope stable mais rare (de l'ordre de 0.1%). On obtient, après bombardement de cette cible, du ^{18}F qui est séparé de l'eau par distillation sur une résine échangeuse d'ions. On dispose alors de peu de temps pour fixer ce fluore au glucose.

Diverses techniques peuvent être utilisées. Elles sont de plus en plus automatisées. Des contrôles de qualité sévères vérifient la pureté radionuclidique et la pureté radiochimique. Il en est de même de sa qualité pharmaceutique (pour permettre l'injection intra-veineuse à l'homme).

Du fait de la demi-vie du ^{18}F , le FDG préparé doit être utilisé rapidement. D'où la limitation observée par la localisation des services cliniques le plus près possible des cyclotrons, avec souvent la nécessité de deux préparations quotidiennes.

7. Images normales

L'interprétation d'un PetScan repose sur l'intensité de la fixation du traceur par l'organisme, et notamment avec le FDG le métabolisme glucidique. Le sucre est un substrat énergétique universel.

Certaines structures normales sont habituellement visibles :

- Le cerveau ,
- Le myocarde,
- Les muscles striés du squelette (d'où la nécessité du repos du patient avant l'examen et l'importance de la 'décontraction' du malade pendant l'examen, nécessitant parfois l'administration d'un léger sédatif),
- Les reins, les uretères et la vessie

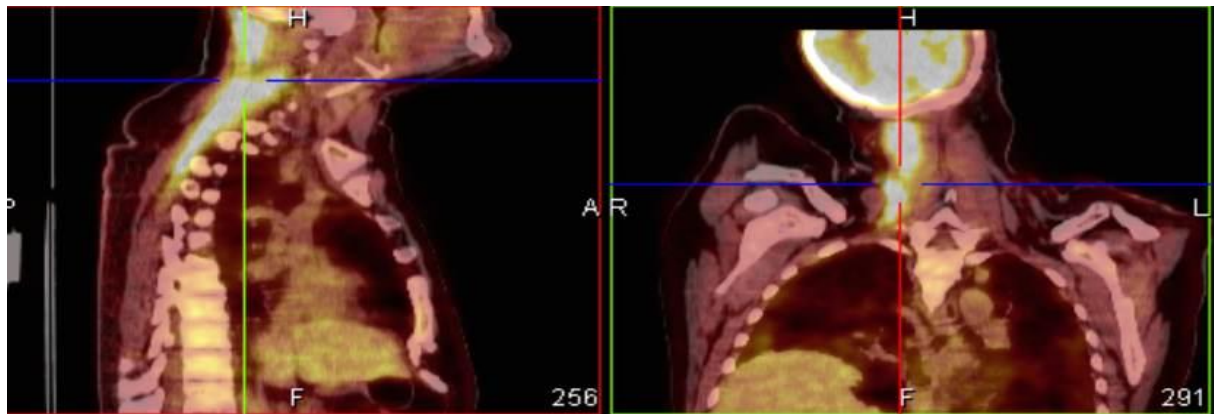


Image de contracture musculaire chez un patient traité pour une adénopathie métastatique sus-claviculaire droite d'un cancer du testicule. Le patient a pris cette habitude de pencher la tête sur la droite et en avant. Il est très contracturé en permanence. Une rééducation a été nécessaire pour corriger cette attitude vicieuse. Remarquer la prise de contraste le long des muscles spinaux.

De manière moins intense sont également visibles :

- le foie, la rate
- la moelle osseuse, notamment après chimiothérapie et utilisation de facteurs de croissance (régénération)
- la thyroïde, la langue, le larynx,
- le tube digestif, le point d'injection du traceur, la vessie..



8. Principe de formation d'image

La réalisation d'une TEP nécessite l'injection intraveineuse d'un « traceur » faiblement radioactif, émetteur de positons. Actuellement le traceur le plus utilisé est le [^{18}F]-fluorodésoxyglucose (^{18}FDG), mais de nombreuses molécules différentes sont déjà disponibles. Le ^{18}FDG est un analogue du glucose, porteur d'un atome radioactif (Fluor 18: « marqueur »), qui va se fixer sur les tissus qui présentent un hypermétabolisme glucidique (hyperfixation), comme les tissus cancéreux. Plus l'activité des cellules est importante, plus leur consommation de glucose augmente et plus la captation du ^{18}FDG est importante, et cela d'autant plus que, contrairement au glucose qui poursuit son métabolisme, le ^{18}FDG rencontre une véritable « impasse métabolique ». Une caméra TEP, spécialement conçue, est alors capable de détecter indirectement les positons émis par les noyaux de Fluor 18 qui marque les molécules piégées. En effet, un positon émis se combine rapidement avec un électron pour produire deux photons qui partent à 180 degrés l'un de l'autre. C'est cette caractéristique géométrique qui est mise à profit dans une caméra TEP pour la détection et qui explique la grande sensibilité de la technique.

L'intérêt de coupler une caméra TEP et un scanner à rayons X réside dans le fait que ce dernier permet d'apporter de nombreuses corrections à l'imagerie TEP, en « recalculant » les images, notamment en optimisant la correction d'atténuation. Cette multimodalité a pour conséquences une amélioration de la résolution spatiale (et au final une fusion des images des deux techniques est fournie) et aussi une possible quantification du nombre de molécules de ^{18}FDG à l'origine du signal, et par là une quantification du métabolisme glucidique du tissu examiné (**Figure 2**).

- Le ^{18}FDG est un analogue du glucose utilisé en TEP, qui va se fixer sur les tissus qui présentent un hypermétabolisme glucidique.
- L'intérêt de coupler la TEP et le scanner à rayons X est d'apporter de nombreuses corrections à l'imagerie TEP, ce qui améliore sa résolution spatiale et permet aussi de quantifier le nombre de molécules de ^{18}FDG à l'origine du signal et donc le métabolisme glucidique du tissu examiné.

