

ÉCOLE DOCTORALE SST
«Santé, Sciences, Technologies»
Unités Inserm U930 et U650

THÈSE présentée par :
Adrien LE POGAM

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François - Rabelais**

Discipline/ Spécialité : Science de la Vie

**CORRECTION DES EFFETS DE
VOLUME PARTIEL EN TOMOGRAPHIE
D'EMISSION**

THÈSE dirigée par :

BAULIEU Jean-Louis

Professeur des universités, Praticien hospitalier,
Université François Rabelais de Tours

RAPPORTEURS :

GANTET Pierre

Maître de conférences des Universités, Praticien
hospitalier, HDR, Université de Toulouse III

HUGLO Damien

Maître de conférences des Universités, Praticien
hospitalier, HDR, Université de Lille II

JURY :

BAULIEU Jean-Louis

Professeur des universités Praticien hospitalier,
Université François Rabelais de Tours

BOUAKAZ Ayache

Directeur de recherche, INSERM U930, Tours

GANTET Pierre

Maître de conférences des Universités, Praticien
hospitalier, HDR, Université de Toulouse III

HUGLO Damien

Maître de conférences des Universités, Praticien
hospitalier, HDR, Université de Lille II

PATAT Frederic

Professeur des universités Praticien hospitalier,
Université François Rabelais de Tours

VISVIKIS Dimitris

Chargé de recherche INSERM U650, HDR, Brest

INVITES :

GAUSACHS Lluis

Directeur Scientifique, PHILIPS Systèmes Médicaux

PRUNIER-AESCH Caroline

Docteur en Médecine, HDR, Pôle Vinci, Tours

Résumé

Ce mémoire est consacré à la compensation des effets de flous dans une image, communément appelés effets de volume partiel (EVP), avec comme objectif d'application l'amélioration qualitative et quantitative des images en médecine nucléaire. Ces effets sont la conséquence de la faible résolution spatiale qui caractérise l'imagerie fonctionnelle par tomographie à émission mono-photonique (TEMP) ou tomographie à émission de positons (TEP) et peuvent être caractérisés par une perte de signal dans les tissus présentant une taille comparable à celle de la résolution spatiale du système d'imagerie, représentée par sa fonction de dispersion ponctuelle (FDP). Outre ce phénomène, les EVP peuvent également entraîner une contamination croisée des intensités entre structures adjacentes présentant des activités radioactives différentes. Cet effet peut conduire à une sur ou sous estimation des activités réellement présentes dans ces régions voisines. Différentes techniques existent actuellement pour atténuer voire corriger les EVP et peuvent être regroupées selon le fait qu'elles interviennent avant, durant ou après le processus de reconstruction des images et qu'elles nécessitent ou non la définition de régions d'intérêt provenant d'une imagerie anatomique de plus haute résolution (tomodensitométrie TDM ou imagerie par résonance magnétique IRM). L'approche post-reconstruction basée sur le voxel (ne nécessitant donc pas de définition de régions d'intérêt) a été ici privilégiée afin d'éviter la dépendance aux reconstructions propres à chaque constructeur, exploitée et améliorée afin de corriger au mieux des EVP. Deux axes distincts ont été étudiés. Le premier est basé sur une approche multi-résolution dans le domaine des ondelettes exploitant l'apport d'une image anatomique haute résolution associée à l'image fonctionnelle. Le deuxième axe concerne l'amélioration de processus de déconvolution itérative et ce par l'apport d'outils comme les ondelettes et leurs extensions que sont les curvelets apportant une dimension supplémentaire à l'analyse par la notion de direction. Ces différentes approches ont été mises en application et validées par des analyses sur images synthétiques, simulées et cliniques que ce soit dans le domaine de la neurologie ou dans celui de l'oncologie. Finalement, les caméras commerciales actuelles intégrant de plus en plus des corrections de résolution spatiale dans leurs algorithmes de reconstruction, nous avons choisi de comparer de telles approches en TEP et en TEMP avec une approche de déconvolution itérative proposée dans ce mémoire.

Mots-clés : traitement d'images, imagerie médicale, effets de volume partiel, transformées en ondelettes, transformées en curvelets, multi-résolution, multi-modalité, déconvolution, tomographie à émission de positons, tomographie à émission mono-photonique, neurologie, oncologie.

Résumé en anglais

Partial Volume Effects (PVE) designates the blur commonly found in nuclear medicine images and this PhD work is dedicated to their correction with the objectives of qualitative and quantitative improvement of such images. PVE arise from the limited spatial resolution of functional imaging with either Positron Emission Tomography (PET) or Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). They can be defined as a signal loss in tissues of size similar to the Full Width at Half Maximum (FWHM) of the PSF of the imaging device. In addition, PVE induce activity cross contamination between adjacent structures with different tracer uptakes. This can lead to under or over estimation of the real activity of such analyzed regions. Various methodologies currently exist to compensate or even correct for PVE and they may be classified depending on their place in the processing chain: either before, during or after the image reconstruction process, as well as their dependency on co-registered anatomical images with higher spatial resolution, for instance Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI). The voxel-based and post-reconstruction approach was chosen for this work to avoid regions of interest definition and dependency on proprietary reconstruction developed by each manufacturer, in order to improve the PVE correction. Two different contributions were carried out in this work: the first one is based on a multi-resolution methodology in the wavelet domain using the higher resolution details of a co-registered anatomical image associated to the functional dataset to correct. The second one is the improvement of iterative deconvolution based methodologies by using tools such as directional wavelets and curvelets extensions. These various developed approaches were applied and validated using synthetic, simulated and clinical images, for instance with neurology and oncology applications in mind. Finally, as currently available PET/CT scanners incorporate more and more spatial resolution corrections in their implemented reconstruction algorithms, we have compared such approaches in SPECT and PET to an iterative deconvolution methodology that was developed in this work.

Key words: image processing, medical imaging, partial volume effects, wavelet transform, curvelet transform, multi-resolution, multi-modality, deconvolution, positron emission tomography, single photon emission computed tomography, neurology, oncology.

Table des matières

Résumé.....	2
Résumé en anglais.....	3
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Introduction.....	18
Chapitre 1 Brève introduction à la médecine nucléaire et son application à l'oncologie et la neurologie.....	24
1.1 Historique des modalités d'imagerie TEMP et TEP.....	25
1.2 Tomographie par émission monophotonique (TEMP).....	27
1.2.1 Description de la tête de détection.....	27
1.2.2 Le collimateur.....	29
1.3 Tomographie par émission de positons (TEP).....	31
1.3.1 Principes physiques de l'annihilation.....	31
1.3.2 Description du dispositif de détection en coïncidence.....	31
1.4 Principales limitations de l'imagerie de tomographie d'émission et corrections apportées.....	34
1.4.1 Les facteurs physiologiques.....	34
1.4.2 Facteurs physiques.....	35
1.5 Evaluation des performances des caméras TEMP et TEP.....	40
1.5.1 La résolution en énergie.....	41
1.5.2 La résolution temporelle.....	41
1.5.3 Le taux de comptage.....	41
1.5.4 La sensibilité.....	42
1.5.5 La résolution spatiale.....	42
1.5.6 Performances des caméras TEMP et TEP actuelles.....	44
1.6 Les formats de données brutes et les différents modes d'acquisition.....	45
1.7 La reconstruction tomographique.....	46
1.8 Temps de vol.....	52
1.9 Mise en œuvre de la quantification.....	54
1.10 L'imagerie multi-modalités.....	55
1.11 TEMP et TEP en contexte clinique.....	56
1.11.1 Les radiotraceurs.....	57
Chapitre 2 Correction des EVP en tomographie d'émission : Etat de l'Art.....	63

2.1	Introduction aux EVP	64
2.2	Conséquences des EVP	65
2.3	Les paramètres affectant les EVP	66
2.3.1	La taille et la forme de la structure à analyser	66
2.3.2	Les tissus adjacents	67
2.3.3	La résolution spatiale des images reconstruites.....	67
2.3.4	L'échantillonnage des images	68
2.3.5	Les méthodes de mesure.....	68
2.4	Contexte clinique et corrections	69
2.5	Méthodes de corrections en pré-reconstruction.....	70
2.6	Méthodes de corrections incorporées à la reconstruction des images	72
2.6.1	Approches basées sur des RDI	72
2.6.2	Approches basées sur le voxel.....	72
2.7	Méthodes de corrections basées sur les images en post-reconstruction	76
2.7.1	Approches basées sur des RDI	76
2.7.2	Approches basées sur le voxel.....	81
2.8	Problèmes potentiels.....	92
2.8.1	Le recalage des images	93
2.8.2	La segmentation	93
2.8.3	Non homogénéité des tissus	94
2.8.4	Précision de la FDP	94
2.9	Résumé de la partie état de l'Art	94
Chapitre 3 Amélioration des approches de correction des EVP en post-reconstruction voxel à voxel .		96
3.1	Rappel sur l'analyse multi-résolutions des images par ondelettes	97
3.1.1	La transformation de Fourier.....	97
3.1.2	La transformation en ondelettes	98
3.2	La correction des EVP par analyse multi-résolution mutuelle 3D locale.....	107
3.3	La déconvolution avec régularisation dans le domaine des ondelettes et curvelets	109
3.3.1	Problème inverse, déconvolution et régularisation	109
3.3.2	Méthodes classiques de déconvolution	111
3.3.3	Etape de régularisation	117
3.4	Résumé de la partie méthodes proposées	140
Chapitre 4 Evaluation de l'approche MMA 3D locale et résultats cliniques		141

4.1	Optimisation de l'approche MMA 3D locale.....	142
4.2	Evaluation et étude comparative sur images synthétiques et simulées	147
4.2.1	Jeu de données.....	147
4.2.2	Résultats obtenus.....	150
4.3	Résultats cliniques.....	157
4.3.1	Jeu de données.....	157
4.3.2	Résultats obtenus.....	158
4.4	Résumé concernant l'approche MMA 3D locale	162
Chapitre 5 Evaluation des approches de régularisation pour la déconvolution itérative		163
5.1	Jeux de données et protocole d'évaluation.....	164
5.1.1	Images simulées	164
5.1.2	Images cliniques	166
5.2	Résultats pour le débruitage par Ondelettes/Curvelet	168
5.2.1	Images simulées	168
5.2.2	Images cliniques	178
5.3	Résumé de la partie amélioration des approches par déconvolution.....	181
Chapitre 6.....		182
Etude comparative entre approches post-reconstruction et approches incorporées à la reconstruction		182
6.1	Etude comparative en TEMP	183
6.1.1	Le logiciel Astonish TM comme algorithme de compensation des effets de résolution incorporé à la reconstruction	183
6.1.2	Correction des EVP par déconvolution régularisée en post-reconstruction	183
6.1.3	Analyse des images	184
6.1.4	Résultats	185
6.1.5	Conclusions	188
6.2	Etude comparative en TEP.....	189
6.2.1	Le système de reconstruction incorporant la FDP.....	189
6.2.2	Correction des EVP par déconvolution régularisée en post-reconstruction	189
6.2.3	Analyse des images	189
6.2.4	Résultats	190
6.2.5	Conclusions	197
Chapitre 7.....		198
Conclusions et Perspectives		198

7.1	Avantages & inconvénients de l'approche MMA 3D locale.....	199
7.2	Avantages & inconvénients de l'approche de déconvolution avec régularisation .	201
7.3	Conclusions relatives aux études sur la comparaison des méthodes de corrections des EVP	203
7.4	Perspectives	204
7.4.1	Approche locale de correction des EVP par matrice de contamination croisée .	204
7.4.2	Correction des EVP par MMA 3D locale sans apport anatomique.....	209
7.4.3	Utilisation des EVP pour l'amélioration de la détection et du diagnostic.....	209
7.4.4	Déconvolution avec FDP non stationnaire	210
Annexe A	215
A.1	Étude prospective sur 100 patients parkinsoniens de l'intérêt de la TEMP à l' ¹²³ I-IBZM avec et sans correction d'effets de volume partiel	216
A.1.1	Les noyaux gris et les voies dopaminergiques	217
A.1.2	La maladie de Parkinson et la TEMP à l' ¹²³ I-IBZM.....	218
A.1.3	Données de l'étude	223
A.1.4	Résultats de l'étude.....	230
A.1.5	Discussion de l'étude.....	234
A.2	Étude complémentaire sur l'impact de la correction d'effet de volume partiel sur la classification des patients en SPP et MP	238
A.2.1	Données de l'étude	238
A.2.2	Résultats de l'étude.....	240
A.2.3	Discussion et conclusions de l'étude	241
Annexe B.....	243
Bibliographie.....	250

Liste des tableaux

Tableau 1. 1 : performances des γ caméras actuelles 44

Tableau 1. 2 : performances des caméras TEP actuelles..... 44

Tableau 4. 1 : quantification dans différentes RDI (moyenne \pm écart type en kBq/ml) pour l'image clinique corps entier (image d'origine et images corrigées par les approches 2D globale et 3D locale)..... 160

Tableau 5. 1 : diminution de contraste aux bords des 3 sphères pour la simulation du fantôme IEC (valeur moyenne pour toutes les configurations en %) 169

Liste des figures

Figure 1. 1 : respectivement de gauche à droite, une caméra deux têtes Helix Elscint GE ; une deux têtes Symbia Siemens couplée à un scanner X et une trois têtes Picker Prism.....	26
Figure 1. 2 : dispositif clinique d'imagerie par positon (1953)	26
Figure 1. 3 : trois scanners TEP/TDM commerciaux actuels. A gauche le Philips Gemini (système TEP actuellement implanté au service de médecine nucléaire du CHU Bretonneau de Tours), au centre le Siemens Biograph et à droite le GE Discovery ST	27
Figure 1. 4 : différents éléments composants une tête de détection de γ caméra.....	28
Figure 1. 5 : différents types de collimateur	30
Figure 1. 6 : désintégration du positon et réaction d'annihilation (encore appelée « production de paire »)	31
Figure 1. 7 : photo d'un détecteur avec cristal lutetium oxyorthosilicate (LSO).....	32
Figure 1. 8 : schéma d'une couronne de détecteurs en TEP.....	33
Figure 1. 9 : les trois différents types de coïncidences : vraie, fortuite et diffusée	34
Figure 1. 10 : d'un point de vue quantitatif, la récupération d'activité dans les tumeurs simulées est de l'ordre de 72-90%, l'information de position est corrigée à hauteur de 78-100% et l'étalement (FWHM) de 67-92%.	35
Figure 1. 11 : illustration de l'effet photo électrique	36
Figure 1. 12 : illustration de la diffusion Compton.....	37
Figure 1. 13 : images ^{18}F -FDG TEP corps entier, sans correction d'atténuation (colonne de gauche) et avec correction (colonne de droite), en utilisant une image TDM (en haut) ou une image de transmission (en bas).....	38
Figure 1. 14 : courbe de conversion pour passer des unités Hounsfield aux coefficients d'atténuation à 511keV. On considère ici que l'unité Hounsfield est déterminée par un mélange de deux composantes avec des densités et facteur d'échelle connus.....	39
Figure 1. 15 : exemple de courbe NEC	42
Figure 1. 16 : la résolution spatiale du système est donnée par la largeur à mi-hauteur (LMH) de	44
Figure 1. 17 : modes de fonctionnement 2D et 3D en TEP	46
Figure 1. 18 : lignes de coïncidence et volumes associés	47
Figure 1. 19 : projection $p(u, \theta)$ de la distribution d'activité $f(x,y)$ sous l'angle θ	48
Figure 1. 20 : espace cartésien et correspondance dans l'espace des projections de Radon pour une source ponctuelle.....	49
Figure 1. 21 : coupes d'images TEP cliniques reconstruites par FBP et OSEM, les deux avec correction d'atténuation (AC).....	51
Figure 1. 22 : illustration du principe de temps de vol	52
Figure 1. 23 : comparaison de la qualité d'image sur le même patient entre un système TEP classique au centre, et un système TEP TOF à droite (image CT à gauche), pour des conditions d'acquisitions et de reconstruction identiques.	53
Figure 1. 24 : illustration d'un examen TEP/TDM. Images obtenues avec leur fusion.	55
Figure 1. 25 : synapse dopaminergique	59

Figure 1. 26 : schéma des structures cérébrales.....	59
Figure 1. 27 : formule du 18F-FDG.....	62
Figure 2. 1 : effet de la résolution spatiale en fonction de la taille de l'objet observé.....	64
Figure 2. 2 : objet réel en superposition avec une grille de pixels (gauche) et image mesurée (droite). Influence de l'échantillonnage de l'image. Les pixels aux bords de la source incluent à la fois la source et les tissus du fond. L'intensité du signal dans ces pixels est alors la moyenne des intensités des tissus sous jacents. Une partie du signal provenant de la source est vue en dehors de l'objet réel et est par conséquent décrit comme effet un étalement.....	65
Figure 2. 3 : de gauche à droite : distribution d'activité vraie, spill out de la structure d'intérêt vers l'extérieur,	66
Figure 2. 4 : coupe transverse TEP simulée comportant 5 sphères de différents diamètres (5, 10, 15, 20 et 30 mm) remplies avec la même concentration d'activité (70) dans un fond radioactif uniforme (50) et une seconde série de 6 sphères de diamètre constant (10 mm) mais d'intensité décroissante (70, 60, 40, 30, 20 et 10) (gauche) et coupe TDM simulée correspondante (droite). Les EVP entraînent une baisse apparente de la fixation lorsque la taille des sphères diminue.....	67
Figure 2. 5 : coupe transverse en TEP des mêmes données reconstruites en utilisant un algorithme OSEM avec un nombre différent d'itérations (et un nombre de subset fixé à 8).....	68
Figure 2. 6 : principe fréquence-distance. Correspondance entre une source ponctuelle et la transformée de Fourier 2D de son sinogramme.....	71
Figure 2. 7 : représentation schématique de la correction des EVP au sein de l'algorithme OSEM, avec I représentant l'image et S le sinogramme.....	73
Figure 2. 8 : valeurs du CRC en fonction du diamètre des sphères dans le cas d'acquisitions 18F-FDG TEP fantôme avec différents ratios sphère/fond.....	77
Figure 2. 9 : image TEP considérée comme une superposition floue de différents tissus d'activité homogène....	78
Figure 2. 10 : illustration avec 4 compartiments d'activité homogène: substances grises + thalamus (VOI1), putamen (VOI2), noyaux caudés (VOI3), et substance blanche (VOI4). Les FDR correspondant à chaque compartiment sont calculés et la fraction d'intersection avec chacune des RDI (j allant de 1 à 4) est calculée définissant les éléments de la GTM 4x4	80
Figure 2. 11 : méthode de Muller-Gartner pour le cas N=2 (activité de la substance grise et de la substance noire). Le terme x_2 (activité) x PU2 (FDR) pour la substance blanche est soustraite de l'image d'origine $b(r)$ puis le résultat divisé au sein de la RDI correspondant à la substance grise, par sa fonction de dispersion régionale qui est typiquement seuillée (e.g. 20%) pour éviter l'amplification du bruit	84
Figure 2. 12 : principe de l'approche MMA (Boussion 2006(a)), les détails extraits des analyses en ondelettes des images anatomique et fonctionnelle, à un niveau de résolution commun, permettent de générer un modèle pour « reconstruire » la résolution manquante dans l'image fonctionnelle. Les nouveaux détails fonctionnels obtenus via le modèle sont ensuite incorporés dans l'image fonctionnelle d'origine afin de corriger des EVP.....	91

Figure 2. 13 : de gauche à droite, IRM pondérée T1, image TEP FDG, image TEP corrigée des EVP par MMA. L'image est visuellement corrigée des EVP mais on peut également mesurer une amélioration quantitative ; augmentation de 28% dans la matière grise, diminution de 20% dans la matière blanche et ratio (matière grise)/(matière blanche) augmenté de 61%.....	92
Figure 2. 14 : de gauche à droite, image TDM, image TEP corps entier initiale, image TEP corrigée par MMA. On peut constater l'introduction de structures non corrélées dans l'image corrigée telles que les os provenant de l'image TDM.	92
Figure 3. 1 : méthode Décomposition du signal en une somme des fonctions périodiques	97
Figure 3. 2 : image TDM 3D et sa représentation fréquentielle (partie réelle et imaginaire centrées) par transformée de Fourier 3D	98
Figure 3. 3 : image TDM (coupe transverse 2D) et ses deux premières décompositions via une transformée en ondelettes	99
Figure 3. 4 : fonctions d'échelle associées à l'interpolation linéaire et à l'interpolation B-spline cubique.....	104
Figure 3. 5 : ondelettes associées à l'interpolation linéaire et à l'interpolation B spline cubique.....	105
Figure 3. 6 : rapport entre la taille des voxels et la FWHM générée par l'algorithme à trous à chaque échelle pour une FWHM initiale de 1mm (à l'échelle 0)	108
Figure 3. 7 : (1) image TEP initiale, et images TEP corrigée des EVP par déconvolution itérative de Lucy Richardson avec régularisation (2) par ondelettes et (3) par approche améliorée (ondelettes/curvelets)	120
Figure 3. 8 : transformations ((b) mise à l'échelle, (c) rotation et (d) translation) d'une fonction ridgelet initiale (a).....	122
Figure 3. 9 : représentation schématique d'une courbe par les approches en ondelettes et ridgelet.....	123
Figure 3. 10 : stratégie de Fourier ou théorème de projection de Radon pour le calcul de la transformée de Radon à partir de la transformée de Fourier	124
Figure 3. 11 : schéma de construction de la transformée de ridgelet discrète 3D	125
Figure 3. 12 : partitionnement de l'image pour l'application de la transformée de ridgelet locale.	126
Figure 3. 13 : partitionnement lissé dans le cas 1D.....	127
Figure 3. 14 : résultat d'un partitionnement lissé d'une image corps entier 3D TEP 18F-FDG.....	127
Figure 3. 15 : une droite supercouverture et ses trois projections	127
Figure 3. 16 : de gauche à droite : droites 3D pseudo-naïves fermées, pseudo-pythagoricienne fermée et supercouverture	128
Figure 3. 17 : différentes lignes euclidiennes 3D discrètes couvrant le domaine 3D de Fourier en respectant la notion de symétrie et de coordonnées aux bords du domaine.	129
Figure 3. 18 : représentation (a) spatiale et (b) fréquentielle d'éléments de curvelets à différentes échelles	130
Figure 3. 19 : analyse par curvelet de première génération, basée sur la transformée en ridgelet	131
Figure 3. 20 : grille pseudo polaire pour l'implémentation de la transformée en curvelet.....	133
Figure 3. 21 : (a) wrapping et (b) transformation du support pour générer les éléments de curvelets.....	135

Figure 3. 22 : illustration de la différence de débruitage entre (C) les ondelettes et (D) les curvelets pour une image initiale (A) dégradée (B) par ajout de flou et de bruit. Les résidus (E,F) montrent les structures perdues lors du traitement.	138
Figure 4. 1 : fantômes 3D. (1) L'image fonctionnelle est générée à partir de l'image anatomique synthétique (vérité terrain fonctionnelle (2)) par ajout de bruit (gaussien avec un écart type de 10) et de flou (filtrage gaussien de FWHM 6mm). La seconde image anatomique synthétique (3) a permis de considérer un cas sans corrélation.	142
Figure 4. 2 : fantôme 3D linéaire (cas corrélé) corrigé des EVP par : (1) moyenne des log des ratios et MMA 2D globale, (2) moyenne des différences normalisées et MMA 3D locale avec fenêtre 5x5x5, (3) somme des carrés des différences normalisées et MMA 3D locale avec fenêtre 5x5x5.....	144
Figure 4. 3 : exemple de résultat quantitatif, mesure d'activité au sein d'une sphère du fantôme 3D pour différents tests. Les écarts trop importants par rapport à la valeur théorique ont permis de rejeter certaines configurations.....	145
Figure 4. 4 : exemple de résultat quantitatif dans les différentes sphères (1 à 6 figure 4.1) afin de comparer (1) MMA 2D globale et (3) MMA 3D globale. L'apport de la médiane des ratios s'avère être bien plus importante que celui de l'extension 3D de la méthode.	145
Figure 4. 5 : 3 jeux de données synthétiques : (A) un cas corrélé avec des sphères de taille constante et d'intensités décroissantes, (B) un cas corrélé avec des sphères d'intensité constante et de tailles décroissantes et (C) un cas non corrélé. Pour chacun des 3 jeux de données synthétiques : (1) une image haute résolution H_{ref} utilisée pour générer l'image fonctionnelle basse résolution L (2), et (3) une image anatomique haute résolution H_{anat} utilisée pour la correction des EVP.....	149
Figure 4. 6 : 2 jeux de données simulées en neurologie : (A) IRM pondérée T1 / TEP ^{18}F -FDG, (B) IRM pondérée T1 / TEP ^{18}F -Dopa.	149
Figure 4. 7 : images synthétiques corrigées des EVP en utilisant les approches (1) 2D globale et (2) 3D locale. (A) Un cas corrélé avec des sphères de taille constante et d'intensités décroissantes, (B) un cas corrélé avec des sphères d'intensité constante et de tailles décroissantes, et (C) un cas non corrélé	152
Figure 4. 8 : pourcentage de récupération d'intensité (moyenne \pm écart type) pour les 3 jeux de données synthétiques corrigés considérés en utilisant les approches 2D globale et 3D locale. (A) un cas corrélé avec des sphères de taille constante et d'intensités décroissantes, (B) un cas corrélé avec des sphères d'intensité constante et de tailles décroissantes, et (C) un cas non corrélé. Les sphères concernées sont numérotées sur la figure 4.5.	153
Figure 4. 9 : (A) évaluation de la robustesse des approches de correction des EVP considérées à une éventuelle erreur dans les valeurs de la FDP (valeurs de FWHM de 4 à 8 mm tandis que la valeur réelle est de 6 mm) : pourcentage d'erreur de recouvrement d'intensité (moyenne \pm écart type) pour les sphères 1 à 6 des jeux de données synthétiques (figure 4.5) en considérant différentes valeurs de FDP (en changeant les valeurs de FWHM). (B) évaluation de la robustesse des approches de correction d'EVP considérées à une éventuelle erreur de recalage entre les images anatomique et fonctionnelle (mouvement de translation jusqu'à 2 voxels, mouvements de rotation jusqu'à 5° et mise à l'échelle inadéquate de l'image anatomique	

figure 4.5-(C)-(1) : pourcentage d'erreur de recouvrement d'intensité (moyenne \pm écart type) obtenue pour chaque sphère pour différentes configurations.	154
Figure 4. 10 : (A) images TEP (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale pour le jeu de données simulées TEP $^{18}\text{F-FDG}$ / IRM pondéré T1 (figure 4.6(A)). (B) Profils passant par le cortex frontal. (C) Comparaison de la quantification dans différentes RDI par rapport aux valeurs vraies (moyenne \pm écart type): (1) image simulée, images corrigées des EVP par (2) MMA 2D global, (3) MMA 3D local. Les lignes magenta représentent les activités vraies et les lignes continues noires l'interpolation linéaire des valeurs mesurées. (4) IRM pondéré T1 avec l'image vérité terrain segmentée associée utilisée pour la quantification RDI (région frontale en rouge) et liste des différentes RDI et concentrations d'activité vraies associées.	155
Figure 4. 11 : (A) images TEP (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale pour le jeu de données simulées TEP $^{18}\text{F-Dopa}$ / IRM pondéré T1 (figure 4.6(B)). (B) Comparaison de la quantification dans différentes RDI par rapport aux valeurs vraies (moyenne \pm écart type): (1) image simulée, images corrigées des EVP par (2) MMA 2D global, (3) MMA 3D local. Les lignes magenta représentent les activités vraies et les lignes continues noires l'interpolation linéaire des valeurs mesurées. (4) IRM pondéré T1 avec l'image vérité terrain segmentée associée utilisée pour la quantification RDI (striatum en rouge) et liste des différentes RDI et concentrations d'activité vraies associées.....	156
Figure 4. 12 : 2 jeux de données cliniques : (A) images cérébrales TEP $^{18}\text{F-FDG}$ / IRM pondérée T1 avec injection de produit de contraste (gadolinium) et (B) images corps entier TEP $^{18}\text{F-FDG}$ / TDM.....	158
Figure 4. 13 : (A) images cliniques de cerveau (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale. (B) profils résultats passant par les régions frontale et occipitale pour respectivement l'image d'origine et les images corrigées par les deux approches.....	159
Figure 4. 14 : (A) images cliniques corps entier (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale.	160
Figure 4. 15 : évaluation de la récupération de l'image initiale TEP (du jeu de données corps entier (figure 4.12(B)) en utilisant l'approche MMA 3D locale sur le résidu premier échelle de la décomposition en ondelette. (A) (1) L'image TEP d'origine, (2) le résidu à la première échelle de la décomposition en ondelettes et (3) le résidu corrigé des EVP. (B) Profils transverse pour respectivement l'image corps entier d'origine et le résidu corrigé des EVP.....	161
Figure 5. 1 : deux configurations d'images fantôme simulées : (1) 2mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et (2) 4mm, 20 millions de coïncidences, ratio 4:1	165
Figure 5. 2 : 4 coupes du volume cérébral 27 des données dynamiques TEP $[^{18}\text{F}]\text{Dopa}$ simulées par SORTEO	165
Figure 5. 3 : coupes d'une image simulée corps entier par SORTEO	166
Figure 5. 4 : coupes d'une image corps entier clinique $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	167
Figure 5. 5 : images d'origine (1) et résultat de débruitage par (2) filtrage gaussien, (3) ondelettes et (4) algorithme ondelettes/curvelet proposé pour les deux configurations différentes d'images fantômes	