► Figure 2

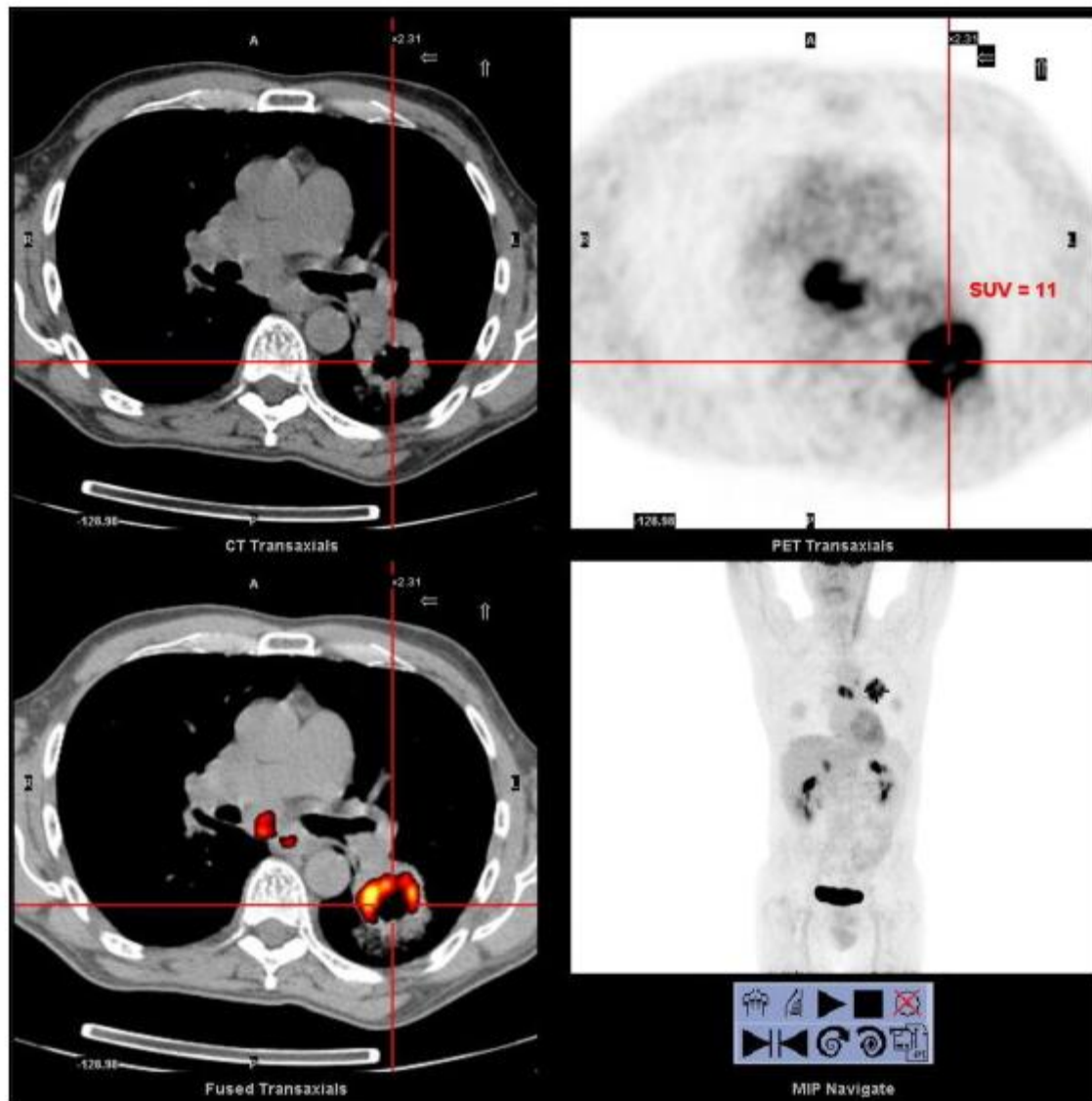


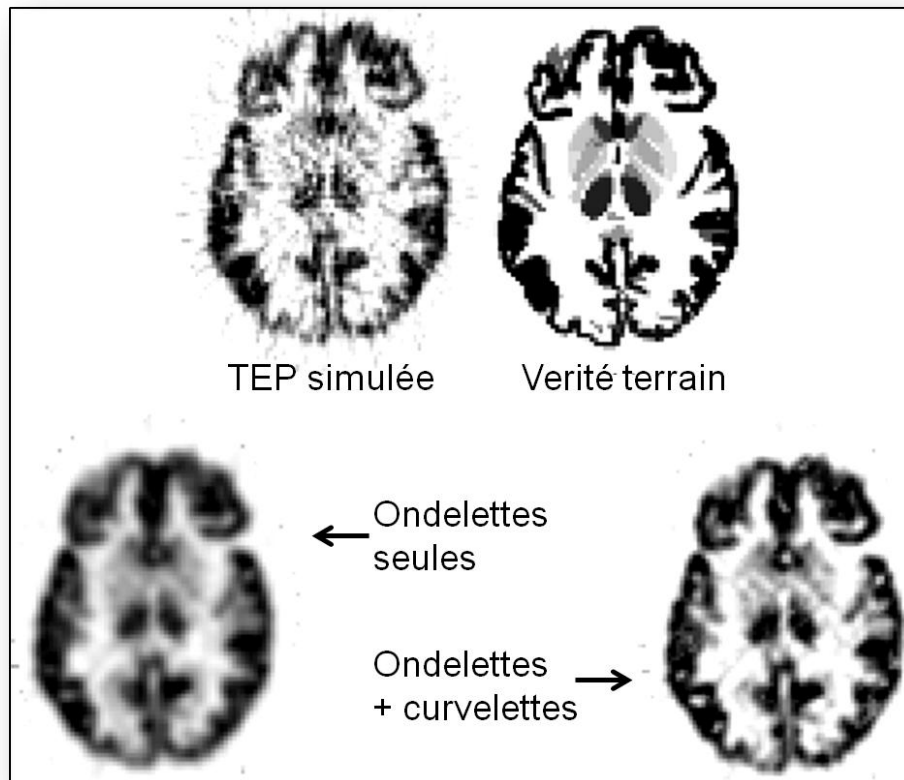
Figure 2 :

Lésion hypermétabolique excavée du lobe supérieur gauche (adénocarcinome), avec deux ganglions hypermétaboliques sous-carénaux. Haut-gauche: coupe thoracique axiale TDM; haut-droit: coupe axiale tomographie par émission de positons (TEP); bas-gauche: fusion des deux coupes précédentes (TDM en noir et blanc, TEP en couleur avec seuillage); bas-droit: projection « MIP » de l'ensemble de l'acquisition (face antérieure). On visualise sur cette dernière la tumeur, les ganglions médiastinaux suspects (loges 7 et aussi 4G) et une probable localisation secondaire hépatique (au-dessus du pôle supérieur du rein droit). De façon non péjorative, on visualise aussi une fixation des mamelons, le muscle sternocléidomastoïdien gauche, ainsi que l'élimination urinaire du traceur (reins et vessie).