simulées de la figure 5.1 : (A) 2mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et (B) 4mm, 20 millions de coïncidences, ratio 4:1	168
Figure 5. 6 : profils sur les images simulées d'origine, filtrées par gaussienne et débruitées par ondelettes et ondelettes/curvelets couplées pour les configurations de la figure 5.1 : (1) 2mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et (2) 4mm, 20 millions de coïncidences, ratio 4:1	169
Figure 5. 7 : mesures de réduction du bruit comme le pourcentage de réduction de l'écart type pour les configurations avec des voxels de taille (1) 2mm et (2) 4mm	170
Figure 5. 8 : SNR pour les images d'origine, filtrées par gaussienne et débruitées par approche ondelettes et ondelettes/curvelets pour les configurations (1) 2mm, 60 millions, 8 :1 et (2) 4mm, 20 millions, 4:1.	171
Figure 5. 9 : % de diminution d'intensité dans les différentes sphères pour les deux configurations considérées : (1) 2mm, 60 millions, 8 :1 et (2) 4mm, 20 millions, 4 :1	171
Figure 5. 10 : (1) image simulée d'origine et images débruitées par (2) filtrage gaussien, (3) ondelettes et (4) ondelettes/curvelets couplées pour le volume 27 de la série TEP dynamique.....	172
Figure 5. 11 : (1) Profils sur le volume 27 de la série dynamique simulée cerveau SORTEO. (2) Deux zooms correspondant aux régions entourées sur le profil (1)	173
Figure 5. 12 : (1) réduction de bruit mesurée comme le pourcentage de réduction du SD dans différentes régions homogènes pour un volume dynamique et (2) moyenne de la diminution du SD pour tous les volumes dynamiques. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la diminution du SD pour tous les volumes dynamiques.	174
Figure 5. 13 : (1) augmentation de SNR par les différentes méthodologies et pour différentes RDI, pour une des images dynamiques et (2) moyenne d'augmentation pour les différents volumes. Les barres d'erreurs représentent les écart-types de l'augmentation de SNR pour les différents volumes.	174
Figure 5. 14 : comparaison des valeurs après débruitage avec les valeurs vérité terrain pour différentes RDI. Les droites représentent des interpolations linéaires.	175
Figure 5. 15 : (1) image corps entier simulée d'origine, images après (2) filtrage gaussien, débruitage en (3) ondelettes et (4) ondelettes/curvelets.	175
Figure 5. 16 : profils (1) coronal et (2) transverse sur une image simulée corps entier d'origine, filtrée par gaussienne et débruitée par les approches en ondelettes seules et ondelettes/curvelets couplées.	176
Figure 5. 17 : mesures de la diminution du bruit (SD) dans différentes régions homogènes pour (1) un patient donné et (2) moyenne de la diminution de SD pour l'ensemble des patients. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la diminution du bruit (SD) pour l'ensemble des patients.....	177
Figure 5. 18 : mesure de l'augmentation du SNR dans différentes régions homogènes pour (1) un patient donné et (2) moyenne de l'augmentation de SNR pour l'ensemble des patients. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de l'augmentation du SNR pour l'ensemble des patients.....	177
Figure 5. 19 : mesure de la variation de la valeur moyenne pour différentes RDI pour (1) un patient donné et (2) moyenne de la variation de la valeur moyenne pour l'ensemble des patients. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la variation de la valeur moyenne pour l'ensemble des patients.	178
Figure 5. 20 : images clinique corps entier (1) d'origine, (2) filtrée par gaussienne et débruitée par (3) ondelettes et (4) ondelettes/curvelets couplées	178
Figure 5. 21 : profil sur une image clinique corps entier pour les différents débruitages considérés	179

Figure 5. 22 : variation de SD dans différentes RDI pour (1) une image et pour (2) l'ensemble des images considérées. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la diminution du bruit (SD) pour l'ensemble des images considérées.	180
Figure 5. 23 : variation du SNR dans différentes RDI pour (1) une image et pour (2) l'ensemble des images considérées. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la variation du SNR pour l'ensemble des images considérées.	180
Figure 5. 24 : variation de la valeur moyenne dans différentes RDI pour (1) une image et pour (2) l'ensemble des images considérées. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la variation de la valeur moyenne pour l'ensemble des images.	181
Figure 6. 1 : (1) TDM du fantôme de contraste et (2) acquisition TEMP de ce dernier	184
Figure 6. 2 : comparaison visuelle des corrections incorporées à la reconstruction (ASTONISH TM) et en post-reconstruction (Deconvolution Lucy Richardson avec régularisation WaveCurve) appliquées à une acquisition fantôme IEC. L'image OSEM 5/8 représente la reconstruction classique de l'acquisition avec 5 itérations et 8 subsets sans incorporation de la FDP.	185
Figure 6. 3 : comparaison des profils passant par les différentes sphères pour l'image OSEM 5/8, l'image OSEM 5/8 avec FDP incorporée, et OSEM 5/8 corrigée des EVP par déconvolution itérative de Lucy Richardson régularisée	185
Figure 6. 4 : % d'augmentation de la concentration d'activité par rapport à l'image OSEM 5/8 d'origine pour les approches de correction incorporées à la reconstruction et en post-reconstruction.....	186
Figure 6. 5 : comparaison de la correction ASTONISH TM incorporée à la reconstruction (2) avec la déconvolution Lucy Richardson avec régularisation WaveCurve en post-reconstruction (3) appliquées à une acquisition fantôme de contraste (1)	186
Figure 6. 6 : comparaison des moyennes des ratios RDI cylindre / RDI centrale pour l'ensemble des configurations de reconstruction OSEM considérées et pour deux contrastes différents 15:1 et 4:1. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type des ratios (pour les différentes configurations) par rapport à la moyenne.	187
Figure 6. 7 : TEMP clinique osseuse au 99mTc, comparaison des résultats de correction des EVP par les approches de reconstruction incorporant la FDP et de post-reconstruction par déconvolution.	188
Figure 6. 8 : comparaison de profils sur l'image TEMP clinique	188
Figure 6. 9 : comparaison des résultats de correction des EVP par approches incorporées à la reconstruction et post reconstruction par déconvolution. (1) et (2) représente les images OSEM initiales respectivement (1) sans et (2) avec post filtrage. (3) et (4) correspondent aux images OSEM avec FDP incorporée dans les cas sans et avec post filtrage.(5) représente le résultat de déconvolution de l'image (2).....	190
Figure 6. 10 : comparaison de profils passant par les différentes sphères. Profils pour les cas 4 itérations et (1) 5minutes, (2) 10 minutes et (3) 15 minutes d'acquisition. Le cas (2) est illustré figure 6.9 et (4) représente un zoom sur le profil passant par la petite sphère pour cette configuration.	191
Figure 6. 11 : comparaison des % de variation de SD dans le fond du fantôme par rapport à l'image OSEM post-filtrée sans correction. Moyenne du % de variation pour les différentes configurations (nombre	

<i>d'itérations, durée d'acquisition). Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % de variation pour les différentes configurations par rapport à la moyenne.</i>	192
<i>Figure 6. 12 : comparaison des augmentations de SNR dans les différentes sphères. (1) % d'augmentation pour les images présentées figure 6.9. (2) Moyenne du % d'augmentation du SNR pour les différentes configurations envisagées (nombre d'itérations et durée d'acquisition). Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % d'augmentation du SNR pour les différentes configurations par rapport à la moyenne.</i>	193
<i>Figure 6. 13 : comparaison des % de différence entre les valeurs mesurées et la vérité terrain pour les différentes sphères (différence par rapport au ratio théorique (1) pour les images présentées en figure 6.9. (2) Moyenne du % de différence pour les différentes configurations envisagées (nombre d'itérations et durée d'acquisition). Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % de différence pour les différentes configurations envisagées (nombre d'itérations et durée d'acquisition) par rapport à la moyenne.</i>	194
<i>Figure 6. 14 : comparaison visuelle des résultats de correction des EVP par les approches incorporées à la reconstruction des images TEP et en post-reconstruction par déconvolution. Images(1) OSEM reconstruction standard 4 itération 28 subsets, (2) OSEM avec post-filtrage gaussien de 5mm, (3) reconstruction OSEM incorporant la FDP (3) avec et (4) sans post-filtrage de 5mm, (5) déconvolution de l'image OSEM (2)</i>	195
<i>Figure 6. 15 : comparaison de profils passant par des lésions détectés dans les images corps entier. (1) à (4) : différents profils correspondant à des images de patients différents. (2) Représente le profil pour le cas illustré figure 6.14.</i>	196
<i>Figure 6. 16 : comparaison des % de variation de SD dans une région homogène (les poumons) par rapport au SD dans l'image OSEM post-filtrée sans correction. Comparaison pour le cas de la figure 6.14 et pour la moyenne des différentes configurations (nombre d'itérations) et des différents patients analysés. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % de variation de SD pour les différentes configurations envisagées par rapport à la moyenne.</i>	196
<i>Figure 6. 17 : comparaison des % d'augmentation du SNR (calculés par le rapport entre la fixation maximale dans une lésion et l'écart type dans une région homogène, ici les poumons) par rapport au SNR de l'image OSEM initiale post-filtrée. Résultat obtenus pour un patient (figure 6.14, 4 itérations) et pour l'ensemble des configurations. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % d'augmentation du SNR pour les différentes configurations envisagées par rapport à la moyenne.</i>	197
<i>Figure 7. 1 : comparaison des résultats de correction des EVP par déconvolution. Image originale OSEM 10 minutes, 4 itérations, 5mm post filtrage gaussien (1) avant et (2) après correction des EVP par déconvolution. Image avec reconstruction OSEM incorporant la FDP (3) avant et (4) après correction des EVP par déconvolution.</i>	204
<i>Figure 7. 2 : schéma de contamination croisée illustré pour les structures d'intérêt composant le striatum. Les zones pleines correspondent aux RDI anatomiques et celles hachurées aux RDI dégradées. On peut noter que l'activité de chaque région contribue à celle des régions voisines.</i>	205

<i>Figure 7. 3 : étalement d'un voxel en considérant la FDP du système d'imagerie et la matrice de contamination avec y_i l'activité observée dans le voxel i, a_{ij}, la contamination croisée (activité du voxel i étalée dans le voxel j) et x_i, l'activité vraie que l'on cherche à retrouver dans le voxel i.....</i>	<i>207</i>
<i>Figure 7. 4 : chaque voxel est étalé et on calcule la contamination qu'il génère dans les autres voxels adjacents dans l'image en se limitant à une fenêtre 3D centrée afin de générer la matrice A.....</i>	<i>208</i>
<i>Figure 7. 5 : résultat préliminaire de l'application de l'approche locale de correction des EVP par matrice de contamination croisée.....</i>	<i>208</i>
<i>Figure 7. 6 : illustration de l'amélioration qualitative et quantitative apportée par une approche de déconvolution itérative avec régularisation par ondelettes/curvelets (c.f. chapitre 3) en TEP ORL chez deux patients.</i>	<i>210</i>
<i>Figure 7. 7 : images synthétiques d'une source ponctuelle située en 3 points différents du champ de vue pour respectivement (a) une FDP stationnaire et (b) une FDP non stationnaire.....</i>	<i>211</i>
<i>Figure 7. 8 : distribution d'activité vraie. Image synthétique comportant 2 niveaux d'activité différents.....</i>	<i>212</i>
<i>Figure 7. 9 : convolution de l'image par une FDP 3D invariante dans l'espace (FWHM 4mm)</i>	<i>212</i>
<i>Figure 7. 10 : distribution de FWHM pour générer un cas non stationnaire</i>	<i>213</i>
<i>Figure 7. 11 : Convolution de l'image par une FDP 3D variant dans l'espace</i>	<i>213</i>
<i>Figure 7. 12 : résultats de la déconvolution (1) stationnaire et (2) non stationnaire de l'image obtenue par convolution de la distribution initiale d'activité avec FDP variant dans l'espace</i>	<i>214</i>
<i>Figure 7. 13 : coupe illustrant la différence de résultats entre la déconvolution stationnaire (2) et non stationnaire (3). La vérité terrain est illustrée en (1)</i>	<i>214</i>

Introduction

Correction des effets de volume partiel: enjeux et objectifs

L'imagerie de tomographie par émission mono-photonique (TEMP) ou de tomographie par émission de positons (TEP) est une imagerie permettant d'étudier, à des fins de diagnostic clinique, des processus pathologiques non pas par les altérations anatomiques qu'ils induisent mais par les modifications fonctionnelles et moléculaires qu'ils provoquent. Cette imagerie nucléaire dite fonctionnelle permet de visualiser le métabolisme d'une fonction de l'organisme, comme à titre d'exemple la consommation de sucre des cellules ou la synthèse de dopamine. Une molécule biologique appelée traceur est choisie pour son affinité pour une cible moléculaire donnée ou pour son devenir biochimique spécifique dans l'organisme (à titre d'exemple le glucose pour l'observation de la consommation de sucre dans l'organisme). Cette molécule est ensuite marquée par un isotope radioactif, formant ainsi un radiotracer pouvant être administré au patient puis localisé et mesuré à tout moment dans l'organisme au moyen d'un dispositif de détection, appelé tomographe, adapté au rayonnement émanant du radiotracer. Dans le cas de la TEMP, le radiotracer est un émetteur de photons gamma (photon γ) émis dans toutes les directions et détectés grâce à une gamma caméra (γ caméra) tandis que pour la TEP, il s'agit d'un émetteur de positons et l'on détecte cette fois ci deux photons γ émis à 180° l'un de l'autre après l'annihilation du positon avec un électron au sein du patient. Un système de calcul est enfin utilisé afin de fournir une estimation de la distribution tridimensionnelle du radiotracer dans l'organisme à partir des photons détectés par le tomographe. L'imagerie qui en découle permet d'avoir accès, *in vivo* et de manière non invasive, à des informations sur le fonctionnement des organes étudiés.

Bien que cette modalité d'imagerie apporte des informations complémentaires et importantes aux diagnostics par imagerie anatomique (principalement par tomodensitométrie TDM ou imagerie par résonance magnétique IRM) de part son approche fonctionnelle, la fiabilité de la quantification des images obtenues est cependant affectée par différents facteurs. Il est nécessaire de considérer les limites intrinsèques aux détecteurs (telles la résolution spatiale, la résolution en énergie, la sensibilité, ...), les effets liés au principe de tomographie (pour la reconstruction des images à partir des acquisitions brutes), les effets physiques (tels que l'atténuation ou la diffusion) mais également physiologiques (tels les mouvements du patient lors du processus d'acquisition). Ces différents facteurs limitant doivent être corrigés ou pris en compte et ce afin de construire des images fiables en terme de localisation de la distribution et d'aspect quantitatif. Malgré ces différentes limitations, l'imagerie de tomographie par émission est actuellement considérée comme la méthode de référence et

l'outil principal pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients en oncologie (Hustinx 2002) (Jerusalem 2007). De plus, depuis quelques années, l'imagerie multi-modalités s'est imposée en routine clinique. Cette imagerie associe, sur une même machine, un tomographe TEP (ou TEMP) à un appareil d'imagerie anatomique. Ce dernier est le plus souvent un tomodensitomètre, ou scanner X, donnant des associations TEP/TDM ou TEMP/TDM mais d'autres modalités d'imagerie comme l'IRM, les TEP/IRM sont toujours en développement. A la fin de l'examen, le clinicien dispose donc des images fonctionnelles et anatomiques. Cette double modalité apporte ainsi à la tomographie d'émission à la fois un outil de repérage anatomique complémentaire (de part le recalage et la fusion des deux modalités) et également un outil pour les développements méthodologiques que ce soit en prétraitement des données et leur acquisition (e.g. la correction des mouvements respiratoires), pour des processus incorporés à la reconstruction des images (e.g. l'incorporation de la modélisation de la résolution spatiale), ou encore en post-reconstruction (e.g. pour le débruitage des images).

Parmi les différents traitements existants certains sont bien maîtrisés comme l'amélioration de la reconstruction ou encore la correction d'atténuation basée sur l'image anatomique, il reste toutefois un nombre important de domaines faisant actuellement l'objet de recherches dont la segmentation, la correction des mouvements respiratoires et la correction de effets de volume partiel (EVP). Ce dernier thème est l'objet de ce travail de thèse et s'avère être un problème majeur en tomographie d'émission dans la mesure où il peut avoir des conséquences importantes en terme de quantification et de délimitation de structures d'intérêt dans l'image.

Actuellement, les méthodes considérées comme références dans le domaine sont essentiellement basées sur la définition de volumes d'intérêt à partir d'une image anatomique et celles incorporant une modélisation de la résolution spatiale lors de la reconstruction s'avèrent donner des résultats discutables comparées aux méthodologies appliquées en post-reconstruction et s'avèrent également dépendantes d'un système d'acquisition et de reconstruction donné (voir le chapitre 2 sur l'état de l'art et les conclusions qui en découlent). En conséquence, l'objectif de ce travail est de proposer et d'évaluer de nouvelles méthodes de correction, automatiques, basées sur une analyse des voxels, ne nécessitant que les images reconstruites (images seules ou images de chaque modalité) et la connaissance de la résolution spatiale du système d'imagerie et cela afin d'améliorer la quantification et la qualité visuelle des images de tomographie d'émission pour des applications telles que le diagnostic et le suivi thérapeutique principalement en oncologie et neurologie. Pour ce faire, nous proposons d'explorer de nouvelles voies de recherche pour la correction automatique, basée sur une analyse des voxels des EVP en imagerie d'émission, en utilisant deux axes méthodologiques différents. Le premier repose sur un traitement multi-modalités et multi-résolutions par ondelettes par approche locale et le second repose quant à lui sur une analyse de l'image fonctionnelle seule en

utilisant le principe de déconvolution d'image amélioré par l'incorporation d'un processus de régularisation. Le point commun de ces voies de recherche est qu'elles repartent toutes de méthodes existantes, pointent leurs lacunes et tentent de les corriger.

Cette thèse est organisée de la façon suivante :

Les principes de l'imagerie fonctionnelle TEMP et TEP ainsi que les aspects spécifiques de l'imagerie multi-modalités sont tout d'abord présentés en chapitre 1, en commençant par une description du système de détection relatif à chaque modalité. Les principales limitations de l'imagerie fonctionnelle TEMP/TEP résultant des facteurs physiologiques et physiques sont ensuite abordées. Les performances des caméras sont également définies dans ce chapitre et les voies technologiques actuellement en cours d'investigation pour améliorer ces performances sont exposées. Nous abordons ensuite dans ce chapitre les formats de données brutes, les différents modes d'acquisition, ainsi que le principe de reconstruction tomographique, communs aux deux modalités d'imagerie TEMP et TEP puis nous décrivons le principe de temps de vol en TEP. La quantification est ensuite présentée ainsi que l'apport de l'imagerie multi-modalité. Finalement la TEMP et la TEP sont décrites en contexte clinique avec notamment une description de différents radiotraceurs utilisés dans les domaines de l'oncologie et de la neurologie dont certains ont été étudiés et utilisés au cours de cette thèse.

Le chapitre 2 est consacré à l'état de l'art de la correction des EVP. Ce dernier présente les différentes approches ayant été proposées pour corriger les EVP. Ce chapitre commence par une introduction générale sur la correction des EVP puis passe en revue les différentes approches classées selon qu'elles interviennent pendant la reconstruction des images ou en phase de post-traitement et qu'elles utilisent ou non la définition de région d'intérêt (RDI ou ROI pour l'anglais «region of interest») et par conséquent l'intervention de l'imagerie anatomique. Ce chapitre se termine par une conclusion justifiant la voie de recherche que nous avons privilégiée.

Le chapitre 3 détaille les méthodologies développées dans le cadre de cette thèse. La première partie du chapitre détaille l'approche multi-résolutions par ondelettes qui sert de support aux approches proposées. La première méthodologie développée et testée, utilisant une approche locale, est ensuite présentée pour palier certaines limitations de la méthode initiale décrite au chapitre 2. Ce chapitre continue ensuite avec une méthode ne nécessitant pas l'apport de l'imagerie anatomique, la déconvolution itérative. Cette dernière est tout d'abord présentée puis ce chapitre se concentre sur l'amélioration de cette dernière par l'incorporation d'un processus de débruitage amélioré comme terme de régularisation. Le débruitage choisi est basé sur un algorithme original qui tire avantage des propriétés de deux transformées, les ondelettes et leurs extensions, les curvelets. Ces extensions et leur

application pour le débruitage sont tout d'abord détaillées individuellement puis l'algorithme général incorporé au processus itératif est présenté.

Le chapitre 4 présente la validation et les résultats concernant l'approche locale de correction par analyse mutuelle multi-modalités. Ce chapitre commence par présenter quelques uns des résultats ayant conduit au choix des paramètres de la méthode locale 3D puis décrit les différentes données (images synthétiques de simulation et cliniques dans les domaines de la neurologie et de l'oncologie) ainsi que les résultats obtenus sur les différentes images.

Le chapitre 5 présente les évaluations et validations relatives aux approches de déconvolution. Comme dans le chapitre précédent, nous présentons les données ainsi que les résultats obtenus en terme de performance de débruitage comme terme de régularisation.

Le chapitre 6 présente ensuite les résultats relatifs à une étude de comparaison des approches de compensation des EVP en TEMP et en TEP. On considère l'approche de minimisation des effets de résolution incorporée à la reconstruction des images et l'approche de déconvolution en post-reconstruction. Les méthodes et jeux de données utilisés ainsi que les tests effectués sont tout d'abord décrits avant de présenter les résultats obtenus.

Les perspectives ouvertes par ce travail sont finalement discutées en conclusion dans le chapitre 7. Les différents développements effectués avec leurs avantages et limites respectifs sont rappelés et nous examinons les perspectives ouvertes en termes d'applications et les travaux futurs envisagés pour poursuivre les études commencées au cours de cette thèse.

Enfin l'annexe contient les données relatives à un projet sur un traceur TEMP (^{123}I -IBZM) pour lequel nous avons utilisé une correction des EVP et avons procédé à une étude statistique de comparaison des résultats obtenus avec et sans correction. L'annexe contient finalement un glossaire des termes et abréviations ainsi qu'une liste des communications et publications réalisées dans le cadre de cette thèse.

Dans ce mémoire, nous adopterons les notations suivantes :

Le conjugué d'un nombre complexe c sera noté \bar{c} .

La norme d'un élément $\vec{x} = (x_1; x_2)$ de \mathbb{R}^2 vaut $\sqrt{x_1^2 + x_2^2}$ est noté $|\vec{x}|$

$\mathcal{L}^2(\mathbb{R})$ est l'espace des fonctions $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$ d'énergie finie : $\int_{\mathbb{R}} |f(x)|^2 dx < +\infty$

$\langle f, g \rangle = \int_{\mathbb{R}} f(x)\bar{g}(x)dx < +\infty$ est le produit scalaire de $\mathcal{L}^2(\mathbb{R})$

$\|f\| = \sqrt{\langle f, f \rangle}$ est la norme associée

Chapitre 1

Brève introduction à la médecine nucléaire et son application à l'oncologie et la neurologie

De façon générale, la médecine nucléaire peut être définie comme étant l'ensemble des activités biologiques, pharmaceutiques et médicales exploitant les propriétés de produits radioactifs. Sur le plan purement médical, la médecine nucléaire est fondée sur l'utilisation d'isotopes radioactifs artificiels à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

L'activité diagnostique repose principalement sur l'analyse d'images fonctionnelles. L'imagerie nucléaire dite d'émission a pour but d'explorer la matière de façon non invasive et d'obtenir, *in vivo*, des images de la distribution d'une molécule marquée par un isotope radioactif après administration au patient, le plus souvent par voie intra-veineuse. Une fois administré, ce radiotracer se répartit dans l'organisme en se fixant préférentiellement en fonction de ses propriétés ou des particularités du réseau vasculaire. Contrairement à l'imagerie anatomique telle que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou le scanner X (TDM), l'imagerie fonctionnelle fournit donc des informations sur l'activité métabolique d'organes cibles au sein du patient.

L'activité thérapeutique consiste quant à elle en l'utilisation de produits radioactifs à des fins de soins comme par exemple l'irradiation de cellules tumorales par injection d'un produit radioactif se fixant sur les cellules cibles. Ce sont ici les propriétés létales de la radioactivité qui sont exploitées.

Cette thèse se situe dans le cadre de l'imagerie fonctionnelle pour le diagnostic clinique et c'est par conséquent le seul aspect qui sera développé dans ce manuscrit.

Pendant les trois dernières décennies, le développement de nouveaux radiotraceurs ainsi que l'amélioration des systèmes d'acquisition des signaux et de reconstruction des images ont entraîné un intérêt accru pour les techniques d'imagerie par émission. Ces avancées rendent actuellement possible la compréhension et l'analyse de la physiologie et de la pathologie de certains systèmes que ne permet pas l'imagerie anatomique. En effet, on sait de manière générale que les altérations fonctionnelles interviennent bien avant les modifications morphologiques, quand celles-ci ont lieu.

L'imagerie tomographique par émission peut être classée en deux groupes selon le type de traceur radioactif utilisé. On distingue la tomographie d'émission monophotonique (TEMP, ou SPECT, acronyme anglais pour « Single Photon Emission Computered Tomography ») qui a recours à l'utilisation d'émetteurs de simple photon, de la tomographie par émission de positons (TEP, ou PET, acronyme anglais pour « Positon Emission Tomography ») qui utilise les émetteurs de positons.

Il est indispensable de faire un bref rappel sur ces deux techniques avant d'exposer les objectifs des travaux de cette thèse.

1.1 Historique des modalités d'imagerie TEMP et TEP

La TEMP est une imagerie fonctionnelle et métabolique qui permet de visualiser la distribution tridimensionnelle des isotopes émetteurs de simple photon. Les origines de l'imagerie par émission datent de la fin des années 1950 avec Anger et sa caméra à scintillations ou γ caméra (Anger, 1958). La TEMP n'est apparue quant à elle qu'au début des années 1970 (Cormack 1973), plusieurs années

après l'introduction par Kuhl des principes de l'acquisition tomographique et de la reconstruction d'images à partir des projections (Kuhl 1963). Les premières acquisitions cliniques en TEMP datent elles de 1974 (Budinger 1974). Bien que les systèmes d'acquisition d'images aient beaucoup évolué pendant les 50 dernières années, la plupart des γ -caméras sont basées sur le principe inventé par Anger. La figure 1.1 illustre 3 différentes γ -caméras dont les deux premières sont implantées dans le service de médecine nucléaire du CHU Bretonneau de Tours.



Figure 1. 1 : respectivement de gauche à droite, une caméra deux têtes Helix Elscint GE ; une deux têtes Symbia Siemens couplée à un scanner X et une trois têtes Picker Prism

Les débuts du principe de la TEP en imagerie médicale datent également des années 50. En 1951, un premier article décrit l'intérêt d'utiliser des émetteurs de positons pour la détection et la localisation de tumeurs cérébrales (Sweet 1951, Wrenn 1951) et en 1953, la première machine détectrice des émetteurs de positons voit le jour (Brownell 1953). Il s'agit d'un simple dispositif utilisant deux détecteurs opposés d'iodure de sodium, illustré en fonctionnement figure 1.2. A ensuite suivi, dans les années 60, le développement d'un scanner « hybride » (Brownell 1968).



Figure 1. 2 : dispositif clinique d'imagerie par positon (1953)

Cette machine possédait deux rangées de neuf détecteurs, chacun en coïncidence avec trois détecteurs de la rangée opposée, permettant ainsi d'obtenir une image bidimensionnelle. Ce n'est que plus de 10 ans après les travaux de Kuhl (Kuhl 1963) que la tomographie à émission de positon a réellement débutée. Les premières machines commerciales furent alors développées comme, à titre d'exemple, l'ECAT (emission computed axial tomograph) en 1976 ou l'ECATI d'ORTEC en 1978. Des applications utilisant la technologie TEP ont rapidement pu voir le jour grâce au développement

parallèle de radiopharmaceutiques (avec pour principaux isotopes radioactifs l' ^{15}O , le ^{11}C , le ^{18}F et l' ^{13}N) dans les années 70. On peut citer par exemple des travaux sur la mesure du taux d'utilisation régional cérébral du glucose chez l'homme en 1979 (Phelps 1979). Actuellement, les trois principaux fabricants qui commercialisent des systèmes TEP sont GE Healthcare, Philips et Siemens (figure 1.3).