9. Prétraitement :

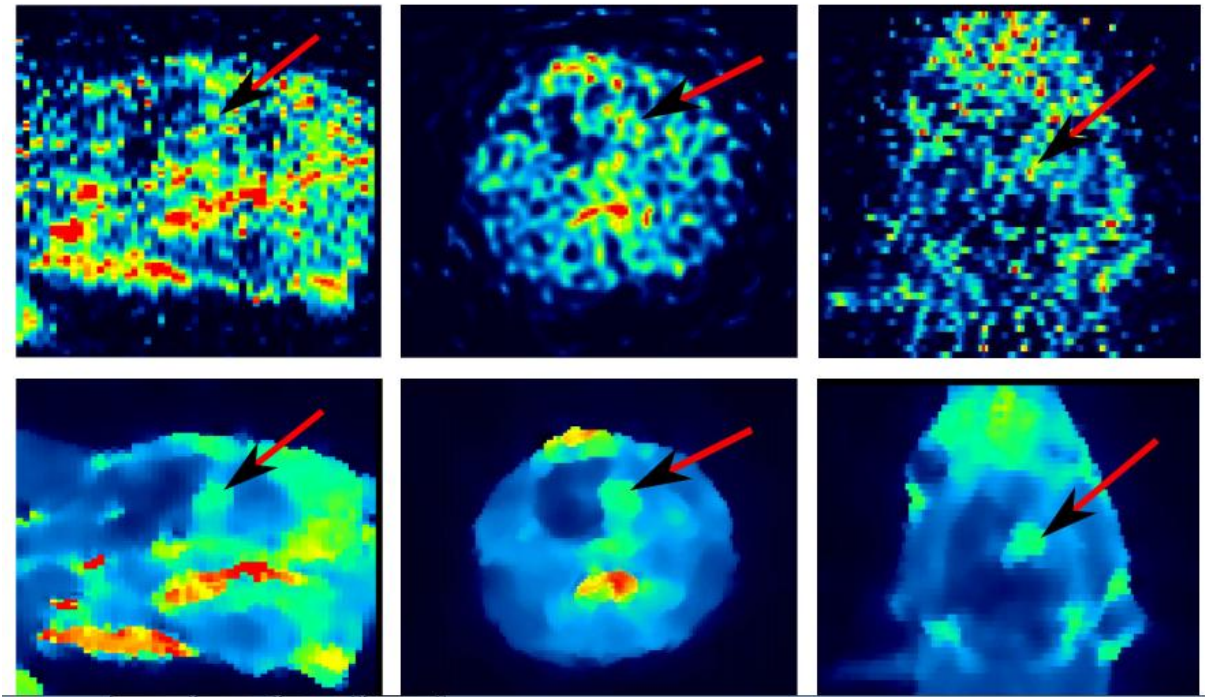
- Filtrage du bruit

Ce travail consiste à implémenter des méthodes de traitement d'images fondées sur l'utilisation de transformations spatio-fréquentielles, notamment les ondelettes, les curvelets ou les contourlets, afin de définir des filtres optimisés pour réduire le bruit dans les images d'émission (TEP, TEMP) tout en limitant au maximum l'impact qualitatif et quantitatif sur les images, c'est-à-dire préserver au mieux l'information originale dans les images, notamment la résolution spatiale et les contrastes entre les tissus.



- A. Le Pogam, et al, Denoising of PET images by combining wavelets and curvelets for improved preservation of resolution and quantitation, Medical Image Analysis 2013; in press

Filtrage couplé diffusion/choc



10. Segmentation :

10.1. Approches région

Les approches de type région visent à créer une partition de l'image en un ensemble de régions homogènes au sens d'un ou de plusieurs critères de similitude. On cherche à regrouper les voxels analogues. Nous présenterons les deux méthodes les plus utilisées en imagerie TEP, celles basées sur le seuillage et sur la croissance de région.

10.1.1. Méthodes de seuillage

- **Principe**

Les méthodes de segmentation par seuillage visent à discriminer les voxels en fonction de leur intensité. Le but est de définir de façon manuelle ou automatique une valeur particulière d'intensité (seuil) permettant la séparation des modes par l'analyse de l'histogramme. Elles sont relativement rapides et simples à mettre en oeuvre et supposent, de manière implicite, que l'intensité des structures est suffisamment discriminante pour permettre leur bonne séparation, c'est-à-dire que l'on est en présence de modes bien séparés sur l'histogramme.

- **Application en imagerie TEP au 18F-FDG**

En imagerie TEP au 18F-FDG, la séparation des modes entre les tissus sains et pathologiques est généralement difficile à obtenir. Cela est illustré sur la Fig. 1a correspondant à des données TEP au 18F-FDG chez une patiente présentant une hyperfixation gynécologique avec un maximum de SUV de 8,6.

L'histogramme correspondant au volume cubique entourant l'hyperfixation est également représenté (Fig. 1b). Se pose alors la question de la définition du S_{Opt} à appliquer pour avoir une segmentation correcte de la lésion.