Figure 1. 3 : trois scanners TEP/TDM commerciaux actuels. A gauche le Philips Gemini (système TEP actuellement implanté au service de médecine nucléaire du CHU Bretonneau de Tours), au centre le Siemens Biograph et à droite le GE Discovery ST

Les modalités d'imagerie TEMP et TEP sont actuellement en pleine expansion. De manière générale (sources <http://sfbmn.ifrance.com>), la médecine nucléaire est exercée en France dans 192 services environ, équipés de 404 γ caméras dont deux tiers sont publics, à peu près également répartis entre centres hospitalo-universitaires (CHU) et centres hospitaliers non universitaires et structures libérales. La France se situe au neuvième rang des pays de la Communauté Economique Européenne avec un taux d'équipement de 6.3 γ caméras par million d'habitants. Les tomographes par émission de positons étaient quant à eux de 60 en 2007 et la carte sanitaire prévoit l'installation de 77 systèmes TEP/TDM répartis sur l'ensemble du territoire français soit un système pour environ 800000 habitants. Ces chiffres représentent une augmentation de 300% par rapport à l'année 2003 où seulement 25 appareils étaient installés à cette date, l'objectif étant d'équiper chaque région d'au moins un scanner TEP (Bourguet 2005). Il existe également une vingtaine de cyclotrons (21 en 2008) répartis de façon homogène sur le territoire français pour l'approvisionnement des différents centres d'imagerie en radiopharmaceutiques.

1.2 Tomographie par émission monophotonique (TEMP)

Ce paragraphe expose ici le principe de la TEMP en abordant les aspects techniques avec la description de la tête de détection et du collimateur.

1.2.1 Description de la tête de détection

Le rôle de la γ caméra est de détecter et de comptabiliser les photons γ émis par le radiotracer au sein de l'organisme, de recueillir et de stocker les informations relatives à ces photons (position, énergie) et finalement de déterminer la localisation des points d'émission de ces photons et d'en fournir une représentation. Une γ caméra se compose d'une ou de plusieurs têtes de détection comportant les

éléments nécessaires à la détection et au traitement des photons γ . Chaque tête est protégée par un blindage en plomb pour minimiser le bruit de fond introduit par des sources radioactives externes au champ de vue (FOV acronyme anglais pour « field of view ») de la γ caméra. On peut regrouper au sein de chaque tête de détection (illustrée figure 1.4):

Un cristal scintillant

Il permet la détection des photons γ par les propriétés d'émission de la lumière (rayonnement fluorescent ou phosphorescent) de certains matériaux lors de l'absorption des rayonnements radioactifs par ces derniers et excitation par une particule chargée. Ces particules sont des électrons produits par l'effet photoélectrique ou par effet Compton. C'est lors de la désexcitation des molécules que se produit une émission de photons lumineux (phénomène de scintillation). Un cristal souvent utilisé est l'iodure de sodium (NaI) contenant des impuretés de thallium (Tl) améliorant l'efficacité de la scintillation.

Un guide de lumière

Il assure principalement le couplage optique entre le cristal scintillant et les tubes photomultiplicateurs pour optimiser le transport des photons lumineux.

Un arrangement de tubes photomultiplicateurs

Leur rôle est de convertir l'énergie lumineuse des photons de fluorescence en signal électrique exploitable.

L'électronique de traitement du signal associée

Circuit analogique fournissant la localisation des photons γ dans le cristal et réalisant la spectrométrie ; processeurs assurant l'acquisition des données, leur stockage et leur traitement tels les corrections en ligne.

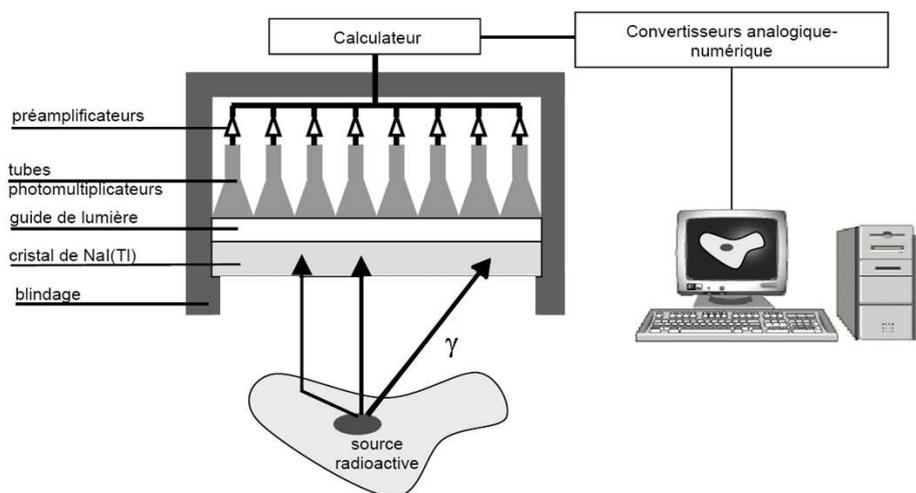


Figure 1. 4 : différents éléments composants une tête de détection de γ caméra

1.2.2 Le collimateur

Le collimateur a un rôle crucial et consiste à sélectionner les photons incidents suivant une orientation définie. Comme le rayonnement γ est émis suivant n'importe quelle direction de l'espace, le collimateur doit éliminer tous les photons qui n'ont pas la direction requise pour le processus de formation de l'image. Cette direction est fonction de sa géométrie. Par exemple, dans le cas du collimateur à géométrie parallèle, on ne prend en compte que les photons qui arrivent perpendiculairement à la surface des détecteurs et les images acquises représentent ainsi les projections orthogonales de l'objet.

D'un point de vue pratique, le collimateur est une plaque constituée d'un matériau très absorbant (plomb, tungstène, or, ...) percée de trous (quelques milliers, initialement cylindriques et actuellement hexagonaux) répartis sur une surface d'environ 50 cm par 50 cm avec une épaisseur suffisante (plusieurs dizaines de millimètres) pour stopper la quasi totalité des photons γ qui le frappent ou atténuer l'énergie des photons déviés de leur trajectoire. Le fait d'avoir des trous hexagonaux permet d'augmenter la surface de détection. Ces trous sont séparés par des septas, fines parois de matériau absorbant. Seuls les photons émis dans l'axe d'un trou traversent le collimateur et libèrent leur énergie dans le cristal.

La figure 1.5 illustre l'intérêt de la collimation pour localiser une source ponctuelle. Sans collimateur, les photons γ émis par une source ponctuelle se distribueraient sur l'ensemble du détecteur et l'image générée serait complètement floue. En utilisant un collimateur seuls les photons émis dans l'axe des trous et arrivant au détecteur avec une énergie suffisante seront pris en compte dans le processus de reconstruction de l'image.

En pratique, on constate que seulement un photon sur 10000 initialement émis participe à la formation de l'image. La majorité des photons émis disparaît dans le collimateur, et d'autres phénomènes tels que l'atténuation (qui sera décrit par la suite) viennent encore diminuer le nombre de photons collectés. Le signal recueilli est par conséquent très faible.

Les collimateurs sont définis par leur hauteur, leur surface ainsi que par le nombre, la forme et la dimension de leurs trous. La hauteur et le diamètre des trous influent sur la résolution spatiale de la γ caméra (c.a.d. sa capacité à distinguer deux sources proches) celle-ci étant d'autant plus mauvaise que le rapport diamètre/hauteur est grand. Les septas doivent quant à eux avoir une épaisseur d'autant plus grande que l'énergie des rayonnements à sélectionner est importante. En fonction de ces différentes caractéristiques, on obtient différents types de collimateurs dont les plus répandus sont :

- Les collimateurs basse énergie, haute résolution ou très haute résolution dont les canaux sont longs, étroits et nombreux
- Les collimateurs basse énergie, tout usage, de performances moyennes
- Les collimateurs moyenne énergie ou haute énergie dont les septas sont épais

Il existe différents types de collimateurs, adaptés à des domaines d'applications particuliers. La figure 1.5 illustre les différents collimateurs existants. Les plus répandus sont les collimateurs à trous parallèles et il en existe différentes sortes suivant les énergies des isotopes utilisés et le type d'examen réalisé. Un intérêt important est également porté sur les collimateurs convergents. Contrairement au collimateur parallèle dont le FOV est égal à la taille du détecteur, les collimateurs convergents permettent d'augmenter la surface de projection sur le détecteur et par conséquent la sensibilité de mesure (d'un facteur 2,5 environ). Cependant si la projection est plus grande que le détecteur lui-même il apparaît alors des effets de troncature. Ce type de géométrie nécessite une correction de la géométrie d'acquisition (« rebinnage ») ou l'utilisation d'algorithmes de reconstruction adaptés. Les collimateurs convergents comme le collimateur en éventail (fan-beam) permettent un gain en sensibilité de détection et sont particulièrement adaptés à l'imagerie cérébrale du fait que le cerveau s'avère beaucoup plus petit que le champ de vue de la caméra (De Dreuille 1998). Il existe également des collimateurs divergents pour l'imagerie corps entier. Le collimateur sténopé (pinhole) consiste quant à lui en une seule ouverture de 3 à 5 mm de diamètre située au bout d'un blindage conique et est le plus souvent utilisé pour l'imagerie des organes de petite taille et superficiels comme la glande thyroïde. Il permet d'obtenir un fort agrandissement et donc une amélioration de la résolution spatiale du système.

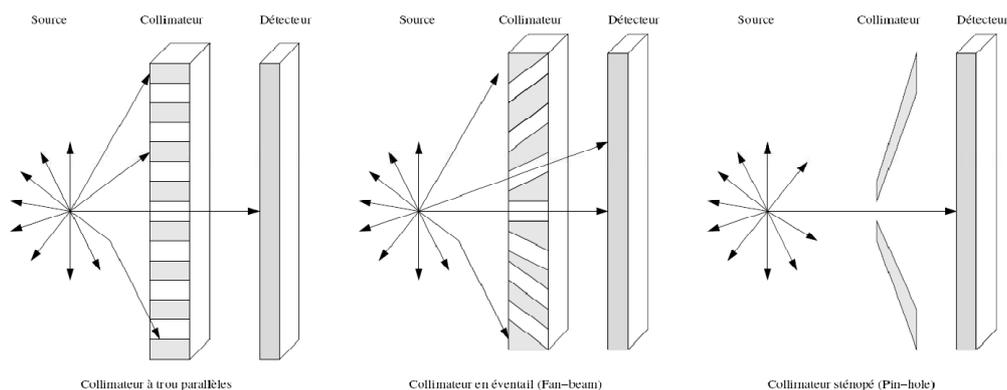


Figure 1.5 : différents types de collimateur

Les collimateurs peuvent être aussi caractérisés par leur résolution spatiale et leur efficacité géométrique (Anger 1964, Gantet 1996). La résolution spatiale correspond à la largeur à mi-hauteur de la réponse impulsionnelle moyenne et l'efficacité géométrique au rapport entre le nombre de photons transmis par le collimateur et le nombre de photons initialement émis par la source.

Dans la suite, nous nous intéressons à l'évaluation des performances des γ caméras.

1.3 Tomographie par émission de positons (TEP)

Ce paragraphe introduit à présent la TEP en illustrant les principes physiques sous jacents à ce type d'imagerie. Le principe d'annihilation est tout d'abord abordé avant de décrire le dispositif de détection en coïncidence.

1.3.1 Principes physiques de l'annihilation

La TEP repose sur la détection de la distribution d'émetteurs de positons ou particules chargée β^+ , antimatière de l'électron. Les isotopes émetteurs de positons libèrent aussi un neutrino, particule de charge électrique nulle et de masse au repos trop faible pour être appréciée. Les positons ont un parcours moyen dans la matière réduit. Le positon émis, lors de la désintégration nucléaire du radioélément, perd progressivement son énergie cinétique par interaction avec des électrons du milieu environnant. Après dissipation de son énergie cinétique, le positon entre en collision avec un électron (e^-) ce qui provoque leur annihilation mutuelle. La réaction d'annihilation est accompagnée par l'émission de deux rayonnements gamma de 511 keV chacun selon un angle de pratiquement 180° (l'angle formé n'est pas exactement de 180° mais de $180 \pm 0.25^\circ$ en raison de la loi de conservation de la quantité du mouvement) (Cf. figure 1.6).

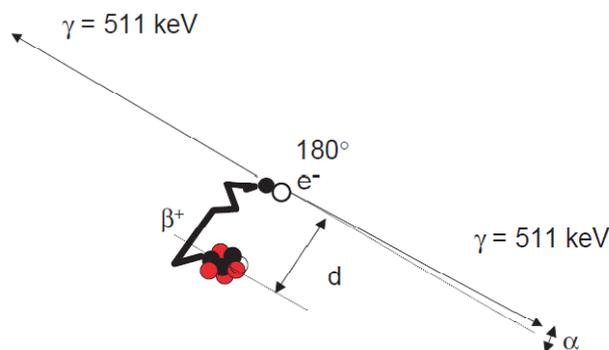


Figure 1.6 : désintégration du positon et réaction d'annihilation (encore appelée « production de paire »)

Ces sont ces photons de 511 keV en coïncidence qui seront détectés par le système TEP et aboutiront à une reconstruction tridimensionnelle de la distribution radioactive.

1.3.2 Description du dispositif de détection en coïncidence

La mesure des données en TEP repose sur la détection des deux photons émis suite au phénomène d'annihilation du positon avec un électron du milieu. Sachant qu'ils ont été émis en coïncidence il est possible de déterminer leur direction de propagation : il s'agit de la droite passant par les deux sites de détection. Le lieu d'annihilation est ainsi théoriquement localisé sur cette droite virtuelle, appelée ligne de coïncidence (ou en anglais, LOR pour « line of response »). Afin de déterminer le lieu plus précis de l'annihilation sur chaque LOR, on a recourt à la reconstruction tomographique à partir de

toutes les coïncidences détectées lors de l'examen TEP ainsi qu'à différentes méthodes de corrections permettant d'améliorer les images. Il est également possible d'utiliser ce qu'on appelle le temps de vol (ou en anglais, TOF pour « time of flight »), principe qui sera introduit par la suite.

Sur le même principe que pour la γ caméra en TEMP, les détecteurs sont formés par un assemblage spécifique composé de cristaux scintillants inorganiques, couplés avec plusieurs photo-détecteurs, chacun composé d'un tube photo-multiplieur et d'une photo-diode à base de semiconducteur pour permettre la détection de lumière (Cf. figure 1.7).

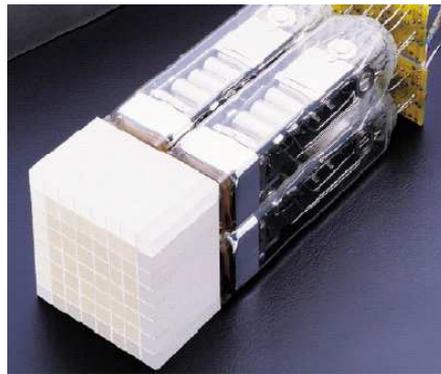


Figure 1. 7 : photo d'un détecteur avec cristal lutetium oxyorthosilicate (LSO)

Le choix d'un cristal scintillateur va dépendre de ses propriétés intrinsèques (Visvikis 2004(a)). On peut notamment citer:

- la densité et le coefficient d'atténuation du scintillateur à 511 keV conditionnant la sensibilité,
- la photofraction conditionnant la résolution spatiale et le diffusé
- les paramètres de l'émission lumineuse (constante de temps et rendement lumineux) déterminant la résolution temporelle et la résolution en énergie

Les caméras TEP actuelles sont principalement équipées de cristaux d'orthosilicate de lutétium (LSO) ou d'oxyorthosilicate de gadolinium (GSO) (cristaux qui équipent la caméra TEP du CHU Bretonneau de Tours). Ces deux cristaux possèdent des propriétés intéressantes permettant de réduire de façon significative le nombre de détections de coïncidences aléatoires et diffusées. Les machines utilisant les informations sur le temps de vol sont souvent équipées de cristaux spécifiques (e.g. fluorure de baryum (BaF₂), lutetium aluminium perovskite (LuAP)), dont la constante de temps donne accès à une information supplémentaire sur le lieu de l'annihilation. Comme dans le cas de la TEMP, l'utilisation de semi conducteur est également d'actualité pour remplacer les détecteurs actuels (Morimoto 2008).

Comme vu précédemment, un positon émet deux photons γ de 511 keV en coïncidence lors du phénomène d'annihilation. Ces photons sont détectés grâce à des couronnes de détecteurs élémentaires

(figure 1.8). Les tomographes actuellement disponibles sont constitués de 16 à 32 couronnes de détecteurs dont le nombre total peut atteindre quelques milliers. Le photon arrive dans le cristal et émet des rayonnements lumineux qui vont décroître. Ces photons lumineux sont collectés au niveau des photomultiplicateurs et la quantité de lumière recueillie est proportionnelle à la quantité d'énergie du rayonnement.

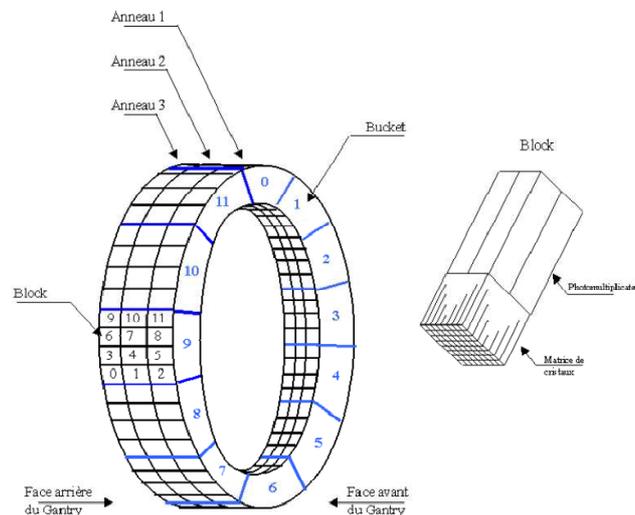


Figure 1. 8 : schéma d'une couronne de détecteurs en TEP

Le système détecte seulement des désintégrations ayant lieu à l'intérieur d'un volume défini par les droites qui relient les détecteurs. Les dimensions et le nombre de ces couronnes définissent la taille du champ de vue. La ligne virtuelle (LOR pour line of response) reliant les deux détecteurs concernés par la détection de la paire de photons γ indique que l'annihilation s'est produite le long de cet axe. On réalise par là une collimation électronique (au contraire de la TEMP où la provenance d'un photon est déterminée par une collimation physique). On dit que la détection est simultanée et on parle alors de coïncidences vraies (figure 1.9(a)) si les deux photons γ sont détectés dans un intervalle de temps inférieur à la fenêtre de coïncidence (ou fenêtre temporelle) déterminée par l'électronique de comptage. Pour les tomographes actuels, la fenêtre de coïncidence varie entre 4 et 20 ns.

En TEP on peut distinguer également 2 autres types de coïncidences et donc de LOR (illustrées figure 1.9):

- Les coïncidences fortuites ou aléatoires (figure 1.9(b)): il s'agit dans ce cas de la détection simultanée de deux photons provenant de l'annihilation de deux positons différents, pendant la même fenêtre temporelle. L'information spatiale est alors incorrecte. Le taux de coïncidences fortuites R dépend linéairement de la fenêtre temporelle donc de la rapidité du scintillateur et augmente avec le carré de la radioactivité présente dans le champ de vue soit $R = 2\tau S^2$ avec τ la résolution temporelle du détecteur et S le taux de détection des photons simples. Le phénomène de

coïncidences fortuites génère un bruit de fond dans l'image reconstruite entraînant une baisse de contraste et une surestimation des concentrations d'activité.

- Les coïncidences diffusées (figure 1.9(c)): elles sont de deux types, intervenant soit dans le cristal ou au sein du sujet. Dans le premier cas, le rayonnement est diffusé, perd une partie de son énergie et ne sera pas pris en compte comme coïncidence vraie de part l'utilisation de la fenêtre en énergie du détecteur. Dans le second cas la diffusion Compton entraîne une perte d'énergie et un changement de direction du photon incident. Pour ce type de coïncidence, l'annihilation du positon est assignée à une position incorrecte. La discrimination entre coïncidences diffusées et coïncidences vraies est difficile et dépendra essentiellement de la résolution en énergie des détecteurs. Ce phénomène contribue à produire un bruit de fond de basse fréquence dans l'image reconstruite finale, à diminuer le contraste et à perturber la quantification.

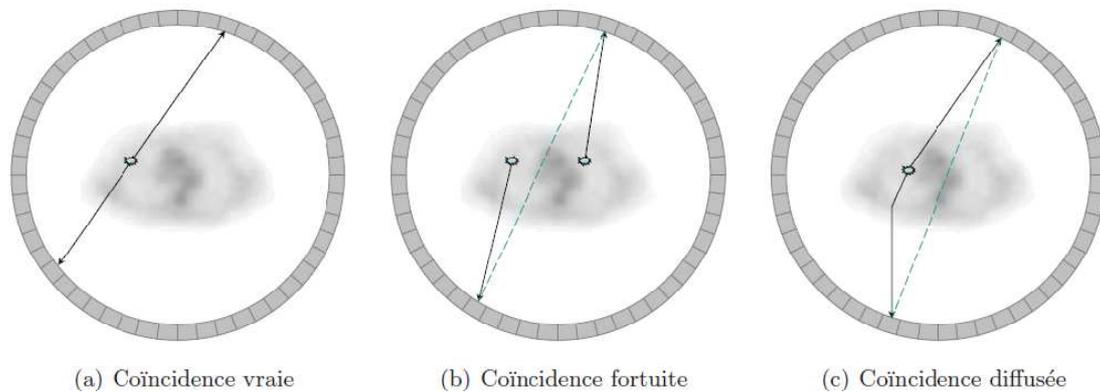


Figure 1.9 : les trois différents types de coïncidences : vraie, fortuite et diffusée

1.4 Principales limitations de l'imagerie de tomographie d'émission et corrections apportées

Ce paragraphe fait le récapitulatif des principales limitations rencontrées en tomographie d'émission (TEMP ou TEP) et précise les méthodes habituellement utilisées afin de corriger ces effets. Ces derniers sont séparés en deux catégories : les facteurs physiologiques relatifs au patient et les facteurs physiques.

1.4.1 Les facteurs physiologiques

Différents facteurs physiologiques contribuent à réduire le nombre de photons détectés durant l'acquisition et de ce fait limitent la quantification des images. D'autres facteurs contribuent également à générer des artefacts dans les images produites par la caméra. Tout d'abord, les caractéristiques du radiotracer (tropisme, qualité du produit ...), la dose administrée, la durée d'acquisition ou encore la cinétique du traceur au sein du patient auront un impact considérable sur l'image finale de la représentation de la distribution radioactive. Le tropisme est un élément majeur du fait que les

radiotraceurs ne sont pas totalement spécifiques, se fixant prioritairement sur une cible donnée mais également de façon plus ou moins importante sur d'autres organes. Ce phénomène produit une activité de fond non désirée et donc une perte de contraste (défini comme le rapport de la différence d'activité mesurée entre une RDI et le fond radioactif sur l'activité mesurée dans le fond radioactif) et de statistique de détection. Le temps d'acquisition ainsi que la dose administrée jouent également un rôle important sur le résultat final. Le temps est fixé de telle sorte à obtenir une image de qualité suffisante et à tenir compte de la tolérance du patient. La dose est quant à elle réglementée et limitée afin de ne pas atteindre un seuil critique pour le patient. Il est également à noter que les mouvements du patient qu'ils soient de nature physiologique (comme la respiration ou le mouvement cardiaque) ou fortuite (l'immobilité parfaite du patient n'étant pas possible durant toute l'acquisition) génèrent des artefacts dans l'image ainsi qu'un flou cinétique pouvant gêner l'interprétation des images (Visvikis 2004(a)). Les mouvements physiologiques peuvent entraîner des sous-estimations d'activité allant jusqu'à 150% dans des tumeurs pulmonaires (Nehmeh 2004) et des sur-évaluations de volume de 100% pour les lésions dont le diamètre est inférieur à 15 mm (Yarenko 2005). Ces artefacts sont dus à l'ensemble des mouvements survenant au cours d'une acquisition TEP ou TEMP qui dure en moyenne 20 min et qui par conséquent génèrera une image « moyennée » sur l'intégralité de l'acquisition. De nombreux travaux ont étudié la correction de ce phénomène notamment en utilisant l'apport de l'imagerie anatomique. Une revue des différentes méthodes de correction peut être consultée (Visvikis 2003(a)). La figure 1.10 illustre les artefacts résultant de la respiration chez un patient TEP simulé ainsi que le résultat obtenu après correction par une de ces méthodes.

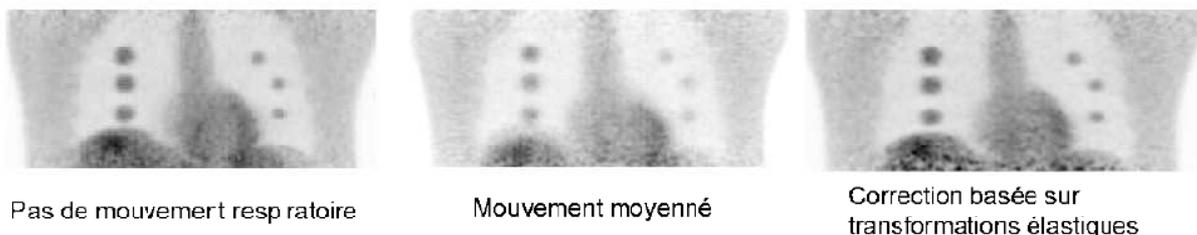


Figure 1.10 : d'un point de vue quantitatif, la récupération d'activité dans les tumeurs simulées est de l'ordre de 72-90%, l'information de position est corrigée à hauteur de 78-100% et l'étalement (FWHM) de 67-92%.

Finalement, la corpulence du patient peut également affecter la qualité de l'image finale due à l'importance de la diffusion et de l'atténuation des photons incidents contribuant à diminuer la statistique de comptage. Ces différents aspects ne seront pas pris en compte dans ce travail de thèse.

1.4.2 Facteurs physiques

Les images TEMP/TEP représentent la distribution d'un paramètre fonctionnel mesurable par analyse de la distribution du radioélément. Une caractéristique physiologique ou métabolique est obtenue grâce à un modèle mathématique mais il faudra corriger des erreurs dues à différents facteurs dégradant. Parmi ces facteurs on considère principalement :

- l'atténuation des photons par les tissus traversés
- la diffusion Compton des photons dans le patient et le détecteur
- les coïncidences fortuites (spécifique à la TEP)
- le bruit de mesure résultant de la nature statistique de l'émission des photons et le bruit affectant le signal détecté

Les photons γ émis par une source radioactive interne peuvent subir différents types d'interactions, comme l'effet photoélectrique, la diffusion Compton, la diffusion Rayleigh, et la production de paires. La production de paires vue précédemment ne concerne que la TEP dans la mesure où elle nécessite une énergie seuil de 1,022 MeV (2×511 keV) et la diffusion Rayleigh est quant à elle considérée comme négligeable.

L'effet photoélectrique

Les photons γ font partie du rayonnement électromagnétique émis au cours des transitions nucléaires et peuvent ainsi subir l'effet photo-électrique. Ce phénomène (illustré figure 1.11) doit se comprendre comme l'absorption, par un atome, de la totalité de l'énergie $E = h\nu$ d'un photon incident. Cette énergie excédentaire est transférée à un électron (généralement des couches K ou L, et possédant une énergie de liaison E_l) qui est éjecté de sa couche électronique et emporte l'excédant sous forme d'énergie cinétique E_c . L'effet photo-électrique ne peut avoir lieu avec un électron que si E est égal ou supérieur à E_l . E_c est absorbé par le milieu tandis que l'ionisation de l'atome (de part la présence d'un « trou » sur la couche à laquelle appartenait l'électron) est suivie de l'émission de photons de fluorescence ou de la projection d'électrons Auger, dont l'énergie cinétique est également absorbée par le milieu. L'absorption réduit le nombre de coups provenant du centre d'un objet d'un facteur 4 à 10 pour les photons de 140 keV (Jaszczak 1981).