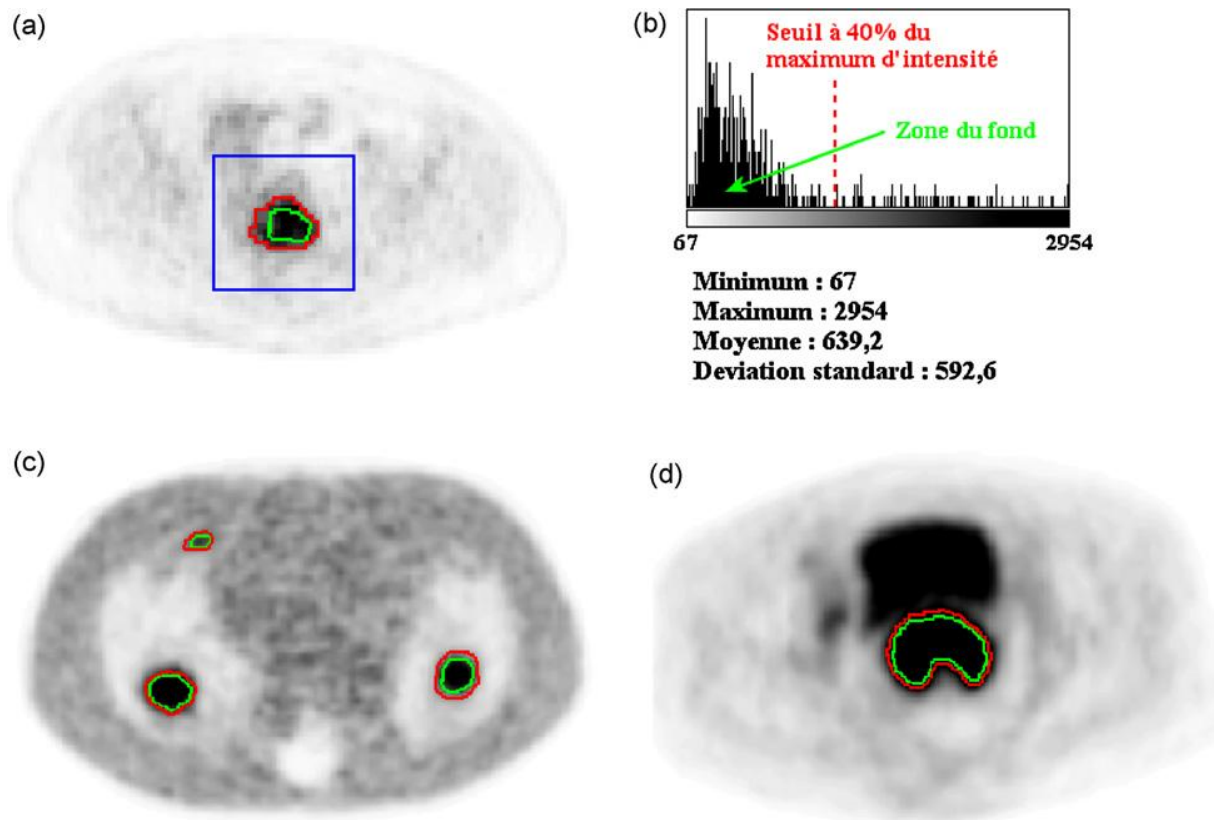


Fig. 1. Image TEP au ^{18}F -FDG avec une hyperfixation gynécologique. a : délimitations tumorales correspondant à un isocontour de 40 % du maximum d'intensité (en rouge) et à un isocontour défini de manière automatique (en vert [5,24]); b : histogramme correspondant au volume cubique bleu entourant l'hyperfixation et position du seuil à 40 %; c : Image TEP au ^{18}F -FDG d'un objet-test anthropomorphe disposant de sphères remplies, délimitations tumorales correspondant à un contour défini manuellement (en rouge) et à un isocontour défini de manière automatique (en vert); d : Même illustration (délimitation manuelle en rouge et automatique en vert) à partir d'images cliniques.

10.1.2. Méthodes de croissance de région

- **Principe**

Les algorithmes de croissance de région partent d'un voxel initial appelé germe, choisi au sein de la région à segmenter et cherchent à le faire grossir peu à peu par l'agrégation progressive des voxels selon un critère. Les voxels voisins du germe sont successivement examinés et s'ils vérifient le critère d'agrégation alors ils sont inclus à la région et deviennent de nouveaux germes. Dans le cas contraire, ils sont rejetés. Ce processus itératif se répète jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de voxels répondant au critère d'agrégation.

Les algorithmes proposés diffèrent en fonction de la méthode de définition du germe initial (nombre et taille du germe, initialisation manuelle ou automatique) et du critère d'agrégation (directions parcourues, valeurs discriminantes. . .). Ces dernières sont souvent issues d'un critère local basé sur l'homogénéité de l'intensité des voxels. Il est généralement exprimé sous la forme d'un intervalle d'intensité dans lequel doit se trouver le voxel étudié. Comme pour le seuillage, ces méthodes sont rapides et efficaces lorsque les modes sont bien séparés sur l'histogramme. Elles ont pour avantage de permettre la prise en compte des informations contenues dans les voxels voisins, également appelées informations contextuelles, par le mécanisme de croissance et offrent aussi la possibilité d'introduire des informations de plus haut niveau, telles que la taille de la région. Cependant, la segmentation dépend de l'intervalle de seuils ainsi que de la position initiale du germe, ce qui la rend sensible au bruit.

- **Application en imagerie TEP au 18F-FDG**

L'utilisation des méthodes de croissance de région est peu rapportée dans la littérature. Elles ont été utilisées à visée de segmentation des hyperfixations en imagerie TEP ou en complément d'autres approches, telles que le seuillage .

Les travaux de Krohn et al ont permis d'obtenir, sur un fantôme elliptique de Jaszczak¹, une erreur moyenne sur la mesure des volumes de 3,5 % pour des sphères de volumes supérieures à 5 mL avec des rapports de contraste supérieurs ou égaux à 5. Appliquée sur les images fonctionnelles de patients présentant un CBNPC, l'estimation des volumes lésionnels TEP par la méthodologie proposée a montré une haute corrélation ($r = 0,98$) avec ceux obtenus en TDM pour des lésions présentant une fixation homogène du 18F-FDG. Dans l'étude de Guan et al. , un algorithme de croissance de région récursif a été utilisé pour déterminer de façon automatique le centre des hyperfixations. Plus récemment, les travaux complémentaires de cette même équipe ont proposé d'utiliser l'approche de croissance de région à visée de segmentation. Les germes sont initialisés suivant leurs travaux de 2006, tandis que le critère d'agrégation correspond à l'inclusion de tous les voxels compris entre 100 et 40 % du maximum d'intensité, ce qui est en accord avec une valeur de SFixe généralement proposée dans la littérature. Enfin, l'étude de Green et al. propose d'utiliser une croissance de région tridimensionnelle pour la segmentation des hyperfixations, avec un germe initial, ainsi que le critère d'agrégation défini visuellement par l'utilisateur.

10.2. Approches contour

Contrairement aux approches région, qui cherchent à former des zones homogènes dans l'image, les approches contour travaillent sur les discontinuités afin de déterminer les bords des structures. Dans cette partie, nous présenterons plus particulièrement les méthodes dérivatives, ainsi que celles basées sur les modèles déformables.

10.2.1. Méthodes dérivatives

- **Principe**

Les méthodes dérivatives reposent sur l'utilisation d'une dérivée première ou seconde pour détecter de manière simple les ruptures dans l'image. En effet, la dérivée première permet d'observer un maximum (gradient) lors de fortes variations, alors qu'avec la dérivée seconde on obtient une valeur nulle.

Dans le cas de données discrètes, telles que les images (matrice de voxels), le calcul de la dérivée directement est inapproprié puisqu'elle nécessite une fonction continue en entrée. Par conséquent, la dérivée est calculée par l'intermédiaire de filtres ou opérateurs, tels que ceux de Roberts,

Sobel ou Prewitt pour le gradient et le Laplacien pour la dérivée seconde. Cependant, ces méthodes sont très sensibles aux variations locales et donc au bruit présent dans les images. Afin de limiter ce problème, des méthodes plus performantes et sophistiquées ont été proposées dont l'une des plus connues est celle de Canny–Deriche . Cette approche permet d'optimiser la définition du contour en trouvant un compromis entre des critères de bonne détection, de bonne localisation et d'unicité de la réponse à un contour unique. Cela permet d'adapter la méthode à la technique d'imagerie, à la qualité des images (niveau de bruit, contraste. . .) et au but recherché. Bien que rapides et ne nécessitant pas d'apport d'information a priori, l'efficacité de ces méthodes dérivatives repose sur l'existence d'un fort gradient d'intensité (c'est-à-dire contraste) entre les structures recherchées, ce qui est rarement le cas en imagerie médicale et principalement en TEP. De plus, elles sont trop sensibles au bruit et aux hétérogénéités de la fixation tumorale pour obtenir des contours fermés. Il est alors nécessaire d'appliquer des opérations de morphologie mathématiques complémentaires.

- **Application en imagerie TEP au 18F-FDG**

Parmi les travaux de segmentation des hyperfixations en TEP utilisant les méthodes dérivatives, nous pouvons citer ceux de Shen et al. et de Drever et al. . Dans Shen et al., un algorithme de segmentation basé sur une approche de type gradient a été développé et comparé, sur des données.....

10.2.2. Méthodes des contours déformables

- **Principe**

Afin de pallier la difficulté d'obtenir des contours fermés avec les méthodes dérivatives, des approches fondées sur les modèles déformables, appelés contours dynamiques ou Snakes et visant à fournir des contours fermés d'emblée, ont été proposées. Le principe de base est de choisir un contour fermé initial, et de le faire évoluer de sa position initiale vers une position d'équilibre par la minimisation itérative d'une fonction.

L'inconvénient principal de ces méthodes est qu'elles restent relativement sensibles à leur initialisation pouvant provoquer des chutes dans des minima. De plus, leur convergence vers la forme finale peut être relativement lente.

- **Application en imagerie TEP au 18F-FDG**

Les modèles déformables qui s'avèrent relativement efficaces en imagerie TDM en s'adaptant à des structures complexes, telles que celles anatomiques grâce à l'enrichissement de contraintes de déformation, semblent en revanche moins adaptés à la nature des images TEP. Cependant, peu d'études permettent de connaître avec précision les performances de cette approche en imagerie TEP.

10.3. Approches reconnaissance de formes

Les méthodes de segmentation présentées précédemment analysent les données d'un point de vue strictement image puisque les éléments recherchés sont des régions ou des contours. Un autre point de vue est de s'intéresser aux voxels pris individuellement et de chercher à déterminer à quelle région ils appartiennent. De manière plus formelle, il s'agit du problème de classification d'individus (voxels) parmi un ensemble de classes (ROI). Chaque ROI est définie par un ensemble de caractéristiques ou vecteur forme. Le but est ensuite pour chaque voxel de l'image d'étudier ses caractéristiques propres et de reconnaître à quel vecteur il appartient, le plus vraisemblablement en fonction de son niveau de ressemblance . À la fin de cette classification, chaque voxel se voit attribuer une étiquette correspondant à sa ROI d'appartenance. Le processus de reconnaissance de formes peut se décomposer selon trois axes complémentaires :

- _ définition de paramètres caractéristiques du voxel. En règle générale, on s'intéresse uniquement à son intensité
- _ définition des paramètres caractéristiques des ROI. Dans la plupart des cas, il s'agit de la valeur moyenne et de la variance des intensités des voxels des ROI ;
- _ construction de règles de décision permettant de définir pour chaque voxel son appartenance ou non à l'une ou l'autre des ROI suivant trois mécanismes : l'affectation, le rejet et la non décision. C'est la phase d'étiquetage des voxels. Cette étape se base le plus souvent sur un fondement théorique, parmi lesquels on retrouve la théorie des probabilités et la théorie des sous-ensembles flous.

Le principe des méthodes de reconnaissance de formes énoncé ainsi ne prend pas en compte une information essentielle dans le cadre de la segmentation de l'image. En effet, les voxels d'une ROI ne sont pas répartis de manière aléatoire dans l'image mais, bien au contraire, ils sont connexes. Certaines méthodes permettent de prendre en compte cette information contextuelle. Nous présenterons plus en détail les approches probabilistes et floues, ainsi que celles prenant en compte des informations contextuelles, puis nous terminerons par les méthodes fondées sur la morphologie mathématique.

- **Définition des valeurs caractéristiques des ROI**

Pour la définition des valeurs caractéristiques des différentes ROI de l'image, on distingue deux méthodes :

- _ les supervisées pour lesquelles les caractéristiques des classes sont définies grâce à la connaissance a priori des structures à segmenter, ou par l'intervention d'un opérateur, qui peut par exemple présegmenter les ROI, ne serait-ce que manuellement et calculer la moyenne et la variance des intensités des voxels dans ce volume ;
- _ les non-supervisées qui tendent à faire d'elles-mêmes, de façon automatique cet apprentissage suivant l'un des deux grands types d'algorithmes de classification existants : les paramétriques et les non paramétriques.

Les méthodes non supervisées paramétriques nécessitent de faire des hypothèses sur la distribution des classes dans l'image (c'est-à-dire les lois de probabilités), alors que les non paramétriques n'en font pas ou peu. Les méthodes de segmentation fondées sur des approches statistiques paramétriques sont nombreuses car elles permettent d'obtenir, à partir d'hypothèses a priori sur les distributions de classes, une estimation de leur densité.

Cependant, ces modèles restent particulièrement vulnérables au bruit et sensibles au chevauchement des modes dans l'histogramme. Afin de pallier ces problèmes, mais aussi pour régulariser les résultats obtenus, l'utilisation d'algorithmes non paramétriques est préconisée. Avec les méthodes non supervisées, il est souvent difficile de faire la distinction entre la phase de définition des paramètres caractéristiques des ROI et la phase d'étiquetage des voxels. Elles sont généralement imbriquées et interdépendantes.