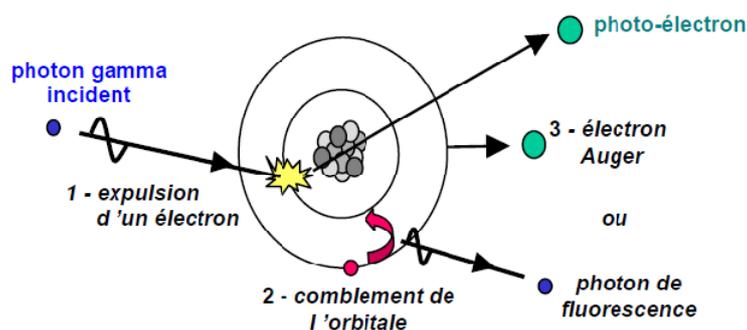


Figure 1. 11 : illustration de l'effet photo électrique

L'effet photoélectrique est important pour les faibles énergies ($h\nu$) des photons, de quelques dizaines de keV à 1 MeV et il l'est d'autant plus que le matériau a un numéro atomique élevé.

La diffusion Compton

La diffusion Compton est l'interaction dominante pour les énergies comprises entre 70 et 600 keV. C'est l'interaction d'un photon avec un électron peu lié du milieu absorbeur (Cf figure 1.12). Au cours de la diffusion Compton, un photon primaire transfère une partie de son énergie à un électron faiblement lié du milieu environnant. Le photon est alors dévié de sa trajectoire d'un angle θ et l'électron recule dans une direction φ par rapport à la direction incidente. L'effet Compton peut se produire sur toutes les couches électroniques mais les énergies cinétiques et de liaison de cet électron externe doivent être négligeables par rapport à celle du photon incident. En TEMP/TEP, la principale origine des photons diffusés est l'interaction des photons émis avec les tissus du patient (Mas 1990).

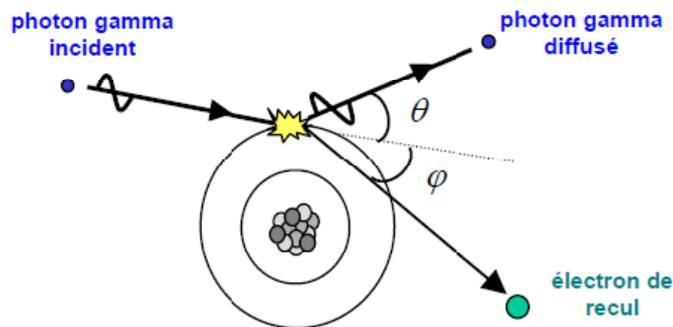


Figure 1. 12 : illustration de la diffusion Compton

Lors d'une acquisition TEMP la proportion de rayonnement diffusé représente environ 30% des coups. En TEP, les septas utilisés en mode 2D limitent de façon importante la détection de photons diffusés (les coïncidences diffusées représentent alors environ 10% des coïncidences totales). En mode 3D, le nombre de coïncidences diffusées augmente d'un facteur 4 à 5 de part la géométrie de détection et la correction de ce phénomène devient alors obligatoire.

Dans les cas de diffusions en chaîne et de diffusions à des angles importants (qui entraînent des pertes significatives en énergie) les photons diffusés peuvent être en grande partie éliminés par l'utilisation de fenêtres énergétiques. Les photons diffusant à petits angles (probabilité plus importante aux énergies utilisées en TEMP) perdent beaucoup moins d'énergie et sont peu déviés de leur direction initiale de propagation. Ces photons transportent alors une information erronée quant à la localisation du point d'émission. Sur les images, cela se traduit par du flou et par un voile de fond à basse fréquence spatiale dus à l'introduction d'événements mal localisés dans les projections acquises. La diffusion conduit donc à une perte de contraste et affecte la résolution des images, tout en surestimant l'activité absolue (El Fakhri 1999). L'utilisation d'une fenêtre en énergie pour différencier photons diffusés et photons primaires est difficilement possible pour la diffusion à petits angles de part la résolution en énergie limitée des γ caméras. Différentes stratégies de correction de la diffusion ont été développées. De nombreuses méthodes sont basées sur la soustraction des images diffusées qui peuvent être estimées à partir de mesures dans plus d'une fenêtre d'énergie. On peut citer à titre

d'exemple la méthode de fenêtre Compton (Jaszczak 1984) ou les approches à deux (King 1992) ou trois (Ogawa 1991) fenêtres énergétiques. Ces méthodes ne suffisent cependant pas à éliminer totalement le diffusé. Une autre approche consiste à repositionner les photons diffusés, c'est-à-dire à déterminer leur lieu d'émission réel par modélisation (via simulation Monte Carlo) de la dispersion due au diffusé dans la réponse impulsionnelle du système (Beekman 1996, Bailey 1998). Ce type de méthode est actuellement mis en œuvre sur des systèmes commerciaux.

L'atténuation

L'atténuation est un phénomène non isotrope dans l'organisme, qui varie en fonction de la composition et de l'épaisseur des milieux traversés ainsi que de l'énergie des photons. Ces derniers, une fois émis, peuvent interagir avec les tissus du patient lors de leur traversée et être déviés ou absorbés. En l'absence de correction de ces facteurs d'atténuation, les images obtenues en TEP sont incorrectes aussi bien qualitativement que quantitativement (illustré en TEP figure 1.13). L'expression analytique de l'atténuation est connue exactement. Le nombre N de photons γ transmis après la traversée d'un milieu d'épaisseur x (en cm) est donné par une loi d'atténuation exponentielle :

$$N(x) = N_0 e^{-\mu x} \quad (1.1)$$

Où le coefficient d'atténuation linéique μ représente la probabilité d'interaction d'un photon par unité de longueur et s'exprime en cm^{-1} et N_0 le nombre de photons γ initial. Ce coefficient linéique dépend de l'énergie des photons γ et du numéro atomique du milieu traversé. Il augmente avec la densité du milieu traversé. A titre d'exemple, pour des photons de 140 keV, il vaut 0.003 mm^{-1} pour les poumons, 0.012 mm^{-1} pour les tissus mous (assimilés à de l'eau) et 0.03 mm^{-1} pour les os. Un faisceau de photons γ à 140 keV sera atténué de moitié par une épaisseur d'environ 5 cm de tissus mous.

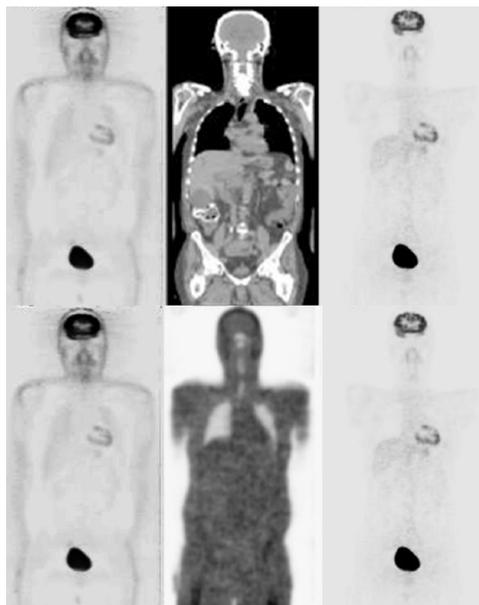


Figure 1. 13 : images ^{18}F -FDG TEP corps entier, sans correction d'atténuation (colonne de gauche) et avec correction (colonne de droite), en utilisant une image TDM (en haut) ou une image de transmission (en bas).

L'atténuation est un facteur majeur en TEMP/TEP. L'atténuation diminue le nombre de photons détectés dans les projections par absorption totale, ce qui dégrade le rapport signal-sur-bruit (Jaszczak 1981) et peut générer des sous estimations de l'activité mesurée ou encore des artefacts et distorsions importantes dans les images. Il existe de nombreuses techniques de compensation de l'atténuation. Elles peuvent être classées en plusieurs catégories suivant qu'elles agissent pendant (transformée de Radon atténuée pour tenir compte de l'atténuation sur les projections (Bellini 1979, Metz 1995, Natterer 2001)) ou après (Chang 1978, Faber 1984) le processus de reconstruction analytique ou itératif. Ces méthodes font une correction d'atténuation uniforme, en prenant un μ moyen pour l'ensemble du volume ou tiennent compte de la géométrie et de la constitution des tissus au moyen d'une carte des μ . Elles utilisent pour cela des données supplémentaires de transmission provenant d'un scanner X ou de sources externes (illustration en TEP figure 1.13 au centre où l'image de transmission permet de mesurer le facteur de correction pour chaque ligne de coïncidence en fournissant l'information de densité des tissus). Dans le cas d'une correction basée sur les données tomодensitométriques, l'image TDM est d'abord mise à l'échelle (réduction de la taille de la matrice) et lissée (au moyen d'un filtre gaussien) afin d'être à la même résolution spatiale que l'image fonctionnelle. Il est ensuite possible d'utiliser une relation bilinéaire (figure 1.14) afin de passer des unités Hounsfield au coefficients d'atténuation à 511keV afin de générer une image d'atténuation pour corriger les données fonctionnelles. Les deux méthodes les plus utilisées en routine clinique sont la méthode de Chang itérative avec rétroprojection filtrée (TEMP) et la méthode de modélisation de l'atténuation dans OSEM (TEMP et TEP). On peut noter également que la correction d'atténuation a un impact significatif sur la sensibilité et la précision du diagnostic (e.g. (Hustinx 2000) en TEP).

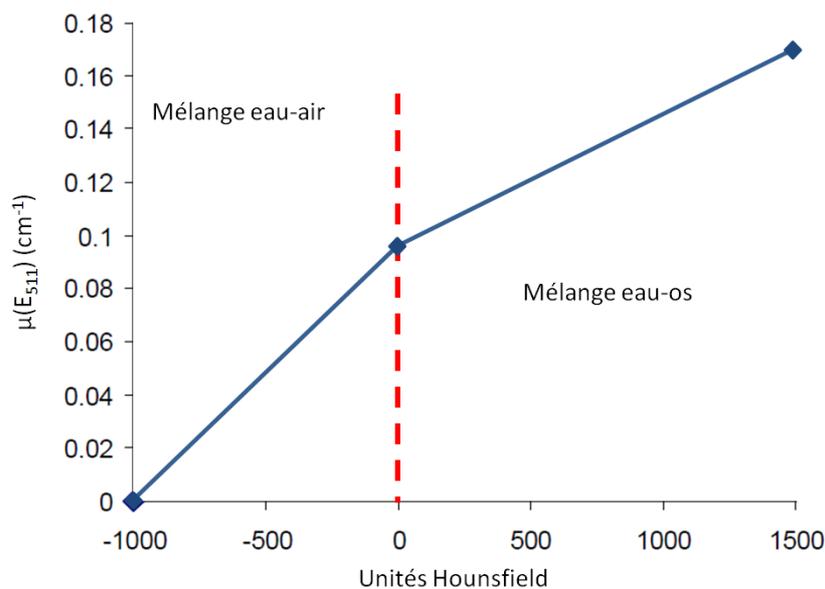


Figure 1. 14 : courbe de conversion pour passer des unités Hounsfield aux coefficients d'atténuation à 511keV. On considère ici que l'unité Hounsfield est déterminée par un mélange de deux composantes avec des densités et facteur d'échelle connus.

Les coïncidences fortuites en TEP

La correction de ce phénomène spécifique à la TEP s'effectue par simple soustraction de ces coïncidences fortuites, ces dernières pouvant être estimées par différentes méthodes. Ces coïncidences peuvent tout d'abord être mesurées directement dans une fenêtre temporelle décalée du fait de leur probabilité de détection qui est uniforme au cours du temps (car ces coïncidences ne sont pas corrélées à l'annihilation d'un seul positon, mais résultent de l'annihilation de deux positons). Cette technique est actuellement la plus largement utilisée et présente l'avantage de mesurer la distribution spatiale des coïncidences aléatoires. Les coïncidences aléatoires peuvent également être indirectement estimées à partir du nombre total de photons détectés par chaque détecteur en utilisant la relation $R = 2\tau S^2$ où τ exprime la résolution temporelle du détecteur et S le taux de détection des photons simples. Une autre façon encore peut consister à estimer les coïncidences aléatoires à partir de la distribution des coïncidences dans les projections en dehors du patient, par une acquisition de calibration ou encore estimée directement. Chacune de ces méthodes possède ses avantages et inconvénients (Brasse 2005). La soustraction se traduit par une augmentation du bruit au niveau des projections (Brasse 2005). Il est cependant possible de filtrer le sinogramme des coïncidences fortuites afin de réduire les fluctuations statistiques.

Le bruit

Le bruit correspond à une fluctuation statistique suivant une loi de Poisson, et se superposant au signal. Celui-ci intervient tout au long de la chaîne de détection depuis l'émission radioactive des photons jusqu'à conversion des photoélectrons en électrons par la photocathode. Le bruit intervient également lors de la reconstruction des images. Ce bruit peut introduire des artefacts et influencer le rapport signal sur bruit (SNR, signal to noise ratio). Le bruit que l'on retrouve dans les images reconstruites ne suit plus une distribution de Poisson et dépend en grande partie de l'algorithme de reconstruction utilisé (Qi 2003, Qi 2005). Il peut être pris en compte au sein de ces algorithmes ou encore en post-reconstruction directement sur les images. Dans la suite de cette thèse, lorsque nous parlerons de bruit, il s'agira en général de la variation des valeurs des voxels dans une RDI donnée (variance) et une moyenne éventuellement biaisée par rapport à une valeur réelle supposée.

1.5 Evaluation des performances des caméras TEMP et TEP

Les images fournies par la γ caméra ou la caméra TEP ne correspondent pas à une représentation exacte de la distribution de la radioactivité, en particulier à cause des défauts du détecteur et de l'électronique associée. On caractérise par conséquent ces caméras par un ensemble de performances intrinsèques. Ces paramètres dépendent des caractéristiques des différents composants du système de détection et sont très souvent corrélés. Chacun d'entre eux joue un rôle particulier contribuant aux performances générales des caméras. Pour mesurer ces performances, il existe plusieurs protocoles,

dont celui le plus connu de la norme NEMA (National Electrical Manufacturers Association). Les principaux paramètres sont décrits ci après.

1.5.1 La résolution en énergie

Elle dépend des propriétés du cristal scintillant et traduit la précision avec laquelle le détecteur détermine l'énergie du photon. Elle reflète notamment la capacité du système de détection à rejeter certaines sources de bruit comme le rayonnement diffusé (Bendriem 1995). La résolution en énergie peut être améliorée par l'utilisation de nouveaux matériaux de détection ou des matériaux semi conducteurs présentant des caractéristiques plus intéressantes en terme de temps de décroissance, de rendement lumineux et d'encombrement, par rapport aux cristaux couramment utilisés comme le NaI(Tl) en TEMP par exemple.

1.5.2 La résolution temporelle

Définie comme l'intervalle de temps qui suit la détection d'un photon γ et pendant lequel aucun autre photon ne peut être détecté. Il s'agit d'un temps mort principalement fonction du cristal (temps de décroissance) et de l'électronique associée. Elle détermine la fenêtre temporelle de détection en TEP.

1.5.3 Le taux de comptage

En TEMP il représente le nombre de coups par seconde qu'il est possible de détecter pour une source d'activité donnée. Les performances en termes de comptage dépendent essentiellement de la conception générale du détecteur et de son électronique. Les performances en taux de comptage sont mesurées au moyen de fantômes pour les examens cérébraux et corps entiers. Le comportement d'une caméra TEP en taux de comptage est représenté par le rapport entre les coïncidences vraies (signal utile) et les coïncidences aléatoires et diffusées (correspondant à du bruit). Le rapport entre le signal utile et le bruit peut être estimé par le calcul d'un paramètre global, le NEC (de l'anglais « noise equivalent count ») (Strother 1990). Il s'agit d'un indice représentant le taux de comptage équivalent d'un système où les coïncidences aléatoires et diffusées seraient intégralement éliminées à l'acquisition et où l'on ne tient pas compte des amplifications du bruit dues à la reconstruction. La courbe NEC (Cf. figure 1.15) est obtenue en combinant les différents taux de comptage (en fonction de la concentration radioactive) et le maximum de cette courbe indique le meilleur rapport entre les différents types d'évènements mesurés, déterminant la plage d'activité optimale pour l'utilisation d'une caméra TEP.

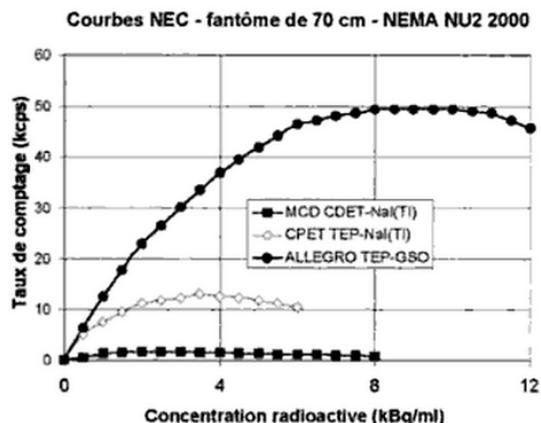


Figure 1. 15 : exemple de courbe NEC

1.5.4 La sensibilité

Il s'agit du nombre de coups (photons primaires n'ayant subi aucune interaction avant d'atteindre le cristal) détectés dans le FOV par unité de temps et par unité de concentration radioactive (e.g. cps.kBq⁻¹.ml⁻¹.s⁻¹). Des systèmes de sensibilité élevée permettent l'acquisition d'images pendant de courtes durées et la diminution des concentrations radioactives administrées. La sensibilité dépend principalement du type de collimateur utilisé en TEMP et du rendement lumineux du cristal. La sensibilité d'une γ caméra n'est pas linéaire lorsqu'on augmente le taux de comptage et décroît même lorsqu'on la soumet à de forts taux. En pratique, l'augmentation de la sensibilité des γ caméras peut être obtenue par l'utilisation de caméras multi-têtes (jusqu'à trois têtes de détection) et « digitales » où chaque PM est numérisé individuellement (un CAN par PM) ou par l'amélioration du système de scintillation ou de photomultiplication. En TEP la sensibilité va dépendre du mode (2D/3D) ainsi que de l'efficacité du système de détection (un cristal scintillant dense, rapide et résolu en énergie entrainera une sensibilité de détection accrue tout en limitant le nombre de coïncidences aléatoires et diffusées).

1.5.5 La résolution spatiale

La résolution spatiale est un paramètre quantifiant la dégradation spatiale tridimensionnelle introduite par un détecteur lors de l'acquisition de l'image d'une source radioactive ponctuelle ou linéaire. Elle est définie comme la distance minimale séparant deux sources ponctuelles, dont les images sont distinctes et discernables. On utilise généralement la notion de largeur à mi-hauteur (LMH ou FWHM de l'anglais « Full Width at Half Maximum ») de la réponse impulsionnelle ponctuelle (fonction de dispersion ponctuelle FDP, ou PSF en anglais pour « Point Spread Function ») ou linéaire (figure 1.16). La résolution spatiale intrinsèque R de la γ caméra (obtenue en absence de collimateur) est à la fois fonction du cristal, des photomultiplicateurs et de l'électronique associée et est d'environ 3 à 4 mm pour un rayonnement à 140 keV et un cristal NaI(Tl). La limite actuelle d'environ 3mm est liée à la manière dont les photons déposent leur énergie dans le cristal et dont les photons optiques sont

détectés par les tubes photomultiplicateurs. La résolution spatiale R de la γ caméra dépend quant à elle du détecteur (cristal et électronique associée), de l'énergie des photons, du collimateur ainsi que de la distance détecteur-source. Elle augmente avec la distance source-cristal et le diamètre des trous du collimateur mais au détriment de la sensibilité de la caméra. Elle peut s'exprimer approximativement en fonction des dimensions du collimateur (Anger 64, Gantet 96). De façon générale elle peut être augmentée en utilisant un collimateur à géométrie adaptée ; des tubes photomultiplicateurs améliorés (e.g. technologie PSPMT, pour Position Sensitive PhotoMultiplier Tube) permettant de concevoir des γ caméras à petit champ pour l'imagerie de petits organes comme la thyroïde (Bussmann 2001) ou pour l'imagerie du petit animal (Loudos 2003) ou encore des cristaux avec un meilleur rendement lumineux (e.g. YSO (oxyorthosilicate d'yttrium), cristaux à base de Lu (Korzhih 2001), $\text{YAlO}_3\text{:Ce}$ utilisé pour les γ caméras à petit champ de vue), ou d'un autre milieu de détection comme les semiconducteurs (études récentes e.g. (Fukizawa 2008, Russo 2009, Ogawa 2009)). En TEP, elle est conditionnée par la résolution des détecteurs du tomographe. Pour le fluor 18 ou d'autres positons de plus faible énergie (< 1 MeV), la résolution spatiale peut, en théorie, atteindre moins de 2mm (e.g. TEP HRRT recherche dédiée cerveau avec une résolution de 1.22mm). Il est important de distinguer la résolution spatiale intrinsèque décrite ci-dessus et découlant directement des propriétés physiques de la caméra, de la taille des voxels de l'image. S'il est en effet possible de reconstruire des images avec des voxels de dimensions fixées arbitrairement (par exemple 2 ou 4 mm de côté), cet échantillonnage précis ne changera en rien la résolution spatiale intrinsèque de la caméra qui reste fixée. Si le fait de reconstruire une image avec une taille de voxel petite permet de bien localiser les objets représentés sur l'image, cela aura également pour conséquence de réduire la statistique de comptage par voxel et donc le SNR, dégradant ainsi l'image. Il est donc nécessaire de trouver un compromis entre la taille des voxels échantillonnant l'objet et la qualité de l'image reconstruite. En routine clinique, la taille des voxels est généralement située entre 2 et 5 mm en TEP. Il faut également noter que la résolution intrinsèque peut varier avec la position dans le champ de vue (elle sera plus précise au centre qu'aux extrémités). La résolution spatiale intrinsèque de la caméra peut être améliorée en générant une carte de résolution spatiale (grâce à l'acquisition d'une source ponctuelle dans tout le champ de vue) et en l'incorporant lors du processus de reconstruction pour prendre en compte l'inhomogénéité dans le champ de vue (Fin 2008). Elle peut également être améliorée en utilisant différentes techniques de correction des EVP (présentées aux chapitres 2 et 3).

1.5.6 Performances des caméras TEMP et TEP actuelles

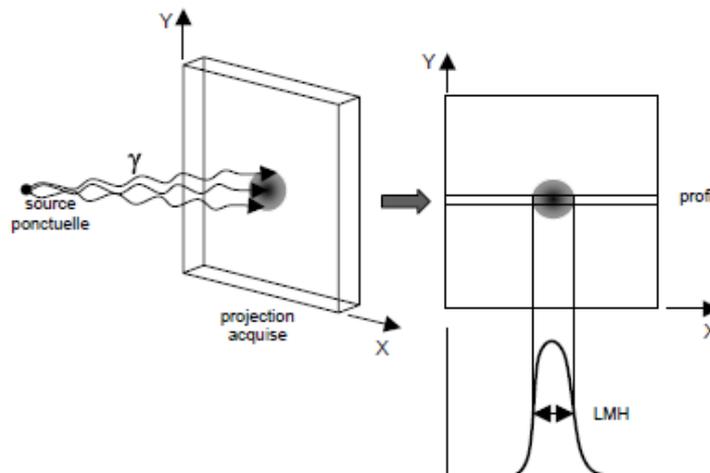


Figure 1. 16 : la résolution spatiale du système est donnée par la largeur à mi-hauteur (LMH) de la fonction de dispersion ponctuelle, obtenue en traçant un profil sur la projection acquise

Les tableaux 1.2 et 1.3 regroupent les différentes caractéristiques des caméras TEMP et TEP actuelles. A titre d'exemple, la γ caméra double-têtes de Tours Helix* Elscint – GE, qui a été utilisée lors de différentes études dans le cadre de cette thèse, a une FWHM théorique de $0.0384 d + 0.6617$ où d représente la distance en mm entre la source et la surface du collimateur et une résolution spatiale (d'après les mesures de FWHM effectuées sur fantôme capillaire en suivant la norme NEMA) de 13.3mm pour le ^{99m}Tc et 14.1mm pour ^{123}I et une résolution en énergie de 9.6% à 140 keV. La caméra TEP Gemini Philips (avec scintillateurs de GSO), utilisée à Tours lors de différentes études, possède quant à elle une FWHM théorique au centre du FOV d'environ 5 mm et 6 mm respectivement dans les plans transverse et axial, ainsi qu'une résolution en énergie de 9% et en énergie du système de 15%.

Résolution spatiale intrinsèque	De 3 à 4 mm (pour le ^{99m}Tc)
Résolution en énergie	Environ 10%
Taux de comptage max	Environ 300 kcps
Uniformité de densité	Environ 3%
Linéarité géométrique	Environ 1/10 mm

Tableau 1. 1 : performances des γ caméras actuelles

Résolution spatiale transaxiale	De 4 à 6 mm
Sensibilité	De 8 à 40 cps/kBq/cc
Résolution en énergie	Environ 15%
Résolution temporelle	De 0.8 à 10 ns environ

Tableau 1. 2 : performances des caméras TEP actuelles

1.6 Les formats de données brutes et les différents modes d'acquisition

Les données brutes peuvent être stockées au format séquentiel (« list mod » en anglais) ou incrémental (frame mode). En mode séquentiel, les informations relatives à chaque photon γ détecté en TEMP ou chaque paire de photons γ détectée en TEP (coordonnées spatiales et temporelle, énergie) sont sauvegardées sous la forme d'une liste d'évènements classés chronologiquement. Il est ensuite possible grâce à cette liste de former n'importe quelle projection et de procéder à une reconstruction d'image optimale en faisant varier les paramètres souhaités. On peut noter que ce mode d'enregistrement des données possède des qualités intéressantes pour effectuer des analyses dynamiques 4D (e.g. la modélisation de la cinétique d'un radiotracer en neurologie). L'inconvénient majeur du mode séquentiel est qu'il nécessite des capacités de stockage importantes au vu du volume de données à enregistrer. Le mode incrémental consiste quant à lui à réorganiser les données acquises (triées dans des histogrammes) dans le but d'accélérer le traitement. Pour ce mode de stockage des données on perd les informations spécifiques à chaque évènement.

Il existe deux modes d'acquisition des données, le mode statique et le mode dynamique, chacun pouvant être associé à un type d'acquisition : mode 2D/3D (TEP) ou planaire/tomographique (TEMP). Pour une acquisition statique une seule image est acquise. L'information temporelle associée aux photons détectés n'est pas exploitée et on utilise donc l'information détectée pendant la durée de l'acquisition. L'acquisition dynamique consiste quant à elle à acquérir une séquence d'images espacées dans le temps et ainsi à obtenir des informations quantitatives sur le fonctionnement d'organes tels que le cerveau, le cœur ou les poumons (cinétique de liaison intermoléculaire). Les applications les plus rencontrées sont l'imagerie cardiaque dynamique, l'imagerie rénale dynamique ainsi que l'imagerie du cerveau dynamique. En TEMP, les deux modes d'acquisition précédents peuvent être utilisés avec un seul radiotracer ou en mode multi-isotopique. On utilise plusieurs radiopharmaceutiques (deux ou plus) possédant un tropisme différent pour le tissu cible. Les images sont alors générées simultanément dans deux fenêtres spectrométriques distinctes (correspondant au pic photoélectrique de chacun des deux radiotraceurs).

Dans le mode planaire, la γ caméra reste en position fixe durant toute l'acquisition. Les projections obtenues représentent alors une vue bidimensionnelle de la distribution tridimensionnelle du radiotracer lorsqu'il est fixé de façon relativement stable dans l'organisme et fournissent des informations essentiellement qualitatives car le nombre de coups détectés dans l'image dépend de la profondeur de l'organe étudié. On peut cependant obtenir des paramètres quantitatifs en appliquant une correction d'atténuation. En mode tomographique, les têtes d'acquisition de la caméra sont en

rotation autour du sujet et plusieurs dizaines d'images (projections) sont successivement acquises, chacune sous un angle différent.

Les modes d'acquisitions 2D et 3D en TEP sont illustrés en figure 1.17. Le mode 2D consiste à placer des septas devant les cristaux. Les photons de 511 KeV qui ne sont pas dans l'axe des septas ne parviennent alors pas jusqu'au cristal ou ne sont pas pris en compte du fait de leur perte d'énergie. Par conséquent, seules les détections en coïncidence survenant dans le plan d'une couronne ou dans des plans adjacents sont considérées. En mode 2D, la TEP ne détecte que des plans directs ou obliques adjacents et convertit ces derniers en plans directs. Il est ensuite possible de procéder à la reconstruction d'un volume 3D par empilement des différentes tranches acquises indépendamment les unes des autres. Ce principe diminue la sensibilité de la machine mais facilite la reconstruction. Le mode 3D est réalisé en l'absence de septa et les photons qui parviennent jusqu'au cristal peuvent alors venir de toutes les directions, ce qui fournit une meilleure sensibilité mais nécessite une reconstruction 3D plus complexe mais plus représentative du volume 3D imagé. Les événements aléatoires, et surtout diffusés doivent impérativement être corrigés dans la mesure où leur nombre augmente de façon significative dans ce mode d'acquisition. On peut également noter l'augmentation de sensibilité en mode 3D qui permet de réduire la dose administrée au patient et/ou la durée d'acquisition de l'examen TEP pour une même qualité statistique dans l'image obtenue.