10.3.1. Approches probabilistes

• Principe

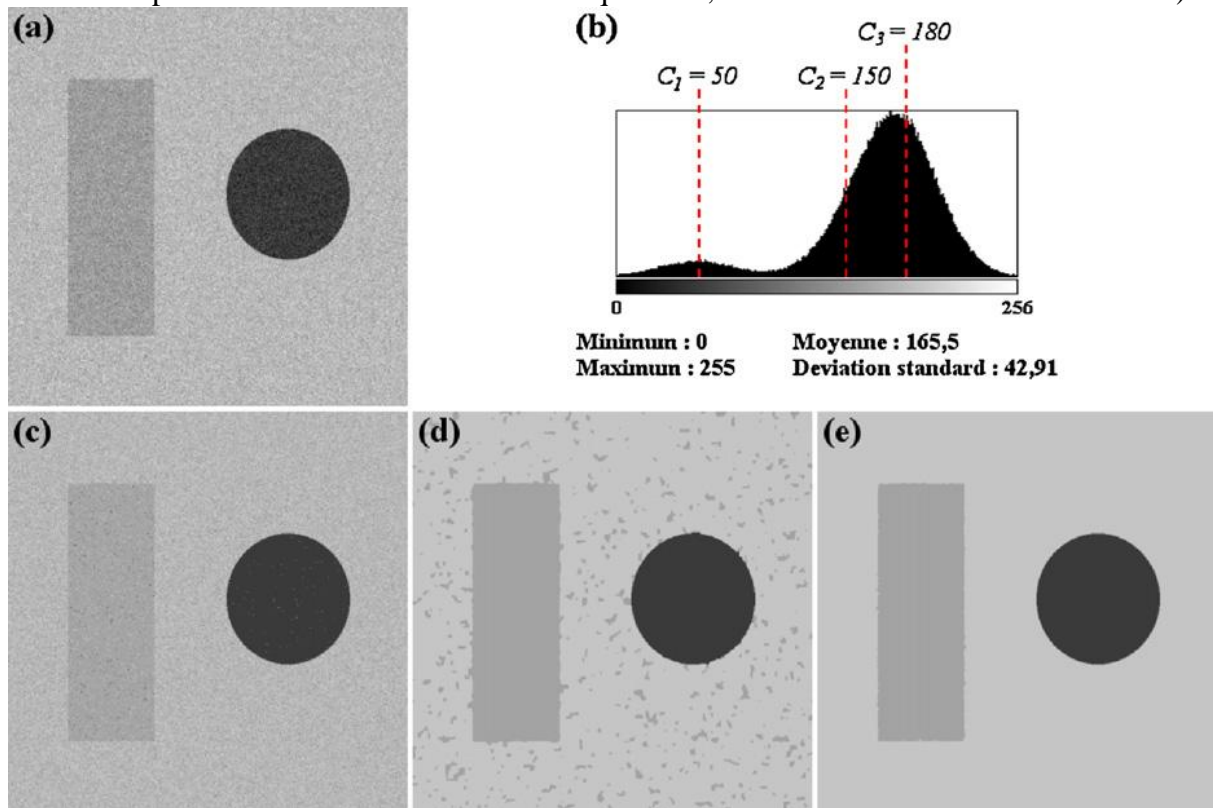
Les approches probabilistes cherchent à modéliser les informations sous la forme d'une mesure de confiance(probabilité). Le principe est de déterminer à partir des intensités des voxels dans l'image (observations Y) et les caractéristiques des ROI, la meilleure configuration d'étiquettes, c'est-à-dire segmentation (observations X) parmi l'ensemble des configurations possibles. Il s'agit alors d'estimer, lors de la prise de décision, la segmentation optimale en maximisant la probabilité a posteriori $P(X/Y)$, appelée maximum a posteriori (MAP), que la configuration X soit idéale sachant Y . La difficulté principale de ces approches est l'estimation de densités de probabilité a posteriori à partir des observations et celle de la prise de décision connaissant ces densités. Ce problème est résolu par l'estimation de la probabilité a priori de chaque classe et des probabilités conditionnelles aux observations.

Dans les approches probabilistes paramétriques, une hypothèse classique est celle du modèle de mélange. On suppose que les intensités de chaque ROI suivent une distribution particulière, le plus souvent gaussienne. La distribution de probabilités associée aux intensités dans l'image est alors considérée comme étant un mélange de densité de probabilités. Parmi les différentes méthodes présentées dans la littérature pour définir les caractéristiques des classes, nous pouvons citer l'algorithme d'expectation maximization (EM).

Les approches non paramétriques sont particulièrement bien adaptées lorsque les distributions recherchées des intensités ne correspondent pas à des densités classiques ou paramétrables. Parmi celles-ci, l'algorithme supervisé des K -plus proches voisins (K-PPV) et le non supervisé des K -moyens (K-Means) sont souvent appliqués pour le traitement des images notamment en classification. Pour ce dernier, le principe consiste, à partir d'un nombre K de ROI défini par l'utilisateur, d'estimer automatiquement les K moyennes et variances associées à l'ensemble des données.

Une illustration de ce type de méthodes de segmentation est donnée (Fig. 3) sur une image test de 512×512 pixels et 256 niveaux de gris. Cette image correspond à un cercle et un rectangle dont les intensités sont les suivantes : cercle : 50 – rectangle : 150 – fond : 180, bruit gaussien de moyenne nulle et de variance 25 (Fig. 3a). L'histogramme correspondant est donné Fig. 3b. Il montre le chevauchement des deux modes correspondant aux pixels du fond

et du rectangle, tandis que la classe correspondant au cercle demeure bien séparée. La Fig. 3c représente la segmentation obtenue avec une approche probabiliste non supervisée et non paramétrique (K-Moyens à trois classes). La durée du traitement a été très rapide (trois secondes – processeur Intel Pentium 4 de fréquence 2,66 GHz avec 1 Go de mémoire vive).



10.3.2. Approches floues

- **Principe**

Afin d'apporter plus de souplesse aux approches probabilistes, la théorie des sous-ensembles flous proposée par Zadeh en 1965 permet la représentation mathématique d'informations imprécises. Cette méthode a pour but de permettre une gradation dans l'appartenance d'un élément à une classe.

En d'autres termes, elle permet de définir le voxel comme appartenant plus ou moins fortement à une ROI, par l'intermédiaire d'un degré d'appartenance compris entre 0 et 1. Plus l'appartenance est forte, plus le degré est proche de 1, et réciproquement. Particulièrement bien adaptée au traitement d'image, cette théorie a d'abord été utilisée à des fins de classification, en particulier avec l'algorithme Fuzzy-C-Means (FCM). Utilisées dans ce cadre, ces approches permettent d'obtenir, de façon simple, une partition de l'espace des caractéristiques.

Ces méthodes permettent également d'intégrer des informations supplémentaires dans le processus de segmentation, tel que l'effet de volume partiel (EVP) en IRM.

Cependant, ces méthodes de classification ne tiennent généralement pas compte de contraintes contextuelles les rendant de facto très sensibles au bruit et aux hétérogénéités de fixation tissulaire.

- **Application en imagerie TEP au 18F-FDG**

L'utilisation de la logique floue dans le processus de segmentation des hyperfixations en imagerie TEP a été proposée par Esnault et al. Trois classes de voxels sont définies : la première classe correspond aux voxels pour lesquels on est sûr qu'ils appartiennent à la tumeur (degré d'appartenance = 1) ; la deuxième classe correspond aux voxels pour lesquels

on est sûr qu'ils n'appartiennent pas à la tumeur (degré d'appartenance = 1) ; la troisième classe correspond à une zone intermédiaire gérée par logique floue.

10.3.3. Approches prenant en compte des informations contextuelles

- **Principe général**

Les approches probabilistes et floues sont particulièrement sensibles au bruit et donc au chevauchement des modes sur l'histogramme. De plus, elles ne prennent pas en compte le fait que les voxels d'une même ROI ont une relation de connexité entre eux. Ainsi, on voit toute l'importance que peut apporter l'intégration de cette information de voisinage dans le processus de segmentation afin d'améliorer sa robustesse vis-à-vis du bruit et du chevauchement des modes. Deux théories mathématiques permettent d'y parvenir : les champs de Markov et les fonctions de croyance.

10.3.3.1. Champs de Markov

- **Principe. La théorie des champs de Markov (Markov Random Field : MRF) :**

Il est un outil mathématique qui a été développé pour modéliser le mouvement brownien en mécanique quantique. Dans ce cadre, elle postule que la position future d'une particule au temps $t + 1$ peut être définie à partir de sa position au temps t , sans connaissance de ses positions précédentes. Transposée dans le cadre de la segmentation d'image, cette théorie offre un cadre mathématique permettant de définir l'appartenance d'un voxel à une ROI en s'appuyant sur celle des voxels voisins. Cette méthode repose sur un processus itératif d'optimisation de la solution trouvée durant lequel la moyenne et la variance associées aux différentes classes sont affinées à chaque itération. Différents algorithmes ont été proposés pour réaliser l'optimisation de ce processus de régularisation dont les plus couramment employés sont ceux du recuit simulé (Simulated Annealing [SA]) et des Modes Conditionnels Itérés (Iterated Conditional Modes [ICM]).

Cette théorie permet dans la plupart des cas d'améliorer significativement les résultats de la segmentation et autorise également, de façon similaire aux approches floues, la prise en compte d'informations supplémentaires dans la modélisation, telles que l'effet de volume partiel. Les inconvénients majeurs des modèles Markoviens sont le nombre important d'états par lesquels le modèle doit passer, ainsi que l'approche par algorithme itératif se traduisant par des temps de calcul relativement longs. La Fig. 3d représente la segmentation de notre image test réalisée grâce aux champs de Markov avec un algorithme de régularisation SA après 10 itérations, pour une durée de traitement relativement long (huit minutes).

10.3.3.2. Fonctions de croyance

La théorie des fonctions de croyance, plus connue historiquement sous le nom de théorie de Dempster-Shafer ou théorie de l'évidence, est née des travaux de Dempster, formalisée par la suite par Shafer. Elle englobe la théorie des sous-ensembles flous et des probabilités et permet de gérer avec une grande souplesse des données de nature imparfaite (c'est-à-dire incertaines, imprécises et incomplètes) par le biais de masses de croyance qui modélisent la croyance que l'on possède en la survenue d'un événement. La segmentation de l'image test par les fonctions de croyance est donnée Fig. 3e pour une durée de traitement d'une minute et 30 secondes.

10.3.4. Ligne de partage des eaux

- **Principe**

En morphologie mathématique, l'algorithme de la ligne de partage des eaux (LPE ou watershed) est une méthode de segmentation visant à décomposer une image en régions homogènes. L'idée de base est de considérer les intensités d'une image comme un relief topographique, dont on simule l'inondation. Il s'agit alors de construire la LPE du dit relief comme étant la crête formant la limite entre deux bassins versants, ces derniers correspondant aux régions de la partition. Une des difficultés dans la mise en oeuvre de cette analogie intuitive est qu'elle laisse beaucoup de liberté quant à sa formalisation.

Les algorithmes permettant de construire la LPE peuvent être regroupés en trois catégories. Premièrement, ceux par inondation (ou immersion) simulent une montée progressive du niveau d'eau à partir de chacun des minima régionaux du relief, ou seulement dans certains minima choisis comme marqueurs de ROI. Ensuite, les méthodes par ruissellement suivent, à partir de chaque voxel de l'image, la ligne de plus grande pente jusqu'à atteindre un minimum. Finalement, les algorithmes topologiques proposent une déformation progressive du relief, préservant certaines caractéristiques topologiques, jusqu'à ce qu'il soit réduit à une structure fine correspondant à la ligne de partage des eaux. En pratique, les algorithmes de LPE sont rarement appliqués directement à l'image originale. On commence classiquement par une étape de filtrage (généralement un lissage) afin de supprimer tous les minima non significatifs correspondant au bruit. Ensuite, intervient l'étape essentielle qui consiste au calcul d'un gradient ou, plus généralement, au calcul d'une image indiquant les zones de transition qu'on cherche à détecter. On peut pour cela utiliser le module du gradient euclidien, un gradient morphologique, un gradient couleur ou toute autre méthode adaptée. Le calcul de la LPE n'est alors que la dernière étape de la procédure de segmentation. Il est à noter que la LPE n'est pas liée à des structures locales et, contrairement à une segmentation par simple méthode dérivative, elle conduit à des contours fins et fermés.

- **Application en imagerie TEP au 18F-FDG**

L'application de la LPE pour la segmentation des hyperfixations TEP a été étudiée par plusieurs auteurs. Dans la méthode proposée par Tylski et al. , un algorithme 3D interactif de type inondation a été implémenté et optimisé. Son initialisation est contrôlée par la définition manuelle de marqueurs indiquant les sources de l'inondation. Les performances de la méthode proposée ont été évaluées du point de vue de la restitution des volumes ainsi que de la concordance des formes et positions des structures segmentées avec comme valeurs de références celles obtenues sur l'imagerie TDM avec le même algorithme. Une comparaison a été réalisée avec une méthode de seuillage avec un seuil ajusté afin d'obtenir le vrai volume. Les erreurs de mesure de volume atteignaient 18,5 % et la concordance a été jugée satisfaisante. Ces résultats étaient non significativement différents par rapport à ceux obtenus par la méthode de seuillage. Comme pour l'approche contour avec un filtre de Sobel, l'étude comparative de Drever et al. n'a pas été en faveur d'une segmentation basée sur la LPE. Geets et al ont également proposé une méthodologie s'appuyant sur cette approche et pour laquelle plusieurs traitements successifs ont été mis en oeuvre. Ainsi, l'algorithme de LPE est précédé d'une étape préalable de débruitage des images, suivie d'une classification hiérarchique afin d'améliorer les performances de la segmentation. Les résultats sur fantômes montrent une sous-estimation du volume des sphères de l'ordre de 10–20 %, représentant une faible variation de leur rayon (0,5–1,1 mm).