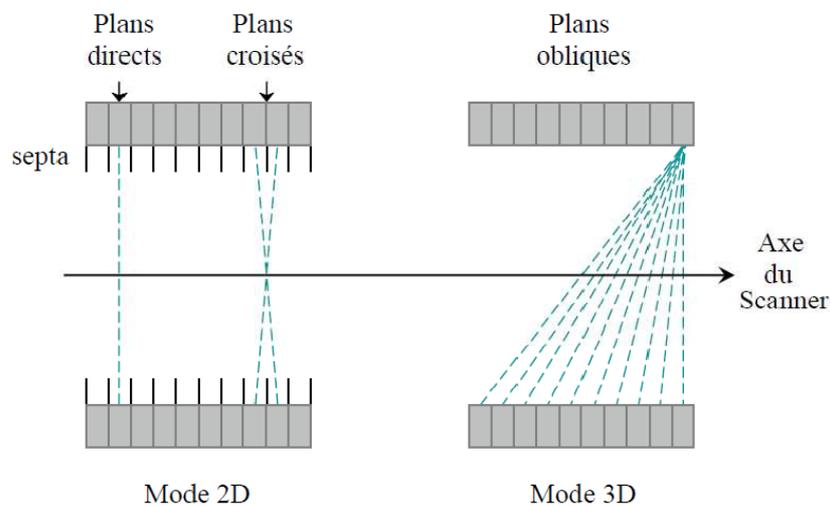


Figure 1. 17 : modes de fonctionnement 2D et 3D en TEP

1.7 La reconstruction tomographique

Les méthodes utilisées sont les mêmes pour la reconstruction des images TEMP, TEP et également TDM. Le terme tomographie provient du grec « tomos » signifiant « section » et « graphein » signifiant « écrire ». Dans le cas de la tomographie d'émission (en TEMP ou TEP) elle consiste donc à visualiser la distribution radioactive au sein des organes en tranches. Pour cela, il faut acquérir sous

plusieurs incidences, les images planaires, ou projections, de la répartition d'une grandeur (la radioactivité) distribuée dans un objet tridimensionnel (l'organisme étudié).

En TEMP, l'information est obtenue à l'aide d'un (ou des) détecteur(s) qui tournent autour de la partie du corps à explorer (suivant une orbite circulaire ou elliptique). Pour chaque incidence, le(s) détecteur(s) réalise(nt) une acquisition de l'objet entier sous un angle différent. De ce fait, durant la rotation (en générale de 360°), des projections bidimensionnelles définies par une série de lignes parallèles sont acquises selon le pas de matrice souhaité (32, 64 ou 128) et nécessaire à la reconstruction de plusieurs plans de coupe.

En TEP, on utilise plusieurs couronnes de détecteurs et on utilise la notion de ligne de coïncidence (LOR) qui représente un volume (VOR de l'anglais « volume of response ») défini par la distance séparant deux détecteurs et la section de ceux-ci (Cf. figure 1.18). La localisation de la source est déterminée par l'intersection des lignes de coïncidence consécutives à de nombreux évènements radioactifs enregistrés par les détecteurs. Le nombre de photons enregistrés pendant un temps t permet de calculer la distribution et la concentration de la radioactivité dans le volume des coupes définies par les couronnes pendant cet intervalle de temps.

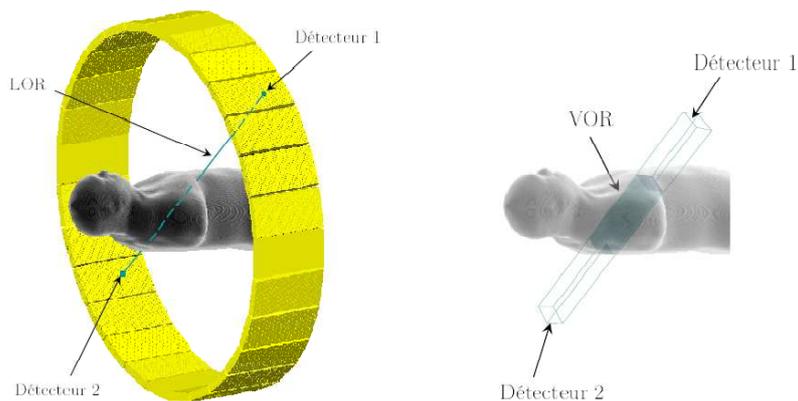


Figure 1. 18 : lignes de coïncidence et volumes associés

Une étape de reconstruction tomographique est nécessaire afin de déterminer la distribution de l'activité en coupes de l'objet et cela à partir de ses projections. Les divers algorithmes de reconstruction peuvent être classés en deux types : les méthodes « analytiques » (méthodes d'analyse directe) utilisant des équations qui font le rapport entre les projections et l'objet et les méthodes « algébriques » (méthodes itératives) où la solution initiale est successivement modifiée jusqu'à atteindre une limite jugée statistiquement représentative de l'objet.

Transformée de Radon et problématique de la reconstruction tomographique

Notons dans un premier temps que la distribution volumique de la radioactivité est considérée comme une succession de coupes bidimensionnelles. Nous exposons dans les paragraphes suivants le principe de reconstruction d'une activité bidimensionnelle à partir de projections monodimensionnelles.

Considérons une coupe d'un volume contenant un foyer radioactif (cf figure 1.19), on peut définir la distribution de la radioactivité par une fonction $f(x,y)$ qui en chaque point de coordonnée (x,y) du plan de coupe dans \mathbb{R}^2 donne le nombre de photons γ émis. A une ligne de projection faisant un angle θ avec l'axe x correspond une fonction $p(u,\theta)$ qui en tout point de coordonnée u de la projection fait correspondre la somme de toutes les activités rencontrées sur un axe perpendiculaire à l'axe u . Sur la figure 1.19, le repère cartésien (O,x,y) fixe est lié à la distribution d'activité tandis que le repère tournant (O,u,v) est associé à la γ caméra en rotation à l'incidence θ .

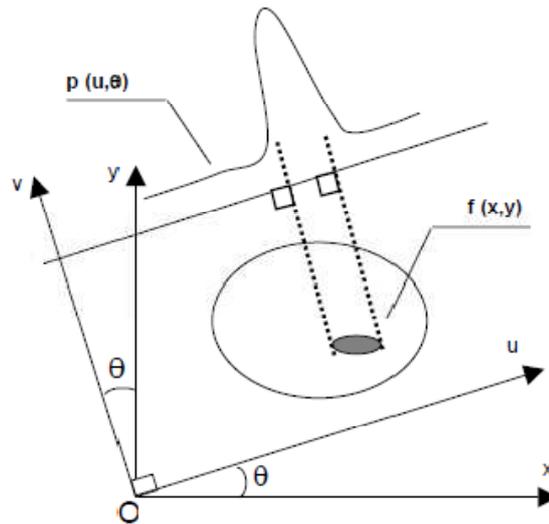


Figure 1. 19 : projection $p(u, \theta)$ de la distribution d'activité $f(x,y)$ sous l'angle θ

$p(u,\theta)$ correspond au nombre de photons γ détectés au point u pour l'incidence θ . L'opération de projection permet de réduire une fonction 2D à une fonction 1D et les projections monodimensionnelles $p(u,\theta)$, sous l'angle θ , peuvent s'écrire :

$$p(u, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dv \quad (1.2)$$

Avec $u = x * \cos(\theta) + y * \sin(\theta)$ on définit la transformée de Radon de la fonction 2D $f(x,y)$ comme l'intégrale double selon une direction θ :

$$\mathcal{R}_\theta(u)[f(x, y)] = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \delta(x * \cos(\theta) + y * \sin(\theta) - u) dx dy \quad (1.3)$$

Où $\delta(x)$ est l'impulsion de Dirac.

Cette transformée permet de passer du domaine spatial (x,y) au domaine de Radon (u,θ) , c'est-à-dire de l'objet aux images de projections de cet objet, sous différentes incidences. La superposition des lignes de projections relatives aux coupes de l'objet, pour chaque angle θ , permet d'obtenir ce que l'on appelle un sinogramme (figure 1.20).

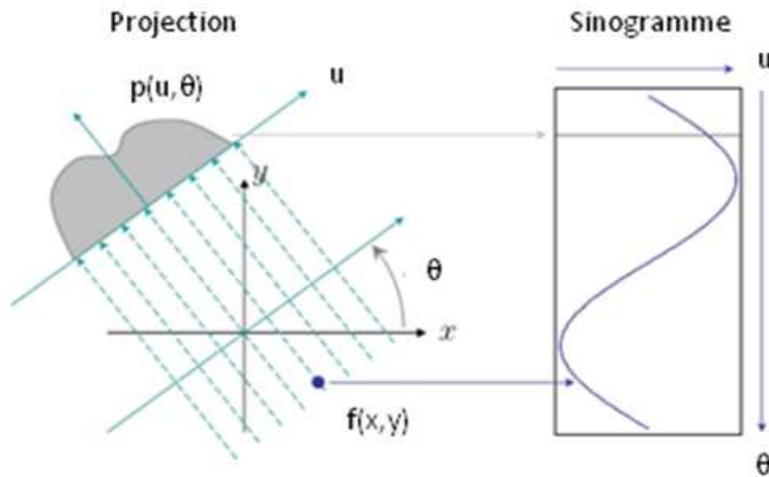


Figure 1. 20 : espace cartésien et correspondance dans l'espace des projections de Radon pour une source ponctuelle

L'objectif de la tomographie est de retrouver la distribution radioactive $f(x,y)$ à partir de ses projections $p(u,\theta)$, ce qui revient à inverser la transformée de Radon. Cependant, cette dernière suppose un nombre infini de projections et les projections acquises par le détecteur sont échantillonnées et numérisées et présentent également un bruit de mesure de nature poissonnienne. La résolution du problème de reconstruction tomographique ne conduit donc pas à une solution unique et stable. On peut procéder à l'inversion de façon analytique ou de façon algébrique.

Méthodes analytiques

Les méthodes analytiques de reconstruction reposent sur une inversion analytique de la transformée de Radon. Elles supposent que les données sont continues et que la valeur d'une projection est connue en chaque point (u,θ) du sinogramme. La méthode analytique la plus répandue du fait de sa rapidité d'exécution et de sa facilité d'utilisation est la technique de rétroprojection filtrée (ou FBP pour « Filtered Back Projection » en anglais) (e.g. Kinahan 1989, Kinahan 1994). Pour déterminer $f(x,y)$ connaissant $p(u,\theta)$, on procède intuitivement à une projection inverse (rétroprojection). Cette opération constitue une solution approchée de la transformée inverse de Radon. Cependant chaque point de la projection contient alors des informations sur toute la ligne de projection et les structures de l'image reconstruite n'apparaissent pas nettement. Il apparaît ce qu'on appelle des « artefacts en étoile » que l'on peut réduire en filtrant les projections voire les coupes reconstruites. On aboutit ainsi à la rétroprojection filtrée.

L'algorithme de rétroprojection filtré est basé sur le théorème des projections, ou théorème du profil central, qui revient à convertir la transformée de Fourier d'une projection par rapport à u en la transformée de Fourier bidimensionnelle de la distribution à reconstruire. Ce théorème énonce que la transformée de Fourier à une dimension, $P(\omega, \theta)$, de la projection d'angle θ , $p(u,\theta)$, correspond au profil central de la transformée de Fourier à deux dimensions $F(\omega_x, \omega_y)$ de la fonction initiale $f(x,y)$,

ω , ω_x et ω_y étant les coordonnées fréquentielles. Les étapes de l'algorithme de rétroprojection filtrée sont donc les suivantes :

- Pour chaque incidence θ , on calcule la transformée de Fourier 1D $P(\omega, \theta)$ de la projection $p(u, \theta)$
- On procède à un filtrage multiplicatif de cette transformée de Fourier par $|\omega|$ (filtre rampe)
- On calcule la transformée de Fourier 1D inverse de chaque projection filtrée
- On procède à la rétroprojection des projections filtrées.

L'objet $f(x, y)$ à reconstruire est donc vu comme la rétroprojection des projections filtrées par l'introduction d'un filtre rampe $|\omega|$. Ce dernier ayant pour conséquence d'amplifier de manière importante les hautes fréquences (correspondant principalement au bruit), les algorithmes de rétroprojection filtrée utilisés actuellement se servent d'autres filtres. On peut citer les filtres lissants ou passe-bas (e.g. Hann (Gilland 1988), Butterworth (Gilland 1988), Gaussien (Madsen 1985)) dont le rôle est d'éliminer les hautes fréquences dominées par le bruit ; et les filtres de restauration (standard e.g. Metz, Wiener ou plus évolués basés par exemple sur les ondelettes comme (Zhao 1999)) qui s'adaptent au niveau du signal et du bruit dans les données acquises.

D'autres approches analytiques ont été développées que ce soit pour les modes d'acquisition 2D (Cheung 1991) ou 3D (Kinahan 1989, Defrise 1991, Stearns 1994). Aussi, d'autres algorithmes comme les méthodes SSRB (pour Single Slice Rebinning) (Daube-Witherspoon 1987) et FORE (pour Fourier Rebinning) (Defrise 1997) s'intéressent à la façon dont les données 3D peuvent être rééchantillonnées pour utiliser des algorithmes 2D plus rapides (pour les méthodes analytiques, ou algébriques).

Méthodes algébriques

Comme il n'existe généralement pas de reconstruction analytique exacte (le nombre de données disponibles étant fini et vu qu'en pratique l'acquisition n'est pas une projection idéale et continue de l'objet), d'autres méthodes de reconstruction itératives et optimisées ont été développées. Ces dernières fournissent un résultat de qualité supérieure à celle des reconstructions analytiques comme on peut le voir en figure 1.21. On considère à présent le problème comme discret où les projections sont décrites sous la forme d'un vecteur de dimension $P \times N^2$ (avec P le nombre de projections sous lesquelles l'objet est vu par la caméra, et N^2 l'échantillonnage du détecteur en « bins » de détection). La distribution d'activité dans le volume étudié est également discrétisée et décrite par un vecteur de dimension V^3 où V représente le nombre de coupes transaxiales reconstruites de V^2 voxels.

La transformée de Radon discrète s'écrit alors comme suit :

$$p_i = \sum_j \mathcal{R}_{ij} f_j + \varepsilon_i \quad (1.4)$$

Avec p_i l'élément i du vecteur projection, f_j l'élément j du vecteur de distribution d'activité, \mathcal{R} la matrice de l'opérateur de Radon de dimension (PN^2, V^3) et ϵ_i le bruit statistique dans les projections acquises. Un élément \mathcal{R}_{ij} de la matrice \mathcal{R} représente la probabilité qu'un photon émis d'un voxel j soit détecté dans un pixel de projection i . Chaque méthode est une manière différente de résoudre algébriquement le système précédent pour en tirer f .

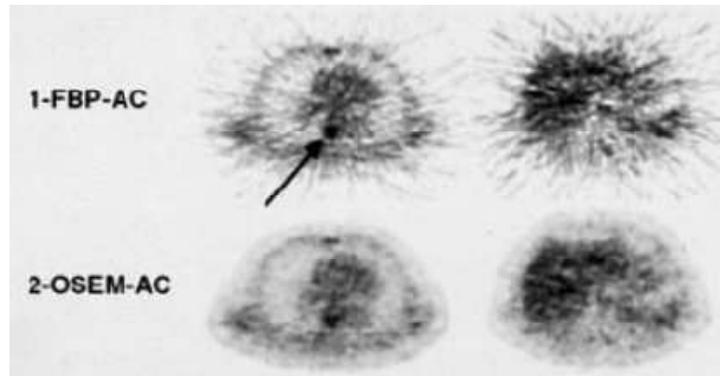


Figure 1. 21 : coupes d'images TEP cliniques reconstruites par FBP et OSEM, les deux avec correction d'atténuation (AC)

La résolution du système passe à présent par des approches qui affinent une évaluation de l'image à estimer au fur et à mesure des itérations. On obtient ainsi des images plus précises mais en contre partie nécessitant de plus grandes puissances de calcul (Defrise 2007). Ces méthodes itératives sont actuellement devenues une réalité clinique essentielle (Qi 2006) et les machines commerciales implémentent toutes un algorithme itératif remplaçant de plus en plus l'approche par rétroprojection filtrée.

Les méthodes itératives offrent des améliorations par rapport aux approches analytiques dans la mesure où elles peuvent tenir compte d'un modèle physique du processus d'acquisition comprenant une description des aspects déterministes (diffusés, réponse impulsionnelle des détecteurs, etc...) et des aspects statistiques (comment les mesures de projection varient autour de leurs valeurs moyennes estimées). La détection de photons γ suivant une loi Poissonnienne c'est ce type de modèle statistique qui est couramment employé mais d'autres modèles de données peuvent être choisis (approximations de Poisson (Bouman 1996), Poisson décalé (Yavuz 1998), etc...). On considère également un critère qui définit la solution choisie (principe d'estimation qui définit la « meilleure » image). Ce principe est souvent exprimé mathématiquement en tant que fonction de coût ou objectif. Le principe le plus utilisé en reconstruction itérative est le critère du maximum de vraisemblance (« Maximum Likelihood », ML) consistant à trouver f qui maximise la vraisemblance de la mesure.

Dans le processus de reconstruction, à chaque itération, la distribution d'activité estimée $f^{(n)}$ est calculée en fonction de la distribution d'activité estimée $f^{(n-1)}$ à l'itération précédente. A chaque itération, l'algorithme procède à la comparaison des projections calculées à partir de la distribution d'activité estimée à l'itération précédente avec les projections originales acquises. La différence est utilisée afin de calculer un facteur de correction appliqué pour générer une nouvelle distribution

d'activité. C'est la relation mathématique entre le facteur d'ajustement et la nouvelle distribution d'activité estimée qui caractérise la méthode itérative. Une des difficultés est de trouver un compromis entre la convergence vers la solution et le biais résultant des itérations successives car le bruit dans l'image augmente avec le nombre d'itérations. Il est donc nécessaire d'avoir recours à des contraintes comme un post-filtrage ou un arrêt des itérations avant convergence (Defrise 2007). La méthode MLEM (pour « Maximum Likelihood Expectation Maximization ») (Shepp 1982) est à la base des algorithmes itératifs qui ont été développés par la suite. Il s'agit d'une méthode statistique tenant compte d'un bruit non stationnaire essentiellement de type Poisson où l'algorithme détermine la vraisemblance de ses solutions par rapport au modèle probabiliste choisi. Cet algorithme travaille directement sur les données brutes de projection. Parmi les algorithmes qui ont suivi, on peut citer l'algorithme OSEM (pour « Ordered Subsets Expectation Maximization ») (Hudson 1994) qui correspond à une méthode MLEM accélérée par le tri des projections en sous-ensembles. Cependant des reconstructions bruitées peuvent survenir si trop de sous-ensembles sont utilisés. L'algorithme OPLEM (One-Pass List-mode Expectation Maximization) (Reader 2002) travaille quant à lui sur les données list-mode et représente une évolution de l'algorithme MLEM. On peut finalement citer l'algorithme RAMLA 3D (Browne 1996), qui a été développée comme une version régularisée de MLEM.

1.8 Temps de vol

Le principe du temps de vol (en anglais TOF pour « time of flight ») consiste à utiliser la mesure du temps entre les impacts des deux photons en coïncidence sur les détecteurs afin d'en déduire une probabilité de position du lieu d'annihilation sur la ligne de réponse (probabilité en général modélisée par une gaussienne) (illustration figure 1.22).

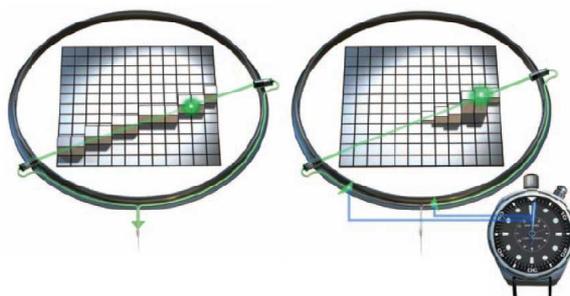


Figure 1. 22 : illustration du principe de temps de vol

Ce principe n'est pas appliqué dans le schéma de fonctionnement du scanner TEP classique où on ne prend pas compte que la ligne de réponse entre les deux détecteurs. Cette idée date des années 60 (Anger 1966) mais le premier scanner TEP utilisant le TOF n'a quant à lui été construit que dans les années 80 (Ter-Pogossian 1982). En effet, la vitesse du photon est supposée être la vitesse de la lumière soit 3.10^8 m/s, et l'application d'un tel principe nécessite donc en pratique (pour obtenir un

impact significatif sur la qualité des images) d'avoir une résolution temporelle d'environ 500 à 750 picosecondes (10^{-12} s) (Karp 2008). Dans les années 80, une telle résolution temporelle était obtenue essentiellement au moyen de cristaux de fluorure de baryum (BaF_2), caractérisé par deux émissions lumineuses dont l'une a une constante de décroissance de l'ordre de 0.8 ns (Allemand 1980, Laval 1983). En pratique, cette résolution temporelle permet de localiser le point d'annihilation sur la ligne avec une précision de l'ordre de 7.5 cm en utilisant un algorithme de reconstruction adapté pour prendre en compte l'information supplémentaire générée par le TOF. Cependant, le BaF_2 présente un rendement lumineux ainsi qu'une densité relativement faibles entraînant des performances en deçà des systèmes TEP standard en terme de résolution spatiale ou de sensibilité (Karp 2008) ; et les systèmes électroniques de l'époque n'étaient pas adaptés en terme de rapidité et de stabilité. De nos jours, l'amélioration des puissances de calcul des systèmes électroniques, et l'utilisation de nouveaux cristaux tels que le Lutetium Yttrium Orthosilicate dopé au Cérium (LYSO, utilisé dans un scanner TEP/TDM commercialisé par Philips (GEMINI TF) gérant le TOF) permettent d'obtenir une estimation du lieu d'annihilation tout en préservant les paramètres essentiels de sensibilité et de résolution spatiale. La figure 1.23 illustre la différence de qualité entre un système TEP classique et un système TOF. Comme on peut le voir sur les images, ces dernières sont plus améliorées en terme de contraste et de SNR que de résolution spatiale (Karp 2008). En effet, l'estimation de la position de l'annihilation peut être ramenée à quelques centimètres en utilisant une résolution temporelle de l'ordre de 600 ps (pour le LYSO) mais cette valeur est largement supérieure à la résolution spatiale d'un scanner TEP (entre 5 et 6 mm habituellement). La résolution spatiale n'est par conséquent pas améliorée. Cependant, cette précision de quelques cm est beaucoup plus petite que la largeur des patients (Karp 2008) et permet donc d'obtenir une précision supplémentaire qui aura un impact en terme de SNR. L'amélioration obtenue sera d'autant plus grande que le patient sera corpulent.

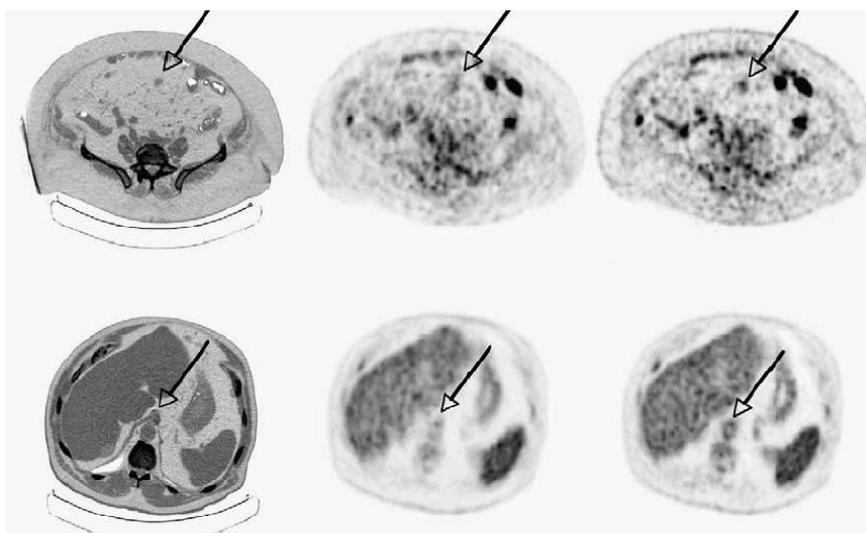


Figure 1. 23 : comparaison de la qualité d'image sur le même patient entre un système TEP classique au centre, et un système TEP TOF à droite (image CT à gauche), pour des conditions d'acquisitions et de reconstruction identiques.

1.9 Mise en œuvre de la quantification

La quantification représente une étape souvent indispensable en tomographie d'émission. Une connaissance précise de la quantité de radiotracer fixée sur les sites spécifiques doit permettre de fournir des indications quantitatives sur la fonction étudiée. Cependant, l'exactitude de la mesure de la concentration radioactive dépend de la correction des différents phénomènes physiques pour obtenir une information représentative de la distribution du radiotracer. De plus, la quantification va dépendre de la corrélation entre le niveau de fixation et la mesure de la fonction biologique concernée. Nous illustrons ci après ces différents aspects avec le cas de la TEP au ^{18}F -FDG où la fixation est souvent exprimée par un indice quantitatif standardisé, le SUV (Standardized Uptake Value) (Thie 2004). Il s'agit de l'index quantitatif le plus largement utilisé en pratique clinique (Ramos 2001) et ce dernier permet la comparaison d'exams de différents patients au sein d'études ou de différents exams d'un même patient.

L'obtention d'une image corrigée des différents phénomènes physiques résulte d'une série de corrections qui ont été vues dans ce chapitre (correction du diffusé, de l'atténuation, etc...). Une fois l'image corrigée, il est possible d'effectuer une quantification relative permettant de comparer les différentes fixations au sein du volume exploré. L'inconvénient d'une telle quantification réside toutefois dans le fait qu'il est difficile d'obtenir des valeurs quantitatives permettant par exemple de suivre l'efficacité d'un traitement ou de comparer les résultats entre différents individus. Afin d'obtenir une quantification absolue reflétant la concentration réelle du radiotracer en kBq/mL, il est nécessaire de passer par une calibration de la caméra le plus souvent à l'aide d'un fantôme homogène dont la concentration radioactive est parfaitement connue afin d'obtenir une correspondance entre nombre de coups/voxel et kBq/mL. Il s'agit là d'une simple relation d'étalonnage et non d'une correspondance exacte dans la mesure où les concentrations mesurées ne sont pas forcément justes et les effets non parfaitement corrigés.

Dans le cas de la TEP au ^{18}F -FDG, de nombreux travaux ont cherché à standardiser la quantification des images afin de réduire la variabilité et la subjectivité liées à l'analyse visuelle et manuelle. En pratique clinique, la concentration radioactive en chaque point de l'image est moins utile qu'une normalisation de cette valeur prenant en compte la quantité injectée au patient et la morphologie de ce dernier. Le calcul du SUV (Thie 2004) permet d'effectuer une telle normalisation basée sur le rapport entre la fixation du traceur et la dilution homogène du traceur dans le volume du patient comme suit :

$$SUV = \frac{\text{fixation (Bq/ml)}}{\text{activité(Bq)/volume(ml)}} \quad (1.5)$$

où la fixation correspond à l'image quantifiée de manière absolue (Bq/mL), l'activité (Bq) est celle injectée et rapportée au moment T de la mesure et le volume est celui du patient. Ce dernier est généralement remplacé par son poids en supposant une densité moyenne de 1. A titre d'exemple un

SUV de valeur 1 indique que l'activité est diluée de façon uniforme dans le volume. Un SUV de 10 dans une lésion indiquera que la fixation est 10 fois supérieure à la dilution uniforme du traceur. D'autres approches ont été proposées à la place du volume du patient (ml) comme la surface du corps (Body Surface Area ou BSA) ou encore la masse maigre car la distribution du FDG est plus faible dans la masse adipeuse. Si le SUV est utilisé en clinique pour différencier une fixation maligne d'une bénigne des études ont souligné les limites d'une valeur SUV pour le diagnostic (Huang 2000, Loannidis 2003, Demura 2003) notamment dans le cadre d'études multi-centriques (Boellaard 2004). Il est même montré que dans certains cas, l'utilisation du SUV peut entraîner une erreur de diagnostic concernant l'évolution d'un patient au cours du traitement (Freedman 2003).

1.10 L'imagerie multi-modalités

L'acquisition anatomique TDM est actuellement utilisée en routine clinique dans le cadre des examens TEP au 18F-FDG pour la fusion des données, l'aide à la localisation de l'information fonctionnelle, ainsi que pour la correction d'atténuation (voir paragraphe 1.4.2) La figure 1.24 illustre l'examen TEP effectué en routine clinique ainsi que la fusion des données anatomiques et fonctionnelles.

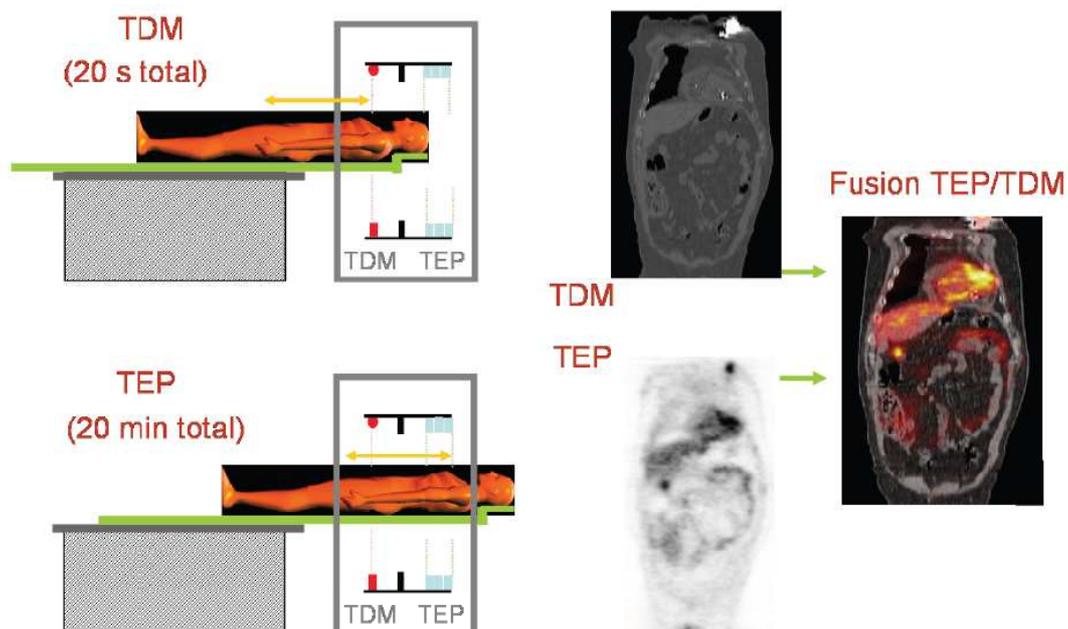


Figure 1. 24 : illustration d'un examen TEP/TDM. Images obtenues avec leur fusion.

Que ce soit en TEMP ou en TEP, la tomographie d'émission est utilisée dans différents domaines de la médecine et en particulier en neurologie, en cardiologie et en oncologie, la majorité des applications concernant l'oncologie. Une localisation anatomique précise n'est souvent pas évidente sur les images TEP présentant une résolution spatiale de l'ordre de 5 à 6 mm et où seules les structures fixant le traceur sont visualisées. D'un autre côté, l'imagerie dite anatomique, par rayon X (TDM) ou par résonance magnétique (IRM) permet d'obtenir la localisation des structures anatomiques avec une précision sub-millimétrique. L'intérêt de la multi-modalité est donc de combiner ces deux types

d'imagerie fonctionnelle et anatomique afin d'améliorer l'interprétation des images et par conséquent le diagnostic des patients. Le repérage anatomique à partir de l'image TDM ou IRM acquise lors d'un examen annexe a représenté une première étape. Les industriels ont ensuite proposé des appareils regroupant l'imageur TEP et l'imageur TDM sur le même statif. La correction d'atténuation peut alors se baser directement sur l'examen TDM qui est réalisé beaucoup plus rapidement que les acquisitions de transmission par sources radioactives externes. Le couplage anatomo-fonctionnel est un outil intéressant en pratique clinique. Grâce à un recalage et une fusion des deux modalités ce type d'imagerie apporte une information fonctionnelle avec un repérage anatomique précis, pouvant notamment être utilisé (e.g. via une imagerie TEP/TDM au ^{18}F -FDG) pour l'optimisation des balistiques de radiothérapie (Vanuytsel 2000). Différentes études ont montré que l'utilisation complémentaire de l'imagerie TEP à l'imagerie anatomique (habituellement utilisée pour définir le traitement de radiothérapie) permet d'améliorer la planification et les résultats du traitement (Ashamalla 2005, van Baardwijk 2008). Il est cependant nécessaire de prendre en compte certains aspects techniques. Les coupes TDM sont acquises dans un intervalle de temps très court et elles ne correspondent pas rigoureusement aux images d'émission qui elles sont mesurées pendant plusieurs minutes et représentent donc des images fonctionnelles d'une activité « moyennée ». Les modifications du positionnement du patient telles que les mouvements fortuits ou la respiration peuvent générer des artefacts notamment au moment de la correction d'atténuation (Goerres 2002). Grâce à l'apport de l'anatomie dans l'imagerie multimodalité, il est possible de corriger les images fonctionnelles, notamment dans le cadre de la correction des EVP dont fait l'objet cette thèse (cf. chapitre 2 et 3) ou dans le cadre des acquisitions dynamiques et de la correction des mouvements respiratoires et cardiaques. Les machines hybrides proposées actuellement sont diverses dans leur conception que ce soit au niveau du détecteur TEP que celui du scanner X. L'association d'un scanner TEMP et d'un scanner TDM est plus ancienne mais celle d'un imageur TEP avec un TDM date de l'année 2000. Actuellement, tous les systèmes commerciaux sont systématiquement des machines TEP/TDM. Des systèmes TEP/IRM ou TEMP/IRM existent déjà pour la recherche et certains constructeurs comme Siemens commencent à commercialiser de telles machines (e.g. TEP/IRM dédié cerveau).

1.11 TEMP et TEP en contexte clinique

Nous considérons ici la TEMP et la TEP dans leur contexte clinique en présentant tout d'abord les principaux radiotraceurs utilisés ainsi que leur domaine d'application. Nous nous attardons également sur un cas particulier de l'utilisation de la TEMP en neurologie avec l'analyse des récepteurs de la dopamine par ^{123}I -iodobenzamide (^{123}I -IBZM) qui a fait l'objet d'une part importante de cette thèse. Nous abordons finalement un autre cas particulier, cette fois ci de l'utilisation de la TEP en oncologie avec le ^{18}F -fluoro-désoxy-glucose.

1.11.1 Les radiotraceurs

L'intérêt d'un isotope radioactif d'un élément déterminé (actuellement environ 300 sont disponibles) est de présenter des propriétés chimiques identiques à celui-ci mais en émettant en plus des rayonnements dus à l'instabilité de son noyau. L'isotope radioactif est souvent associé à une molécule (sélectionnée pour son tropisme, c'est-à-dire sa capacité à cibler un organe ou une cellule plus spécifiquement), ou vecteur, l'ensemble marqueur-vecteur formant ce que l'on appelle un traceur radioactif, communément appelé radiotraceur ou radiopharmaceutique. L'isotope radioactif est choisi selon ses propriétés chimiques : son adjonction sur une molécule ne doit pas modifier les propriétés de celle-ci et la liaison entre le marqueur et le vecteur doit être forte afin d'éviter un détachement potentiel. L'isotope radioactif est également choisi selon la nature de son rayonnement (émetteurs γ en TEMP et émetteurs de positions en TEP) et la demi-vie physique de l'isotope radioactif ou période de temps T_p au bout de laquelle la moitié des atomes de cet isotope s'est désintégrée.

Les radiotraceurs en TEMP

Le radionucléide le plus couramment employé actuellement et satisfaisant au mieux la majorité des critères précédents est le technétium 99 métastable (^{99m}Tc). C'est un émetteur γ pur, produit par désintégration β du molybdène 99, et dont le spectre ne comporte qu'une seule raie à 140.51 keV. Sa période physique de 6 heures environ est suffisamment courte pour limiter l'irradiation du patient et suffisamment longue pour que la décroissance radioactive soit dans la plupart des cas négligeable le temps de la réalisation de l'examen TEMP. Le ^{99m}Tc peut être associé à de nombreuses molécules biologiques permettant son utilisation pour des études sur les os, le cœur, ou encore le cerveau. Il est actuellement utilisé dans plus de 90% des examens en médecine nucléaire et sa production à partir d'un générateur portable le rend facile d'accès en routine clinique et peu coûteux. D'autres traceurs sont également utilisés. Parmi eux on peut noter le thallium ^{201}Tl , le xénon ^{133}Xe , l'iode ^{123}I et l'iode ^{131}I , l'indium ^{111}In ou encore le gallium ^{67}Ga . Un des traceurs diagnostiques jouant un rôle important en TEMP et qui a été utilisé lors de ce doctorat est l'iode ^{123}I . Il s'agit d'un radionucléide de référence pour l'imagerie des différents récepteurs de l'organisme, comme par exemple les neurorécepteurs. Sa période physique est de 13 heures environ et la raie principale de son spectre d'énergie d'émission γ est de 159 keV.

Le radioisotope est souvent administré par voie intraveineuse et parfois par inhalation et ce sous forme chimique convenable ou bien associé à une molécule. Une fois le radiotraceur administré au patient, celui-ci se répartit dans le(s) tissu(s) cible(s) et les photons γ qu'il émet sont détectés par la γ caméra, fournissant des images de la distribution radioactive de ces photons dans l'organisme étudié. En imagerie nucléaire, seule une très faible quantité de radiotraceur est nécessaire (de l'ordre de quelques nanogrammes) afin de fournir une image exploitable représentative de phénomènes physiologiques.

En terme d'imagerie pour l'oncologie on peut noter le cas de la scintigraphie osseuse corps entier ou SPECT au ^{99m}Tc -HDP pour les bilans d'extension tumorale. Il existe aussi de nombreux traceurs spécifiques de la détection de tumeurs particulières. A titre d'exemple on peut citer le ^{131}I -MIBG ou ^{123}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine) utilisés pour le diagnostic des phéochromocytomes (tumeur rare des ganglions sympathiques) et neuroblastomes (tumeur du système nerveux sympathique).

Les radiopharmaceutiques utilisés en TEMP cérébrale peuvent être divisés en deux groupes, les radiotraceurs du débit cérébral (e.g. ^{99m}Tc -HMPAO, le ^{123}I -IMP) et les radiotraceurs neurochimiques utilisés dans l'étude de différents systèmes de neurotransmission (e.g. ^{123}I -IBZM, l' ^{123}I -PK11195, ^{123}I -IBVM ou l' ^{123}I - β CIT)

Bien que la plupart des programmes de recherche sur les nouveaux radiopharmaceutiques portent sur des traceurs utilisés en TEP (modalité d'imagerie décrite par la suite), différentes équipes continuent de travailler sur des nouveaux traceurs TEMP pour les différents domaines de la cardiologie, la neurologie et l'oncologie. On peut citer par exemple de nouveaux traceurs TEMP de la démence dont une liste récente peut être consultée (Vergote 2009).

Cas particulier de l'imagerie du système dopaminergique en TEMP

L'étude *in vivo* de la neurotransmission constitue un outil fondamental dans l'exploration fonctionnelle du cerveau, en apportant des renseignements physiopathologiques importants pour le diagnostic et la thérapeutique.

Parmi les radiotraceurs de la synapse dopaminergique (figure 1.25) en TEMP on peut citer :

- les transporteurs de la dopamine (DAT) au niveau du bouton pré-synaptique des neurones nigro-striés, par exemple l' ^{123}I -Ioflupane (ou DaTSCAN), le ^{123}I - β CIT, le ^{123}I -FPCIT, ou encore le ^{123}I -PE2I.
- les récepteurs dopaminergiques post-synaptique, essentiellement D2 (D2R), des neurones striataux, par exemple l' ^{123}I -Iodobenzamide (ou ^{123}I -IBZM, radiotracer le plus couramment utilisé pour ce type de traçage) ou l' ^{123}I -Epidépride.

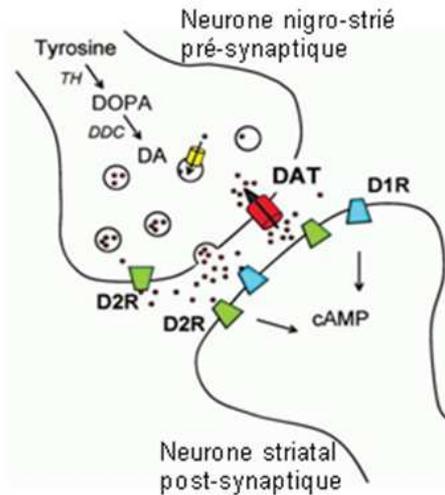


Figure 1. 25 : synapse dopaminergique

Grâce à ces radiotraceurs de la neurotransmission dopaminergique, il est possible de mettre en évidence la dégénérescence ou la perte neuronale soit pré-synaptique nigro-striée (corps cellulaire dans la substance noire au niveau des pédoncules, synapse dans le noyau caudé et le putamen c'est-à-dire le striatum) soit post-synaptique (neurones striataux) (Cf. figure 1.26 pour le schéma des structures cérébrales : noyaux gris centraux sur une coupe transverse (en orientation commissure antérieure- commissure postérieure)).

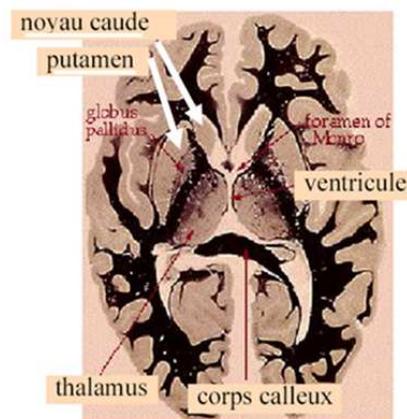


Figure 1. 26 : schéma des structures cérébrales

Les radiotraceurs du DAT peuvent mettre en évidence la perte des neurones dopaminergiques et donc confirmer l'origine pré-synaptique d'un « syndrome parkinsonien » (akinésie, rigidité crantée, tremblement de repos et troubles posturaux). Un radio-ligand des D2R va permettre de faire le diagnostic différentiel devant un syndrome parkinsonien entre maladie de Parkinson (MP) et les autres maladies extrapyramidales, ayant des lésions plus diffuses sur tous les noyaux gris centraux (striatum, pallidum, thalamus) (syndromes Parkinson-plus, SPP).

Différentes études ont montré une atteinte isolée des neurones de la substance noire, et donc du DAT, avec une préservation des neurones du striatum, et donc une densité de D2R normale, dans la MP (Verstappen 2007). En revanche, dans les SPP, il existe une atteinte à la fois du DAT et des D2R.

L'analyse visuelle des images est souvent insuffisante pour affirmer la diminution de fixation d'un traceur, en particulier dans le cas de l' ^{123}I -IBZM. Une approche quantitative des images est donc indispensable afin de déterminer une diminution ou la préservation des D2R et donc des neurones striataux. Toute quantification d'un traceur peut être déterminée au moyen d'une modélisation compartimentale de sa fixation. Celle-ci est obtenue après analyse des résultats d'une étude cinétique avec prélèvements artériels et acquisitions dynamiques permettant de déterminer les cinétiques de concentrations plasmatiques et de fixation cérébrale. La modélisation compartimentale de l'IBZM a été effectuée par Laruelle (Laruelle 1994). Cette modélisation a permis de montrer que le potentiel de liaison (PL ou BP en anglais pour « binding potential ») (Ichise 2001) pouvait être calculé, à l'équilibre de fixation entre le compartiment interstitiel/plasmatique et les D2R par le rapport entre la fixation dans la région cérébrale où se situent les D2R (striatum) et la fixation dans une région de référence, dépourvue de D2R (lobes occipitaux) :

$$PL^* = \frac{B_{max}}{K_D} = \frac{\text{capacité totale de liaison sur les D2R}}{\text{constante de dissociation de l'IBZM sur le D2R}} = \frac{\text{fixation striatale}}{\text{fixation occipitale}} \quad (1.6)$$

Cependant, la quantification *in vivo* subit tous les facteurs limitant de la TEMP, dont notamment les EVP (décrits succinctement précédemment et de façon plus complète au chapitre 2) qui reste un problème majeur dans le cas de la TEMP à l' ^{123}I -IBZM, les EVP étant plus importants pour les structures de petites tailles et profondes comme le striatum. La sous-estimation de la concentration de radiotracer dans les striatas est alors voisine de 50% (Soret 2003).

Une part importante de cette thèse a été consacrée à l'amélioration de la quantification de l'IBZM et notamment par une correction des EVP (qui n'est pas appliquée en routine clinique) dans le cadre d'une étude statistique sur 100 patients pour le diagnostic différentiel entre les MP et SPP. Si différentes approches ont été testées. Les techniques de correction qui ont été retenues sont deux méthodes de référence (Rousset 1998(a), Boussion 2009), présentées dans l'état de l'art au chapitre 2. Cette étude statistique ainsi que les résultats obtenus sont présentés en Annexes dans la mesure où l'étude s'écarte de la thématique principale de cette thèse.

Les radiotraceurs en TEP

Les émetteurs de positon sont des isotopes d'éléments légers contrairement aux émetteurs de simple photon utilisés en TEMP. Ces émetteurs sont facilement incorporables à des molécules biologiques et ne modifient pas ou peu leur conformation spatiale. Les émetteurs de positon sont produits dans des cyclotrons ; et les laboratoires radiopharmaceutiques assurent le marquage, la synthèse chimique, la logistique et le contrôle de la qualité des produits. Tout comme dans le cas de la TEMP, un isotope va

être choisi en fonction de ses propriétés chimiques conditionnant le marquage et également pour son mode de désintégration permettant la détection externe du rayonnement émis. On peut distinguer trois catégories selon leurs propriétés physiques (Pagani 1997).

On peut tout d'abord regrouper les éléments ^{15}O , ^{11}C et ^{13}N . L'oxygène, le carbone et l'azote constituants de la matière vivante, ces isotopes permettent de faire des marquages intéressants et efficaces avec un grand nombre de molécules mais leurs périodes radioactives (e.g. 2 minutes pour l'oxygène) exige d'avoir un lieu de production à proximité du lieu d'examen (Saha 1992).

Le second groupe concerne les émetteurs de positon dont la période varie de une à plusieurs heures, la production et le marquage des molécules pouvant dans ce cas être réalisé à distance, le produit étant ensuite acheminé sur le lieu d'examen. L'isotope le plus utilisé actuellement en TEP est le ^{18}F dont la durée de vie est de 110 minutes environ. Il s'agit d'un marqueur intéressant du fluoro-désoxy-glucose (^{18}F -FDG), molécule marquée et analogue du glucose, utilisée en oncologie pour le ciblage des cellules tumorales. Le ^{76}Br est quant à lui caractérisé par une période de 16 heures mais son énergie d'émission relativement élevée le rend non recommandable en diagnostic (en terme de doses reçues par le patient au cours d'un examen). Le ^{76}Br est utilisé pour des applications thérapeutiques (irradiation ciblée).

Le dernier groupe concerne des isotopes qui peuvent avoir des périodes courtes mais qui sont issus de générateurs isotopiques de longues périodes. On peut noter le gallium ^{68}Ga de période 68 minutes issu du germanium ^{68}Ge de période 271 jours ; ou encore le rubidium ^{82}Rb de période 1.3 minutes issu du strontium ^{82}Sr de période 25 jours. Ce type d'isotope est utilisé pour effectuer des mesures de transmission ou de calibration en TEP de part leur longue durée de vie (principalement le ^{68}Ge et le ^{22}Na).

La TEP permet la détermination de concentrations radioactives *in vivo* dans l'organisme ce qui lui permet d'explorer des processus biochimiques ou pharmacologiques multiples. On peut citer à titre d'exemple l'étude des récepteurs nicotiques, de la dopamine ou encore des benzodiazépines au moyen de molécules marquées au carbone 11 (e.g. ^{11}C -nicotine ou ^{11}C -raclopride); l'évaluation du métabolisme du glucose dans les tumeurs et dans diverses pathologies cérébrales au moyen du 2- ^{18}F -fluoro-déoxy-D-glucose ou ^{18}F -FDG ou encore l'analyse du métabolisme pré-synaptique dopaminergique au moyen du L-6- ^{18}F -fluoro-3,4-dihydroxyphénylalanine (6- ^{18}F -fluoro-L-dopa), analogue de la L-dopa.

Cas particuliers du ^{18}F -fluoro-désoxy-glucose

En oncologie, le radiotracer le plus utilisé est le ^{18}F -fluoro-désoxy-glucose (^{18}F -FDG, figure 1.27). Le fluoro-désoxy-glucose, analogue du glucose, est une molécule qui possède un atome d'oxygène de moins que la molécule de glucose standard. Cette modification, essentielle dans le cadre de l'examen TEP, fait que la molécule n'est pas assimilée de la même façon que le glucose normal et qu'il se

produit une accumulation du traceur au sein des cellules. Comme les cellules tumorales présentent souvent une hyper-consommation en glucose (Warburg 1956) et que la molécule de fluoro-désoxy-glucose peut être marquée au fluor 18, la TEP permet de détecter les zones de « fixation anormale », ou pathologique, au sein de l'organisme.

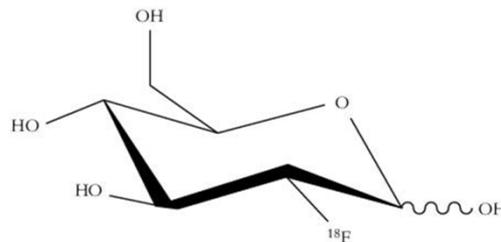


Figure 1. 27 : formule du ^{18}F -FDG

Il faut noter que ce radiotracer n'étant pas spécifique du cancer, mais uniquement de la consommation de sucre dans l'organisme, certains types de tumeurs peuvent ne pas fixer le ^{18}F -FDG. Il faut également noter que de nombreux organes présentent une « fixation normale », ou physiologique, due à leur consommation en sucre, comme le cerveau, le foie, le cœur ou encore les muscles (ce pourquoi on demande au patient de rester calme et immobile avant l'examen TEP afin d'éviter les fixations pouvant perturber le diagnostic). Comme le ^{18}F -FDG est éliminé par voie urinaire, la fixation au niveau de la vessie est également particulièrement élevée dans cet organe. Bien que cela ne soit pas le cas pour tous les cancers, il a été établi une corrélation entre la fixation du ^{18}F -FDG et la prolifération cellulaire (Okada 1992).

D'autres traceurs permettent d'étudier d'autres métabolismes (tels que la vascularisation, l'oxygénation, la radiosensibilité ou la radiorésistance) afin de compléter l'apport du ^{18}F -FDG pour la détection et la caractérisation des cellules tumorales. On peut citer à titre d'exemple des traceurs spécifiques à l'hypoxie (oxygénation insuffisante des tissus) tels que le ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) (Rasey 1996), le méthylthiosemicarbazone (^{64}Cu -ATSM) (Obata 2005) et le nitroimidazol-trifluoropropyl acétamide (^{18}F -EF3) (Christian 2007). D'autres traceurs sont quant à eux spécifiques au suivi de la prolifération cellulaire comme le ^{18}F -fluoro-3'-deoxythymidine (FLT) (Shields 1998) et devrait améliorer la spécificité limitée du ^{18}F -FDG due à l'inflammation.

Une liste plus détaillée des différents radiopharmaceutiques actuellement disponibles en TEP peut être consultée pour les différents domaines de la neurologie, la cardiologie et l'oncologie (Halldin 2001, Payoux 2008, Vergote 2009).

Chapitre 2
Correction des EVP en tomographie
d'émission : Etat de l'Art

2.1 Introduction aux EVP

Le terme EVP fait référence à deux phénomènes distincts qui font que l'intensité des voxels mesurée dans l'image diffère de leur valeur réelle.

Le premier effet est le flou présent dans l'image 3D dû à la résolution spatiale limitée par la conception des détecteurs et par le processus de reconstruction des images (Moses 1993). Cet effet de flou 3D entraîne un étalement (spill over) entre régions, comme illustré figure 2.1 en 1D pour des objets de différentes tailles.

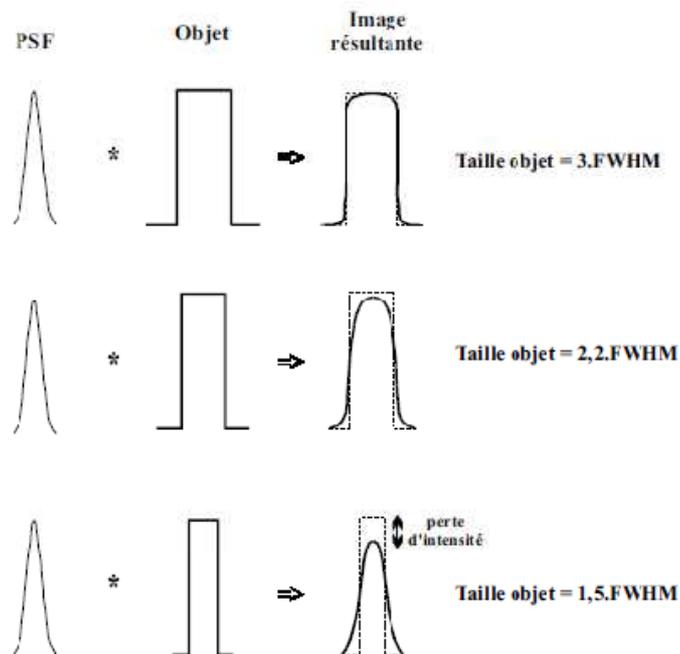


Figure 2. 1 : effet de la résolution spatiale en fonction de la taille de l'objet observé

A cause de la résolution spatiale limitée en tomographie d'émission, l'image d'une source ponctuelle isolée sera vue comme une source plus large et d'intensité diminuée. Une partie du signal de la source s'est en effet étalé vers l'extérieur et est donc perçu dans l'image en dehors de la source réelle. En terme de représentation mathématique, l'effet de résolution fini (effet d'étalement ponctuel) peut être décrit au moyen d'une convolution. L'image est formée par la convolution de la source réelle par une FDP du système d'imagerie.

La résolution spatiale étant limitée en imagerie fonctionnelle, la taille des voxels doit également être plus grande que dans le cas de l'imagerie anatomique haute résolution comme la TDM ou l'IRM. Ceci est nécessaire afin de ne pas générer des images trop bruitées ainsi que des artefacts dus au sur échantillonnage. Le second phénomène correspondant aux EVP est donc l'échantillonnage de l'image et le problème associé est couramment appelé « tissue-fraction effect » en anglais (effet de fraction tissulaire). En TEP, la distribution du radiotracer est échantillonnée au moyen d'une grille de voxels.

De façon évidente, les contours des voxels ne correspondent pas parfaitement aux contours réels de la distribution du traceur et les contributions des différents compartiments tissulaires, ayant des fixations différentes et des métabolismes différents, peuvent être combinées au sein d'un même voxel. La figure 2.2 illustre ce phénomène en 2D pour simplifier bien qu'il s'agisse d'un phénomène 3D. On peut noter qu'il ne s'agit pas d'un problème spécifique à l'imagerie fonctionnelle et qu'on le rencontre également en imagerie anatomique TDM (Hsieh 1999) et IRM (Van Leemput 2003) mais dans une moindre mesure (la résolution spatiale des images anatomiques étant supérieure à celles obtenues en tomographie d'émission). On peut noter également que même si le système d'imagerie a une résolution spatiale parfaite, il y aurait toujours des EVP dus à l'échantillonnage des images en voxels.

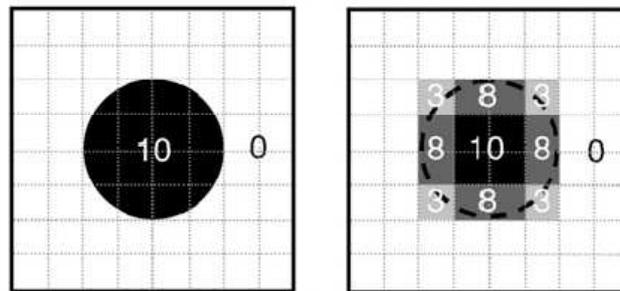


Figure 2. 2 : objet réel en superposition avec une grille de pixels (gauche) et image mesurée (droite). Influence de l'échantillonnage de l'image. Les pixels aux bords de la source incluent à la fois la source et les tissus du fond. L'intensité du signal dans ces pixels est alors la moyenne des intensités des tissus sous jacents. Une partie du signal provenant de la source est vue en dehors de l'objet réel et est par conséquent décrit comme effet un étalement.

Ces deux effets (d'étalement et de fraction tissulaire) provenant de la résolution spatiale limitée en imagerie TEP ou TEMP représentent deux aspects liés pouvant être regroupés sous le terme d'EVP.