Référence :

- Interview de Sylvia Neuenschwander, présidente de la Société française de radiologie, 25 janvier 2011
- Sciences et Vie : Numéro 252 (hors série) ---> « *Voir l'invisible* »
- Sciences et Vie : Numéro 1117 - → « *Voir le mal avant le mal* »
- « *Le Petit Larousse Illustré 2004* »
- « *Le Robert Micro* »

- « *Le Vidal* »
- Auteur : Pr J.F. HERON Université de Caen : Docteur Bernard GERY (radiothérapeute du Centre François BACLESSE), Docteur Yves DENOUX (anatomopathologiste du Centre François BACLESSE), Docteur Jean-Claude GALLARD (radiologue du Centre François BACLESSE)
- Mis à jour par Isabelle Eustache le 16/02/2012
Créé initialement par Isabelle Eustache le 16/12/2001
- [4] de Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicale Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic – Principes et techniques d'imagerie 2002. [35-310-A-10].
- * Fu KS, Mui JK. A survey on image segmentation. Pattern Recognit 1981;13:3–16.
- * Pham DL, Xu C, Prince JL. Current methods in medical image segmentation. Annu Rev Biomed Eng 2000;2:315–37.
- * Sahoo PK, Soltani S, Wong AKC, Chen YC. A survey of thresholding techniques. Comput Vis Graph Image Process 1988;41:233–60.
- * Drever L, Roa W, McEwan A, Robinson D. Iterative threshold segmentation for PET target volume delineation. Med Phys 2007;34:1253–65.
- * Sonka M, Park W, Hoffman EA. Rule-based detection of intrathoracic airway trees. IEEE Trans Med Imaging 1996;15:314–26.
- * Green AJ, Francis RJ, Baig S, Begent RH. Semiautomatic volume of interest drawing for (18)F-FDG image analysis-method and preliminary results. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:393–406.
- * Krohn T, Kaiser HJ, Gagel B, Boy C, Schaefer WM, Buell U, et al. 3D volume and SUV analysis of oncological PET studies: a voxel-based image processing tool with NSCLC as example. Nuklearmedizin 2007;46:141–8.
- * Potesil V, Huang X, Zhou XS. Automated tumour delineation using joint PET/CT information. Prog Biomed Opt Imaging 2007;8(65142Y):1–8.
- * Guan H, Kubota T, Huang X, Zhou XS, Turk M. Automatic hot spot detection and segmentation in whole body FDG-PET images. In: International Conference on Image Processing. 2006. p. 85–8.
- * Roberts LG. Machine perception of 3-D solids. Optical and electro-optical information processing. MIT Press; 1965. p. 159–97.
- * Sobel I. Neighborhood coding of binary images for fast contour following and general binary array processing. Comput Graph Image Process 1978;8:127–35.
- * Prewitt JMS. Object enhancement and extraction. In: Lipkin BS, Rosenfeld A, editors. Picture processing and psychopictorics.. New York: Academic Press; 1970.
- * Alparslan E. Component-wise edge detection by laplacian operator masks. Signal Process 1980;2:179–83.
- * Canny J. A computational approach to edge detection. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell 1986;8:679–98.
- [34] Deriche R. Using Canny's criteria to derive a recursively implemented optimal edge detector. Int J Comput Vis 1987;1:167–87.
- * Shen G, Nelson D, Adler L. PET tumor segmentation: comparison of gradient-based algorithm to constant threshold algorithm. Med Phys 2007;34:2395.
- * Kass M, Witkin AP, Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. Int J Comput Vis 1988;1:321–31.

- * Khatchadourian S, Lebonvallet S, Herbin M, Liehn JC, Ruan S. Automated tumor segmentation from PET images using level sets. 6th IFAC Symposium on Modelling and Control in biomedical systems. Reims, France; 2006.
- * Duda RO, Hart PE. Pattern classification and scene analysis. New-York: John Wiley & Sons Inc; 1973.
- * Schürmann J. Pattern classification: A unified view of statistical and neural approaches. New-York: John Wiley & Sons Inc; 1996.
- * Dempster A. Upper and lower probabilities induced by a multivalued mapping. *Ann Math Stat* 1967;38:325–39.
- * Cover TM, Hart PE. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Trans Inf Theory* 1967;13:21–7.
- * Fix E, Hodges JL. Discriminatory analysis, nonparametric discrimination: consistency properties. Technical Report 4. Randolph Field, Texas: US Air Force School of Aviation Medicine; 1951.
- * MacQueen JB. Some methods of classification and analysis of multivariate observations. In: *Proceedings of 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. University of California Press; 1967. p. 281–97.
- * Zadeh LA. Fuzzy sets. *Inf Control* 1965;8:338–53.
- * Bouchon-Meunier B. *La logique floue. Que sais-je ?*. Paris: Presse Universitaire de France; 2007.
- * Bezdek JC. Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms. New-York: Plenum Press; 1981.
- * Barra V, Boire JY. Automatic segmentation of subcortical brain structures in MR images using information fusion. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:549–58.
- * Esnault JM, Vermandel M, Morschhauser F, Steinling M, Huglo D. Use of PET volume determination by fuzzy logic in the follow up of lymphomas treated by radio-immunotherapy. *Med Nucl* 2007;31:656–64.
- * German S, German D. Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1984;6:721–41.
- * Smets P. The transferable belief model and random sets. *Int J Intell Syst* 1990;7:37–46.
- * Chellappa R, Jain A. Markov random fields: Theory and application. Boston: Academic Press; 1993.
- * Kirkpatrick S, Gelatt CD, Vecchi MP. Optimization by simulated annealing. *Science* 1983;220:671–80.
- * Besag JE. On the statistical analysis of dirty pictures. *J R Stat Soc Series B* 1986;48:259–302.
- * Shattuck DW, Sandor-Leahy SR, Schaper KA, Rottenberg DA, Leahy RM. Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *NeuroImage* 2001;13:856–76.
- * Chen JL, Gunn SR, Nixon MS, Gunn RN. Markov random field models for segmentation of PET images. In: *Computer science: Proceedings of the 17th International Conference on Information Processing in Medical Imaging*. London: Springer; 2001. p. 468–74.
- * Hatt M, Lamare F, Boussion N, Turzo A, Collet C, Salzenstein F, et al. Fuzzy hidden Markov chains segmentation for volume determination and quantitation in PET. *Phys Med Biol* 2007;52:3467–91.
- * Shafer G. *A mathematical theory of evidence*. Princeton: Princeton University Press; 1976.
- * Zhang P. Contribution des fonctions de croyance à la segmentation d'images tomodensitométriques thoraciques en radiothérapie conformationnelle. Thèse de l'Université de Rouen; 2006.

- * Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Gregoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1427–38.
- * Tylski P, Bonniaud G, Decenciere E, et al. 18F-FDG PET images segmentation using morphological watershed: a phantom study. In: *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. 2006. p. 2063–7.