2.2 Conséquences des EVP

Les EVP peuvent affecter sérieusement les images à la fois d'un point de vue quantitatif et qualitatif. Pour une lésion fixante sur fond froid, avec une taille typiquement inférieure à 3 fois la FWHM de la résolution de l'image reconstruite (taille que l'on rencontre notamment pour des structures centrales du cerveau comme le striatum que nous avons étudié dans le cas de la TEMP à l'IBZM (voir en Annexes)), les EVP entraînent un étalement du signal (la lésion paraissant plus grande) et une baisse du signal maximum associé (figure 2.2).

La compensation des EVP est compliquée du fait qu'une partie de l'activité d'une structure peut être étalée vers l'extérieur (effet spill-out) mais également de part le fait qu'une activité environnante (autre structure fixante, fond, ...) peut entraîner un étalement à l'intérieur de la structure d'intérêt (effet spill in) compensant partiellement le spill-over (spill-in et spill-out) (figure 2.3).

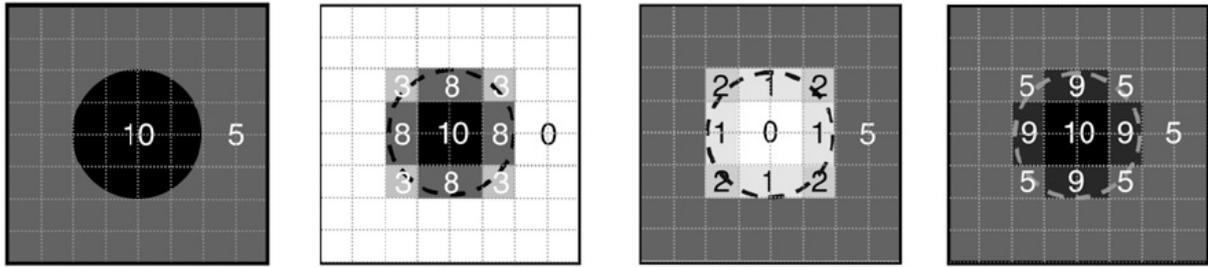


Figure 2. 3 : de gauche à droite : distribution d'activité vraie, spill out de la structure d'intérêt vers l'extérieur, spill in (provenant du spill out du fond vers la structure), image mesurée.

Évidemment, l'effet de Spill-out de la structure dépend de sa fixation. Le plus souvent cet effet n'est pas compensé par l'effet de Spill in provenant de l'extérieur de la structure, c'est pourquoi il est difficile de prédire l'effet général provoqué par les EVP.

Dans le cadre de l'oncologie une tumeur de taille moyenne et présentant un centre nécrotique partiel, sera vue avec une fixation homogène (de part l'effet d'étalement) laissant penser que l'ensemble de la structure est fixante. De façon similaire, la partie active de la tumeur paraîtra moins agressive qu'elle n'est réellement (Soret 2002). Il a été constaté des biais sévères en TEMP et en TEP lorsque l'on mesure l'activité dans des structures de petites tailles (inférieures à 2 à 3 FWHM). Jusqu'à 50% en TEMP pour la mesure dans les striata par exemple (Soret 2003) et également jusqu'à 50% en TEP, lors de la mesure d'activité dans de petites tumeurs (Soret 2002). Les EVP affectent également la taille apparente des structures ce qui peut poser un problème évident dans le cadre de l'oncologie pour les plannings de traitement par radiothérapie assistée par imagerie TEP. Les contours d'une lésion comme vus sur une image TEP peuvent apparaître plus grands que la partie réellement active due à la résolution spatiale limitée des images TEP (de l'ordre de 5mm actuellement). En absence d'activité environnante, les EVP n'affectent pas l'activité totale dans la structure fixante. Si une RDI suffisamment grande peut être fixée autour de la structure, alors l'activité totale peut être récupérée. En d'autres mots, les EVP ne causent pas de perte de signal, ils déplacent simplement le signal dans l'image.

2.3 Les paramètres affectant les EVP

Les biais introduits par les EVP dépendent de nombreux paramètres, et seuls certains d'entre eux peuvent être contrôlés. Tous ces paramètres doivent être conservés dans la mesure où ils peuvent ne pas rester constant d'un examen à un autre faisant varier les biais introduits par les EVP.

2.3.1 La taille et la forme de la structure à analyser

Les EVP dépendent en grande partie de la taille de la structure fixante. Plus elle est petite est plus sa valeur de fixation sera sous estimée. En conséquent différentes structures avec la même fixation mais

avec des tailles différentes généreront des images avec des niveaux d'intensités différents et donc des valeurs de fixation estimées différentes (Hoffman 1979) (figure 2.4).

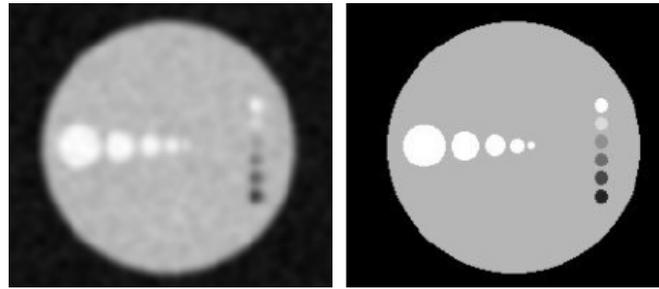


Figure 2. 4 : coupe transverse TEP simulée comportant 5 sphères de différents diamètres (5, 10, 15, 20 et 30 mm) remplies avec la même concentration d'activité (70) dans un fond radioactif uniforme (50) et une seconde série de 6 sphères de diamètre constant (10 mm) mais d'intensité décroissante (70, 60, 40, 30, 20 et 10) (gauche) et coupe TDM simulée correspondante (droite). Les EVP entraînent une baisse apparente de la fixation lorsque la taille des sphères diminue.

La corrélation non linéaire que les EVP causent entre la fixation mesurée et la taille de la structure a été montrée dans plusieurs études cliniques (e.g. Hallett 2001). De plus les EVP dépendent de la forme de la structure fixante. Plus celle-ci est compacte (la sphère étant l'élément le plus compact) et moins elle sera affectée par les EVP. A titre d'exemple, une structure cylindrique de diamètre 2.3 cm et avec un volume identique à celui d'une sphère de 4.6 cm de diamètre entraînera une activité apparente d'environ 40% plus faible que celle de la structure sphérique lorsque l'activité est mesurée au sein des contours réels de la structure (Dewaraja 2001).

2.3.2 Les tissus adjacents

Comme vu précédemment, l'effet de spill-in dépend de l'activité environnante. Une lésion présente dans les poumons sera perçue avec une fixation plus faible qu'une lésion identique (en taille, forme et activité) située dans le foie par exemple, à cause de l'effet de spill-in compensant en partie l'effet de spill-out. L'étalement spill-in est souvent difficile à estimer, spécialement lorsque la structure est entourée par une variété de tissus avec des fixations différentes (par exemple une tumeur proche du foie et du médiastin). Les variations de fixation de ce type de lésions doivent être considérées avec prudence dans la mesure où il est nécessaire de prendre également en compte la variation des structures environnantes.

2.3.3 La résolution spatiale des images reconstruites

C'est la résolution spatiale qui détermine l'effet de spill-out. Une structure de taille et de fixation données dépendra de la résolution spatiale (Boellaard 2004) et si cette dernière est en partie déterminée par les caractéristiques de la caméra (taille et disposition des cristaux, mode d'acquisition ...) elle dépendra également des paramètres de reconstruction (nombre d'itérations, de subsets dans les algorithmes itératifs, filtres dans les reconstructions FBP, des post-filtrages (Krak 2005, Jaskowiak 2005)). En conséquent, les EVP peuvent être contrôlés en partie par le choix de ces paramètres. La

figure 2.5 illustre l'impact de la résolution spatiale sur les EVP en faisant varier le nombre d'itérations d'une reconstruction OSEM. Plus le nombre d'itération est important et meilleure sera la résolution spatiale. Cependant une fois la résolution maximale obtenue, des itérations supplémentaires ne feront qu'augmenter le bruit dans l'image sans amélioration de résolution.

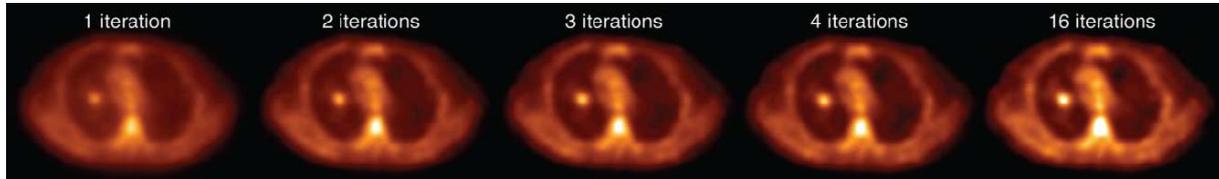


Figure 2. 5 : coupe transverse en TEP des mêmes données reconstruites en utilisant un algorithme OSEM avec un nombre différent d'itérations (et un nombre de subset fixé à 8).

2.3.4 L'échantillonnage des images

L'échantillonnage des images affecte l'amplitude des EVP de part l'effet de fraction tissulaire. Des pixels de grande taille ont de plus grande chance de contenir un mélange de différents tissus que des pixels de petite taille.

2.3.5 Les méthodes de mesure

Comme mentionné précédemment, les EVP affectent les structures ayant un diamètre inférieur à 2 à 3 fois la FWHM du système d'imagerie (Kessler 1984). Ce critère est valable lorsque des structures de fixation uniforme sont considérées et lorsque la fixation est évaluée à partir d'une petite région proche du centre. En effet, les biais introduits par les EVP dépendent de la taille de la RDI utilisée pour la mesure de fixation. Il n'existe aujourd'hui pas de consensus concernant la manière de définir les RDI utilisées pour la quantification tumorale en oncologie. Différentes possibilités ont été étudiées. On peut citer :

- la mesure de la valeur maximum (voxel de valeur maximum dans la région concernée). Le voxel d'intensité maximum est en effet le moins touché par les EVP en l'absence de bruit, cependant le bruit dans l'image diminue la fiabilité de cette méthode et l'analyse d'un seul voxel peut ne pas être représentative de la fixation globale dans des structures hétérogènes.
- La valeur moyenne dans une RDI tracée manuellement. Cette méthode est opérateur dépendant mais a cependant été utilisée dans différentes études (e.g. (Krak 2005)).
- La valeur moyenne dans une RDI fixée. Une approche simple pour éviter la variabilité inter opérateur dans le tracé d'une RDI est d'utiliser une région de taille fixée (e.g. cercle) dépendant de la taille de la tumeur. Si le placement de la RDI peut être automatisé (en utilisant le centre de gravité de la fixation par exemple), alors cette méthode ne dépend plus de la variabilité inter opérateur. Cependant, l'utilisation d'une région de taille fixe peut entraîner à des résultats biaisés, dépendant de la taille de la tumeur relativement à la taille de la région.

- La valeur moyenne dans une RDI basée sur un seuillage d'intensité. Il s'agit ici d'utiliser un isocontour défini comme un pourcentage de la valeur du voxel d'intensité maximum (typiquement 50 à 80%). L'inconvénient de cette approche est que la région peut dépendre du bruit vu que l'isocontour n'est basé que sur la mesure d'un voxel. Le problème peut être partiellement résolu en utilisant un filtrage ou en se basant sur une moyenne plutôt qu'un maximum. Le second problème de cette approche réside dans la détermination de la valeur de seuillage. Un seuil trop faible peut en effet entraîner la prise en compte d'une partie trop grande de fond tandis qu'un seuil trop fort peut entraîner quant à lui l'absence de prise en compte d'une partie de la structure d'intérêt (Krak 2005). Pour contourner ce problème, la valeur de l'isocontour peut être basée par exemple, sur la différence entre l'activité de la structure et l'activité de fond (Boellaard 2004).

D'autres méthodes plus récentes existent et relèvent des travaux sur la segmentation des images fonctionnelles. On peut noter à titre d'exemple les algorithmes de croissance de RDI 3D (qui présentent cependant les mêmes avantages et inconvénients des méthodes par isocontours vu qu'ils sont basés sur des paramètres tels qu'un pourcentage de la valeur du voxel d'intensité maximal) ou bien des méthodes plus récentes et prometteuses comme les méthodes statistiques floues (Hatt 2009). L'intérêt de ces méthodes de mesures est qu'elles permettent d'obtenir la taille de la structure à partir de l'imagerie fonctionnelle représentant ainsi une taille métabolique qui peut être en désaccord avec la taille morphologique obtenue par IRM ou TDM.

2.4 Contexte clinique et corrections

Les mesures quantitatives des processus biologiques et physiologiques *in vivo* sont influencées par différents facteurs physiques dégradants incluant les EVP en TEP et SPECT. La correction des EVP est importante pour décrire la contribution fonctionnelle vraie en tomographie d'émission et fournir aux cliniciens et scientifiques des informations justes pour différentes pathologies. Cette information peut permettre une quantification précise des processus physiologiques incluant le flux sanguin cérébral, le métabolisme du glucose, la fixation des neurorécepteurs ou le métabolisme à titre d'exemple.

Il faut noter que les EVP ne sont pas systématiquement pris en compte, y compris en recherche clinique, et qu'il n'existe aucun consensus quant à la méthode de correction à utiliser. Cependant, la quantification en imagerie fonctionnelle est elle devenue pratique courante (e.g. les indices quantitatifs comme le SUV en oncologie afin d'aider à l'interprétation des foyers de fixation). La correction des EVP par des algorithmes spécifiques est donc une nécessité et le problème reste entier.

S'il n'est actuellement pas possible de corriger intégralement la perte de résolution due au système de détection il existe différentes approches (et d'autres sont en développement) permettant de compenser les EVP.

Comme nous l'avons vu les biais introduits par les EVP dépendent de plusieurs paramètres. Ceux pouvant être fixés/optimisés doivent l'être tels que la résolution spatiale via les paramètres de reconstruction, l'échantillonnage des images, la dimension des RDI et leur placement pour la mesure de la fixation. Cependant, ces paramètres ne permettent que de limiter les EVP et non de les corriger. Il est donc nécessaire d'avoir recours à des algorithmes de correction.

Les premières techniques de correction des EVP ont été développées en imagerie TEP dans le cadre de la recherche neurologique (Hoffman 1979, Mazziotta 1981) de part le fait que le cerveau comporte un nombre important de petites structures. Les techniques les plus évoluées reposaient alors sur l'utilisation conjointe de l'imagerie anatomique haute résolution IRM dans la mesure où le contraste entre matière grise et matière blanche était plus important qu'en imagerie par TDM (Chawluk 1987, Tanna 1991). Cependant, l'utilisation actuelle des systèmes hybrides comme la TEP/TDM rend possible la correction des EVP pour d'autres applications telles que l'imagerie corps entier en oncologie (Soret 2007(a)).

De façon idéale, la compensation des EVP devrait tenir compte à la fois de l'effet de résolution finie et de l'effet de fraction tissulaire. Les mouvements, spécialement respiratoires, introduisent également un effet de flou qui entraîne des EVP supplémentaires. Représentant un domaine particulier, cette source d'EVP n'a pas été étudiée dans le cadre de cette thèse.

Les techniques de correction des EVP peuvent être classées de façon générale en techniques de précorrection avant reconstruction, en approches incorporées à la reconstruction et en techniques appliquées en post-reconstruction des images. Au sein de chaque catégorie on peut répertorier les approches basées sur les RDI et celles basées sur le voxel. (Rousset 2007) présente une synthèse de ces approches et nous détaillons ces différentes catégories dans les paragraphes suivants en présentant également les applications cliniques et de recherche de ces différentes techniques de correction.

2.5 Méthodes de corrections en pré-reconstruction

Pour les méthodes analytiques, il s'agit d'un prétraitement des projections. Les premières méthodes de prise en compte de la résolution du détecteur, dans le cas de la TEMP, modélisaient la fonction de flou du collimateur en supposant qu'elle était spatialement invariante (Gilland 1988, King 1988). La restauration du contraste consistait alors en un simple filtrage inverse des projections, la distance

source/détecteur n'étant pas considérée. Pour résoudre le problème de résolution spatialement variante du détecteur, des méthodes de déconvolution des projections par un filtre Wiener, suivie d'une correction non-stationnaire ont été proposées (Van Elmbt 1993).

Une autre méthode souvent utilisée en TEMP est celle basée sur le principe de fréquence-distance (Lewitt 1989), elle correspond à une déconvolution non stationnaire du sinogramme dans l'espace de Fourier (Xia 1995). Elle nécessite de connaître la fonction de dispersion ponctuelle du détecteur en fonction de la distance source/détecteur. Le principe fréquence-distance établit qu'avec la transformée de Fourier à 2 dimensions d'un sinogramme, les points situés à une distance donnée du centre de rotation sont concentrés sur une droite passant par le centre où les fréquences angulaire et spatiale sont nulles (figure 2.6)

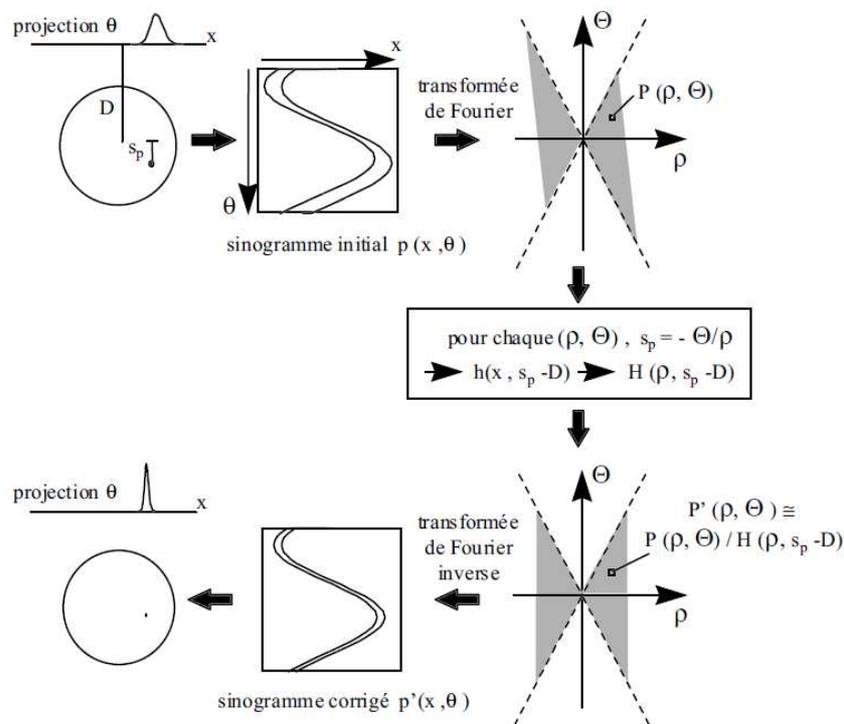


Figure 2. 6 : principe fréquence-distance. Correspondance entre une source ponctuelle et la transformée de Fourier 2D de son sinogramme.

La distance détecteur/centre de rotation étant connue, le principe fréquence distance permet d'associer aux points de l'espace des fréquences une valeur qui représente la distance entre la source ponctuelle et le détecteur. Pour cette distance, la fonction de dispersion ponctuelle du détecteur est connue de même que sa transformée de Fourier. Il est donc possible de multiplier chaque point de l'espace des fréquences par la transformée de Fourier inverse de la fonction de dispersion ponctuelle du détecteur correspondante, ce qui correspond à faire une déconvolution non stationnaire du sinogramme. Ceci permet d'estimer l'image de la distribution d'activité corrigée de la variation de la fonction de réponse du détecteur. Cette technique permet une amélioration du contraste et de la résolution spatiale dans les

images reconstruites, ainsi que du SNR. S'il s'agit d'une méthode avantageuse en terme de temps de calcul elle présente cependant un certain nombre d'inconvénients (Kohli 1998). Elle nécessite notamment de faire un compromis entre la restitution de la résolution et l'amplification rapide du bruit liée à son principe, car il s'agit d'un filtrage inverse. Elle a cependant donné des résultats intéressants notamment en terme de résolution des images (Kohli 1998, Buvat 1999).

2.6 Méthodes de corrections incorporées à la reconstruction des images

Toutes les méthodes mentionnées précédemment peuvent être appliquées aux images qui ont déjà été reconstruites. Une autre manière de penser au problème de correction des EVP, cependant, est de noter qu'en améliorant la résolution des reconstructions effectuées par une caméra donnée (en agissant à l'étape de reconstruction des images), on compensera partiellement le problème des EVP dans les images reconstruites. Il existe de nombreuses approches en terme de reconstruction qui vont dans ce sens dont une revue peut être consultée (Qi 2006, Reader 2007). L'utilisation des reconstructions itératives statistiques a permis de faire un pas important dans cette direction aussi bien pour les reconstructions basées sur le voxel (e.g. Reader 2003, Baete 2004, Alessio 2006) que basées sur les RDI (e.g. Formiconi 1993, Vanzi 2007). L'incorporation d'une correction des EVP dans les scanners TEP/CT restent de grand intérêt, notamment pour l'oncologie comme expliqué dans (Basu 2008).

2.6.1 Approches basées sur des RDI

Une approche à ce problème a été de quantifier les RDI directement à partir des données de projection en prenant en compte les EVP (parmi d'autres effets tels que le diffusé). Dérivé des travaux de Huesman (Huesman 1984), cette approche a été développée et testée pour l'imagerie des tumeurs (Chen 1999, Schoenahl 2004) et pour l'imagerie du transporteur de la dopamine (Vanzi 2007). Cette méthode possède l'avantage particulier d'être capable d'estimer la variance dans une région pour une utilisation dans une analyse de modélisation afin d'obtenir une estimation des paramètres. Cependant, ces méthodes nécessitent d'être étendues à l'imagerie tri dimensionnelle.

2.6.2 Approches basées sur le voxel

Méthodes de recouvrement de la résolution

Une méthode importante pour améliorer la résolution spatiale consiste à modéliser la réponse du détecteur (et collimateur pour le cas de la TEMP) dans la matrice système utilisée dans la reconstruction itérative. La modélisation analytique de l'étalement de la projection d'un pixel sur le détecteur peut se faire de façon 1D (e.g. Tsui 1988) ou 2D (e.g. Zeng 1991). La modélisation peut également se faire à l'aide de simulations de Monte-Carlo (e.g. Floyd 1985). Il est cependant

nécessaire de connaître les contours de l'objet et les paramètres géométriques du collimateur afin de calculer sa FDP. La fonction de réponse du détecteur a été décrite analytiquement par Metz et. al. (Metz 1980) dans le cas de caméras équipées d'un collimateur parallèle. Les propriétés de la résolution spatiale d'un détecteur équipé d'un collimateur peuvent être décrites par une fonction de transfert $S(v)$ définie comme la transformée de Fourier 2D de la FDP de ce détecteur. Selon le modèle de Metz, l'expression analytique approximative de la FDP est :

$$S(v) \approx \left| \tilde{A} \left(\left[1 + \frac{Z+B}{L} \right] v \right) \right|^2 \quad (2.1)$$

Avec \tilde{A} la transformée de Fourier 2D de la fonction du trou du collimateur, L la longueur du trou, Z la distance entre la source et le collimateur et B la distance entre la face arrière du collimateur et le plan de formation de l'image de la source sur le cristal. La fonction du trou du collimateur $a(\xi)$ est ici définie par :

$$a(\xi) = \begin{cases} 1 & \text{si la source est face à l'ouverture du trou} \\ 0 & \text{ou } \xi \text{ si la source est ailleurs} \end{cases} \quad (2.2)$$

D'autres approches ont été utilisées par la suite comme par exemple l'estimation de la variation de la FDP du détecteur à partir de mesures physiques (Gilland 1994) pour modéliser en 3D la FDP du détecteur en corrigeant simultanément de l'atténuation non uniforme. Ou encore dans (Beekman 1996), les auteurs proposent une modélisation analytique précise de la FDP du diffusé tenant compte de la forme tridimensionnelle du volume à reconstruire.

La modélisation de la fonction de dispersion ponctuelle du système se fait au sein même des opérateurs de projection et de rétroprojection. De façon schématique et à titre d'exemple, on peut représenter la méthode de reconstruction itérative comme suit (figure 2.7), où l'algorithme itératif (ici l'algorithme NAW-OSEM correspondant à un OSEM avec pondération pour la normalisation et l'atténuation (e.g. Hudson 1994)) est modifié pour générer une version dégradée (SI) de la projection de l'image estimée (EI) par convolution avec une gaussienne dont la FWHM est la résolution spatiale du tomographe.

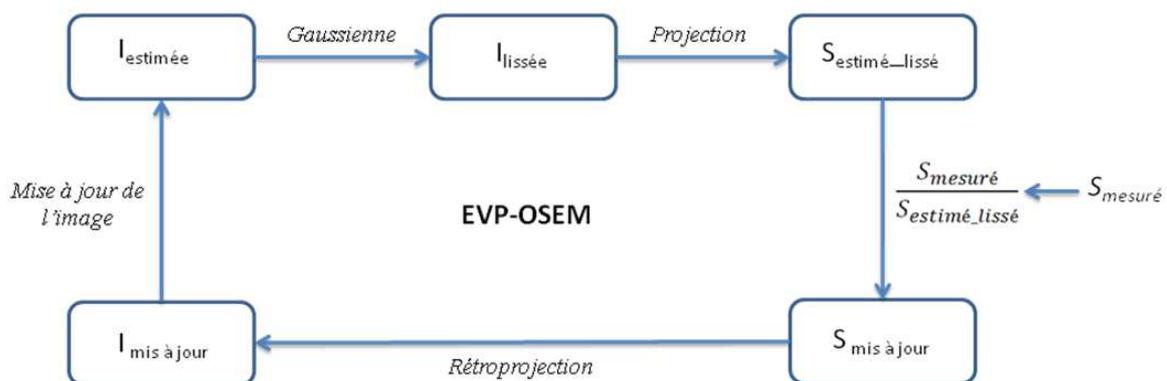


Figure 2. 7 : représentation schématique de la correction des EVP au sein de l'algorithme OSEM, avec I représentant l'image et S le sinogramme

Différentes configurations peuvent être considérées et différentes hypothèses sont souvent fixées. La FDP 3D de la caméra peut être supposée stationnaire (Mourik 2009) ou la variation spatiale peut être prise en compte (e.g. Alessio 2006 avec une variation selon la position radiale). L'inclusion de la FDP peut se faire lors de l'étape de forward projection seule, mais également lors des deux étapes de forward et backward projection. Cependant il a été montré que cette dernière approche réduit la vitesse de convergence nécessitant un temps de calcul trop important au regard de l'amélioration apportée. L'implémentation de la reconstruction 3D est également soumise à des hypothèses. La plupart des techniques basent leur reconstruction sur une étape FORE (Fourier rebinning) (Defrise 1997) suivie du processus itératif 2D OSEM pour permettre une reconstruction 3D rapide.

Il existe de nombreuses méthodes de ce type dont une revue est consultable (Rousset 2006, Qi 2006, Reader 2007). Ces méthodes ont montré une amélioration significative du SNR pour différents objets due à la meilleure modélisation des effets de flous (c'est à dire une meilleure résolution effective et donc moins d'EVP pour un niveau de bruit donné) (Reader 2003, Panin 2006). Le principal désavantage réside dans le temps de calcul.

Méthodes bayésiennes

Les méthodes bayésiennes ont été développées à l'origine pour supprimer le bruit dans les images reconstruites en pénalisant les variations des valeurs des voxels entre voxels voisins (Green 1990). Des méthodes plus évoluées impliquent l'utilisation d'une information anatomique provenant d'une image IRM ou TDM afin d'éviter les effets de flous aux bords des régions. Une revue de ces différentes méthodologies est consultable (Rousset 2006). Ces méthodes permettent une amélioration en terme de bruit pour des niveaux de contraste et de résolution effective similaires. De façon alternative, les méthodes bayésiennes peuvent être vues comme des méthodes permettant d'obtenir un meilleur contraste et une meilleure résolution effective pour un niveau de bruit donné permettant au final de réduire les EVP. Le problème majeur de ces méthodes cependant a été l'introduction de biais dans les images reconstruites dus à de fortes hypothèses de corrélation d'uniformité entre régions entre images anatomiques et fonctionnelles. Au contraire, Zhang *et al.* (Zhang 1994) ainsi que Bowsher *et al.* (Bowsher 1996) ont proposé des méthodes élaborées qui permettent de tenir compte d'exceptions concernant la corrélation anatomo-fonctionnelle et permettent par conséquent de considérer la possibilité que certaines zones de fixation en tomographie d'émission puissent ne pas correspondre à une région dans l'image anatomique. Ces méthodes, cependant, requièrent certaines interactions avec l'utilisateur ainsi que l'estimation de plusieurs paramètres. Une méthode utilisant un mélange mixte proposé par Rangarajan *et al.* (Rangarajan 2000) offre les avantages précédents mais ne requiert pas l'intervention de l'utilisateur ni la détermination de paramètres.

Méthode basée sur un modèle de fraction tissulaire

Une telle méthode (Baete 2004) utilise une approche par « maximum a posteriori » qui incorpore des informations anatomiques dans le processus de reconstruction. Les images anatomiques sont utilisées pour déterminer un modèle de composition tissulaire (et donc pour compenser l'effet de fraction tissulaire). Des hypothèses supplémentaires (similaires à celles de la correction basée sur une partition de l'image décrite plus haut) concernant la distribution de fixation dans certains compartiments sont nécessaires. Cette approche compense des EVP durant la reconstruction. Avec cette dernière approche, la suppression du bruit peut être restreinte à des compartiments spécifiques avec un lissage basé sur l'anatomique. Autrement dit, si un voxel contient un mélange d'activités provenant de la matière blanche et de la matière grise, le lissage peut être appliqué à la matière grise seule. Le lissage durant la reconstruction n'augmente donc pas le spill-over. De plus, les a priori anatomiques peuvent être utilisés pour préserver les bords forts entre les compartiments. La méthode est intéressante d'un point de vue théorique mais obtenir un modèle de fraction tissulaire en imagerie oncologique est plus délicat qu'en neurologie.

La modélisation cinétique

La correction des EVP peut aussi être incorporée dans certains modèles cinétiques. Cette approche a été utilisée en imagerie cérébrale et cardiaque. L'idée est d'inclure dans le modèle de cinétique, les paramètres qui décrivent l'effet de fraction tissulaire et d'adapter ces paramètres en plus des paramètres physiologiques du modèle. Le modèle inclut donc plus de paramètres à estimer que lorsque les EVP sont ignorés mais le spill-over et les effets de fraction tissulaire peuvent être pris en compte durant la phase d'adaptation. Cette approche est évidemment restreinte à l'analyse de séries temporelles et a été utilisée en premier pour l'analyse du flux sanguin tumoral (Bacharach 2000). Cette approche est intéressante car elle utilise les contraintes apportées par le modèle cinétique pour déterminer l'amplitude des EVP. La disponibilité des images à différents temps d'acquisition introduit également une redondance d'information concernant la fraction tissulaire et les effets de spill-over (qui sont invariant dans le temps) et facilite donc l'estimation robuste des paramètres de fraction tissulaire. La faisabilité d'étendre cette méthode aux modèles utilisés pour analyser par exemple le taux métabolique de glucose en oncologie à partir de scans 18F FDG TEP dynamiques reste à être étudié.

2.7 Méthodes de corrections basées sur les images en post-reconstruction

2.7.1 Approches basées sur des RDI

Les méthodes qui suivent sont appliquées à un niveau régional, ce qui signifie qu'une valeur quantitative (e.g. SUV moyen en oncologie) est mesurée dans une région de l'image et que certaines propriétés de cette région sont utilisées pour modifier cette valeur et la corriger des EVP. De telles méthodologies ne génèrent donc pas d'images corrigées des EVP. Ces méthodologies peuvent être adéquates pour une analyse quantitative (e.g. fixation tumorale en TEP) mais non pour une analyse visuelle.

Méthode de recouvrement des coefficients

L'utilisation des coefficients de recouvrement est une méthode très simple pour la correction des EVP. Comme nous avons vu qu'une structure n'occupe que partiellement le volume de détection, la mesure de sa concentration radioactive est sous évaluée. Les EVP traduisent alors le rapport de la concentration radioactive apparente dans l'image reconstruite sur la concentration radioactive réelle dans la structure (Mazziotta 1981). La concentration radioactive mesurée sur l'image est inférieure à la concentration réelle présente dans l'objet analysé (Hoffman 1979, Kessler 1984). Ainsi il suffit que, dans une direction, l'objet ait une taille inférieure à deux à trois fois la résolution spatiale du système pour que l'on ne puisse plus estimer correctement sa concentration radioactive (Ter-Pogossian 1995). L'effet de volume partiel est difficile à corriger du fait qu'il dépend de la forme et du volume occupé par l'objet. Il est sensible à la position de la structure dans le champ de vue de la caméra et varie avec le contraste entre la structure et le milieu radioactif environnant.

Le coefficient de recouvrement CR est défini par le rapport entre la radioactivité mesurée dans l'image (A_{image}) et la concentration radioactive réelle ($A_{\text{réelle}}$) présente dans l'objet :

$$CR = \frac{A_{\text{image}}}{A_{\text{réelle}}} \quad (2.3)$$

Les valeurs proches de l'unité traduisent une quantification fiable. En revanche, lorsque CR se rapproche de zéro, cela implique que la radioactivité mesurée sous-évalue l'activité réelle. Les EVP sont ici considérés dans le contexte d'objets chauds situés dans un fond froid et ne prennent par conséquent en compte qu'une seule partie du problème, l'effet d'étalement vers l'extérieur (« spill-out » en anglais) conduisant à une perte d'activité due à la petite taille de l'objet comparée à la résolution spatiale en tomographie d'émission). Il a ensuite été constaté qu'en fonction de la concentration de l'activité de fond, l'effet d'étalement de l'activité chaude environnante vers l'intérieur des objets (« spill-in » en anglais) s'avère aussi important que le spill-out et nécessite par

conséquent d'être corrigé. Lorsqu'un objet est entouré d'un milieu chaud, le CR doit être remplacé par le coefficient de recouvrement de contraste (CRC) (Kessler 1984) :

$$CRC = \frac{A_{image} - A_{fond}}{A_{réelle} - A_{fond}} \quad (2.4)$$

Le concept de coefficient de recouvrement de contraste n'est justifié que lorsque le fond n'est pas lui-même concerné par les EVP et est de concentration connue et uniforme. Une représentation graphique du CRC est illustrée en figure 2.8 dans le cas d'une acquisition TEP d'un fantôme au ^{18}F -FDG ; en fonction du diamètre des sphères et ce pour différents ratios (sphère/fond).

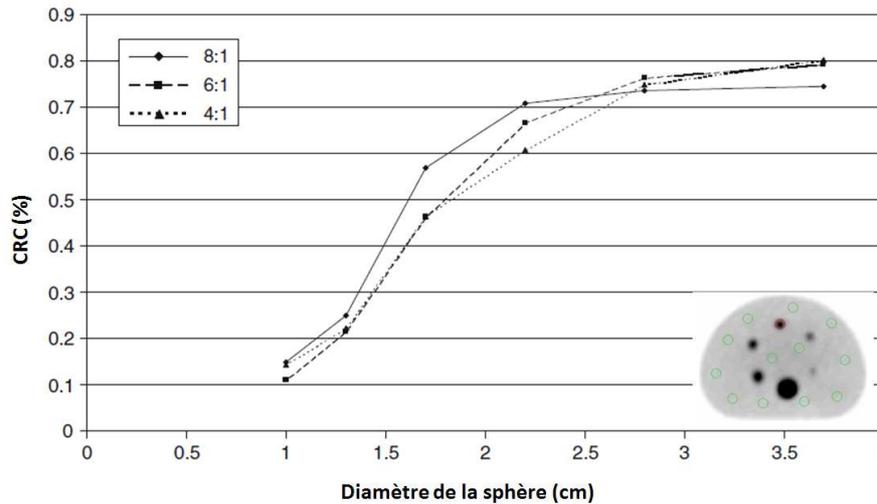


Figure 2. 8 : valeurs du CRC en fonction du diamètre des sphères dans le cas d'acquisitions ^{18}F -FDG TEP fantôme avec différents ratios sphère/fond

Une autre approche récente propose également d'utiliser des CR dans le contexte d'une sphère chaude dans un fond chaud (Srinivas 2009).

Les valeurs de CR et CRC sont pre-calculées pour un objet dont la taille et la forme sont similaires à celles de la structure d'intérêt. Dans le cadre de l'oncologie, pour une tumeur sphérique, le CR peut être facilement calculé comme une fonction de la taille de la sphère et du contraste sphère sur fond pour une large gamme de valeurs de résolution spatiale (Hoffman 1979, Kessler 1984) et utilisé ensuite pour la correction. Une hypothèse nécessaire est que le volume et la forme de la partie fixante soient approximativement connus et on suppose également que la fixation est uniforme au sein de la structure fixante. La méthode peut aussi être utilisée pour une structure qui n'est pas sphérique. Dans ce cas, le CR peut être calculé en convoluant une image binaire de la forme de la tumeur avec la résolution spatiale connue. Le CR peut être calculé en supposant qu'il n'y a pas d'activité environnante et cette dernière qui doit être estimée pour compenser du spill-in peut être prise en compte ultérieurement en utilisant une formule simple lorsque le CR est appliqué (Geworski 2000, Zito 1996).

Les méthodes dérivées des techniques d'Hoffman et Kessler ont été adoptées de part leur simplicité dans de nombreuses études sur des données cliniques afin d'obtenir une précision accrue pour certains

paramètres d'intérêt (e.g. Herscovitch 1986). La méthode des coefficients de recouvrement est couramment utilisée en correction des EVP en tomographie d'émission pour l'imagerie tumorale (Geworski 2000, Menda 2001, Hickeson 2002) lorsqu'une information a priori est disponible concernant une tumeur (e.g. forme sphérique de taille connue). Cette approche est cependant limitée de part les approximations nécessaires et d'autres techniques simples ont été proposées plus récemment (Fleming 2004) pour tenir compte des EVP en utilisant une mesure de la fixation totale plutôt qu'une mesure de la concentration d'activité dans une RDI par un index de fixation. La technique consiste à définir des volumes d'intérêt pour la structure à corriger (e.g. le striatum), suffisamment large pour garantir l'inclusion de tous les coups détectés en dehors du volume d'intérêt du aux EVP. Cette approche a été validée dans le cadre de la quantification de la fixation spécifique du [123I]FP-CIT pour les images cérébrales en TEMP (Tossici-Bolt 2006). On peut noter également que lorsqu'une structure est proche de 2 autres avec des fixations différentes, ou lorsque l'on doit corriger les EVP dans une structure complexe, l'utilisation des CR n'est pas appropriée et il est alors nécessaire de considérer d'autres approches de correction.

Méthode de matrice de transfert géométrique

Alors que la méthode des CR tient compte uniquement du spill-over entre 2 structures (la structure fixante et les tissus environnants avec une fixation uniforme), la méthode présentée ici peut tenir compte du spill-over entre un nombre non limité de structures.

Cette méthode (appelée GTM pour « geometric transfer matrix » en anglais) a été proposée initialement dans le contexte de l'imagerie cérébrale pour corriger du spill-over en TEP entre matière grise, blanche et LCR (Rousset 1998(a)). Elle a ensuite été adaptée aux reconstructions TEMP (Hutton 1998). L'image de tomographie d'émission étant considérée comme une superposition floue de différents tissus d'activité homogène (figure 2.9), on considère autant de RDI que le nombre de tissus considérés dans l'analyse, RDI obtenues au moyen d'une image anatomique (IRM ou TDM).

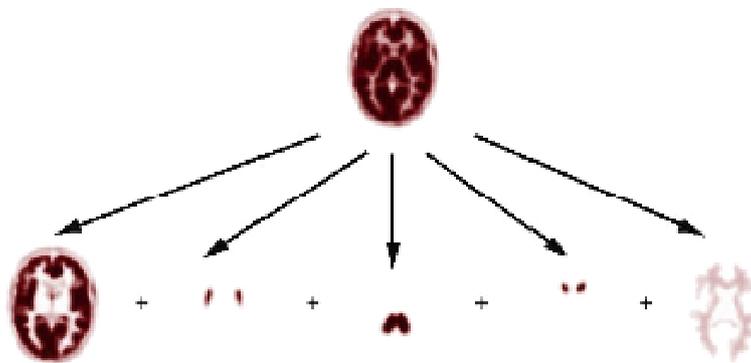


Figure 2. 9 : image TEP considérée comme une superposition floue de différents tissus d'activité homogène

On procède ensuite au calcul des coefficients de transfert c'est-à-dire la participation de l'activité d'une région à l'activité des autres régions. A partir du modèle anatomique segmenté, on calcule ensuite la contamination des régions entre elles avec le même échantillonnage spatial que celui utilisé pour les images devant être corrigées. On procède soit par convolution de l'image binaire de chaque compartiment avec la FDP du système d'imagerie ; soit par projection puis reconstruction des images binaires (Frouin 2002). La seconde approche tient compte des variations locales de la résolution spatiale dans les images reconstruites. Cependant, elle ne tient pas compte des possibles effets non linéaires inhérents aux algorithmes de reconstructions itératives. De tels effets peuvent être pris en compte en utilisant des perturbations lors du calcul des coefficients de transfert (Du 2006). Cette généralisation peut être utile pour les méthodes de reconstruction impliquant des corrections qui introduisent des effets tels que la compensation de la réponse du détecteur. Les images floues résultant définissent ce qu'on appelle les fonctions de dispersion régionale FDR de chaque tissu au sein duquel l'activité est supposée uniforme. La contamination des régions entre elles est modélisée par une matrice, dont chacun des éléments représente un coefficient de transfert. Il suffit ensuite d'inverser la matrice ou de résoudre le système linéaire (avec autant d'équations que de valeurs d'activité vraie dans chaque compartiment tissulaire) pour récupérer les valeurs d'activité vraie et corriger des EVP (illustration figure 2.10). En pratique la matrice GTM est toujours inversible. La majorité de ses valeurs les plus élevées sont la diagonale et les lignes et colonnes de la matrice ne sont donc pas des combinaisons linéaires de l'une ou de l'autre.

Les seuls éléments requis pour cette méthode, qui ne tient pas compte du bruit dans l'image, sont la connaissance de la FDP du système d'imagerie, la segmentation de régions fonctionnelles correspondants aux différents compartiments supposés de fixation uniforme, la linéarité du système (dégradation linéaire invariante par translation). La segmentation est souvent effectuée sur les données anatomiques recalées aux données fonctionnelles mais il peut également être défini directement à partir de l'imagerie fonctionnelle (Hatt 2009) pour se passer de l'imagerie anatomique et s'affranchir également des problèmes éventuels de recalage.

La méthode GTM a été appliquée avec succès en imagerie TEP cérébrale entraînant des biais de moins de 10% pour l'estimation de la fixation striatale (Rousset 1998(a), Frouin 2002). Son application à l'imagerie tumorale est restreinte toutefois de part l'étape nécessaire de segmentation ainsi que par son hypothèse d'une distribution d'activité constante. Elle reste toutefois intéressante pour une analyse locale lorsqu'une tumeur est proche de plus d'un compartiment (par exemple le foie et les poumons). Dans ce type de cas elle entraîne une précision plus grande que celle par CR.

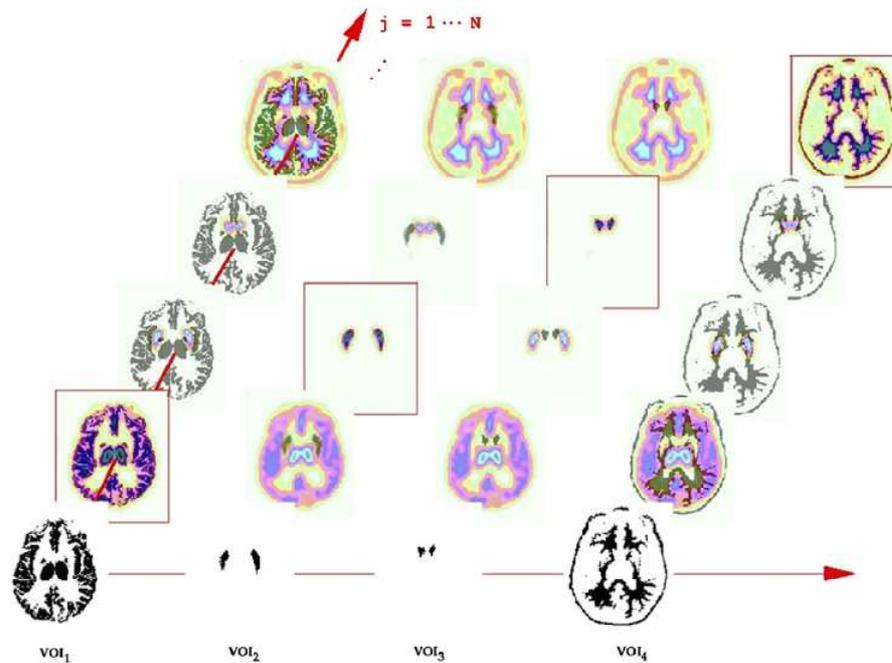


Figure 2. 10 : illustration avec 4 compartiments d'activité homogène: substances grises + thalamus (VOI1), putamen (VOI2), noyaux caudés (VOI3), et substance blanche (VOI4). Les FDR correspondant à chaque compartiment sont calculés et la fraction d'intersection avec chacune des RDI (j allant de 1 à 4) est calculée définissant les éléments de la GTM 4×4

Méthodes de matrice de transfert géométrique avancées

Une amélioration de cette approche a été proposée (Du 2005) en se basant sur l'observation que les algorithmes de reconstruction itérative statistique (e.g. ordered subset expectation maximization OSEM) sont non linéaires, suggérant que la réponse de la caméra à un compartiment en particulier peut dépendre de l'activité des autres compartiments tissulaires. L'approche proposée consiste à générer une perturbation de l'image estimée initialement par la contribution de chaque compartiment de telle sorte à arriver à une meilleure estimation des distributions FDR. La méthode a été testée par l'utilisation de fantômes et de simulations dans le contexte de l'imagerie TEMP cérébrale et a montré des réductions significatives des biais comparées à la méthode conventionnelle basée sur l'a priori de linéarité.

Une autre amélioration a été apportée récemment (Rousset 2008) dans le cadre de l'imagerie neurologique uniquement. La phase de segmentation manuelle de l'imagerie anatomique a été remplacée par un processus automatique de définition de RDI 3D en se basant sur un atlas (Collins 1999). Cette méthode a été appliquée avec succès en quantification des récepteurs de la dopamine dans le striatum pour une population de sujets normaux. Les résultats obtenus étant similaires à ceux obtenus par une segmentation classique, il est donc possible dans ce cas de s'affranchir de l'étape fastidieuse de segmentation manuelle et du problème de variabilité inter et intra opérateur.

Méthodes utilisant des modèles du bruit basés sur le voxel

D'autres alternatives à cette approche ont également été proposées (Labbé 1996, Aston 2002). Il s'agit toujours d'approches basées sur des RDI dans la mesure où ce sont les valeurs mesurées qui sont corrigées des EVP mais ces techniques tentent de modéliser le bruit au niveau du voxel. On considère le modèle suivant :

$$PRx + \eta = b \quad (2.5)$$

R représente ici une matrice permettant la correspondance entre les valeurs d'activités vraies x et les voxels haute résolution d'une image anatomique. Les éléments de R prennent les valeurs 0 ou 1 pour une segmentation dure ou peuvent prendre des valeurs comprises entre 0 et 1 pour des segmentations floues de l'image anatomique. P représente la correction des EVP (effet de fraction tissulaire et effet de la FDP) de part l'utilisation d'une correspondance entre imagerie anatomique et imagerie fonctionnelle. Le vecteur b représente quant à lui les valeurs des voxels de l'image d'émission reconstruite. Et finalement η représente une modélisation du bruit dans l'image reconstruite et peut être généralisé pour modéliser la contribution de différents types de bruits.

En modélisant le vecteur de bruit η par l'utilisation d'une matrice de covariance il est possible d'obtenir une solution x au sens des moindres carrés pondérés (i.e. pondérée grâce à la matrice de covariance). Selon les auteurs, la modélisation précise du bruit présente un fort potentiel pour obtenir une estimation plus précise de la correction des EVP. Dans le même temps, la tâche consistant à estimer la matrice de covariance s'avère difficile (Qi 2003) et son estimation doit être faite en se basant sur le jeu de données mesurées, qui n'est qu'une simple projection unique et bruitée d'un objet vérité terrain (Li 2004).

Dans le cas de l'extension de l'approche GTM classique (Rousset 1998(a)) avec prise en compte du bruit, étant donné que les valeurs sont obtenues par moyennage des valeurs dans des RDI et en considérant comme expliqué auparavant que la matrice est en pratique toujours inversible, on peut montrer que les valeurs des différentes activités corrigées des EVP sont indépendantes des propriétés du bruit.

L'utilisation d'une approche utilisant un modèle du bruit basé sur le voxel reste donc une méthode discutable.

2.7.2 Approches basées sur le voxel

Les avantages de générer des images corrigées des EVP, comparés à une simple correction des concentrations basée sur des mesures dans des RDI, incluent la possibilité de procéder à des

traitements sur les images en post-correction. Une telle approche permet par exemple de procéder à une segmentation des volumes fonctionnels plus précise ou encore de procéder à des études statistiques de comparaison de populations. Elle permet également d'améliorer le ratio tumeur/fond dans le cadre de l'oncologie permettant par exemple d'améliorer l'analyse des études de réponses thérapeutiques, l'analyse diagnostique ainsi que le planning de traitement pour la radiothérapie basée par l'imagerie TEP. Le problème est ici plus complexe que les méthodes précédentes et un challenge important existe en terme de production d'images corrigées des EVP tout en ayant un niveau de bruit ne gênant pas l'interprétation au niveau du voxel.

Méthodes basées sur une partition de l'image

Cette méthode qui a été initialement proposée pour l'imagerie cérébrale, suppose que la distribution d'activité vraie peut être segmentée en une série de n compartiments ne se recouvrant pas avec une fixation uniforme connue (même supposition d'uniformité que pour la méthode GTM) excepté pour un seul compartiment (le compartiment d'intérêt) (Müller-Gärtner 1992, Meltzer 1994, Meltzer 1996, Strul 1999).

Les contours du compartiment sont définis à partir d'une image anatomique parfaitement recalée avec l'image fonctionnelle. Etant donnés les contours et la fixation de tous les compartiments à l'exception d'un seul, l'image de tomographie d'émission qui devrait être obtenue si seulement ces compartiments étaient présent peut être modélisée en convoluant tout d'abord l'image de chaque compartiment (normalisée sur sa fixation) par la FDP du système d'imagerie et dans un second temps en sommant les images résultantes. Cette image est soustraite de l'image initiale de telle sorte à estimer la distribution d'activité dans le compartiment d'activité inconnue. Etant donné les contours de ce dernier compartiment et la FDP, la distribution d'activité dans ce compartiment peut être récupérée pixel par pixel. L'avantage de cette approche est qu'elle génère une image corrigée des EVP du compartiment d'intérêt qui pourrait être intéressant pour étudier les variations de fixation au sein de la structure.

Si on note la distribution vraie $f(r)$ (devant être estimée pour chaque voxel r) comme suit :

$$f(r) = \sum_{i=1}^N x_i U_i(r) \quad (2.6)$$

Avec U_i l'image binaire du compartiment i avec une activité unitaire ; x_i l'activité vraie de chaque compartiment i . En supposant N compartiments homogènes chacun avec une activité x_i , chaque voxel peut avoir les contributions d'un nombre de compartiments pouvant aller jusqu'à N . La stratégie dans les méthodes de correction des EVP basées sur les RDI était de fixer autant de RDI qu'il y a de compartiments inconnus. Dans le contexte des méthodes basées sur le voxel pour la correction des EVP, une approche simple a été de fixer N à 1 (Videen 1988). Cette approche consiste à compenser la dilution du signal dans les tissus non actifs tels que le liquide céphalo rachidien (LCR). Cette

compensation est importante dans le cas d'atrophie tissulaire pour éviter les erreurs d'interprétation de la diminution du métabolisme causé par les EVP. En fixant N à 1 dans l'équation précédente, lorsque l'on applique l'opérateur de volume partiel P , on obtient :

$$Pf(r) = x_1PU_1(r) = b(r) \quad (2.7)$$

En supposant que la reconstruction ne comporte pas de bruit, et que l'on dispose d'une modélisation précise de l'opérateur P , résoudre l'équation précédente pour n'importe quel voxel non nul mesuré donnera la valeur d'activité x_1 . Cependant, de façon plus réaliste, on préfère définir $x_1(r)$ à la place de x_1 au sein du compartiment 1, comme suit :

$$x_1(r) = \frac{b(r)}{PU_1(r)} \quad (2.8)$$

Une approche plus réaliste a été proposée par Muller-Gartner *et al.* (Muller-Gartner 1992) qui modélisent 3 différentes régions : (1) la matière grise, (2) la matière blanche et (3) le fond et le LCR.

L'équation devient dans ce cas :

$$Pf(r) = x_1PU_1(r) + x_2PU_2(r) + x_3PU_3(r) = b(r) \quad (2.9)$$

Cette approche suppose que les RDI 2 et 3 ne sont pas contaminées par les EVP afin de pouvoir extraire les valeurs de x_2 et x_3 indépendamment de l'équation précédente.

De façon similaire au cas $N = 1$, $x_1(r)$ peut être estimé comme suit :

$$x_1(r) = \frac{b(r) - x_2PU_2(r) - x_3PU_3(r)}{PU_1(r)} \quad (2.10)$$

Cette approche est illustrée en figure 2.11 pour le cas simplifié $N=2$ (activité seulement dans la matière grise et la matière blanche).

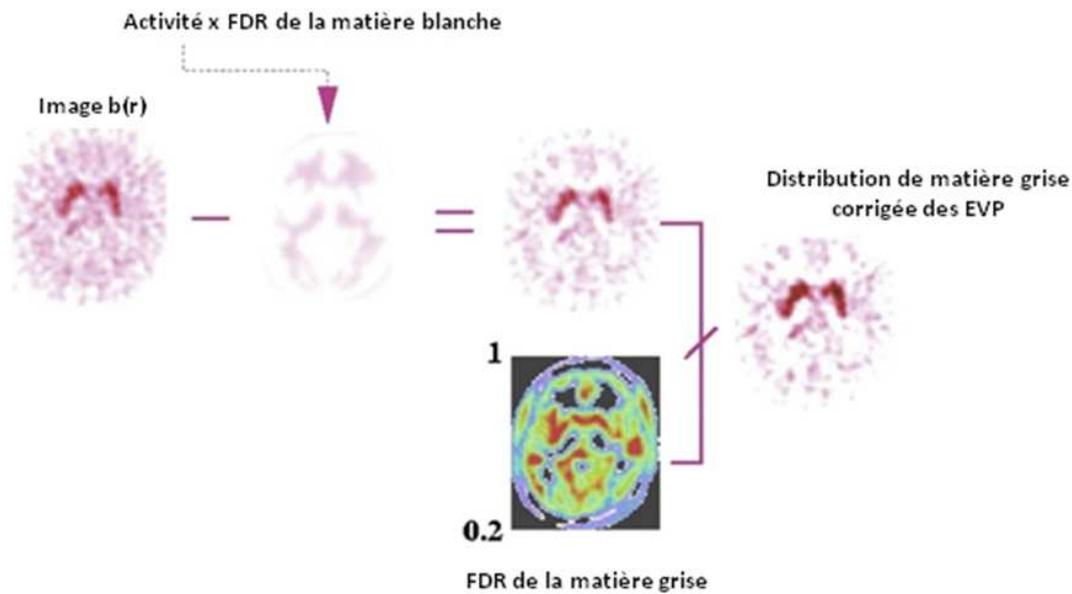


Figure 2. 11 : méthode de Muller-Gartner pour le cas $N=2$ (activité de la substance grise et de la substance noire). Le terme x_2 (activité) \times PU_2 (FDR) pour la substance blanche est soustraite de l'image d'origine $b(r)$ puis le résultat divisé au sein de la RDI correspondant à la substance grise, par sa fonction de dispersion régionale qui est typiquement seuillée (e.g. 20%) pour éviter l'amplification du bruit

Une autre méthode proposée par Rousset *et al.* (Rousset 1998(b)) et incorporée plus tard dans le logiciel décrit par Quarantelli *et al.* (Quarantelli 2004) consiste à extraire dans un premier temps l'activité de la matière blanche en utilisant des méthodes de correction des EVP basées sur les RDI, puis à appliquer la correction basée sur le voxel présentée juste avant. La méthode de Muller-Gartner a été étendue par Meltzer *et al.* (Meltzer 1996) pour le cas $N=4$ où un volume d'intérêt est considéré au sein de la matière grise avec une activité distincte (amygdale). Le même groupe a également reporté dans une analyse comparative des méthodes à deux et trois compartiments que l'approche à deux compartiments est mieux adaptée pour les études comparatives en TEP tandis que l'approche à trois compartiments fournit une meilleure précision pour les mesures en quantification absolue (Meltzer 1999). En comparaison avec les méthodes basées sur les RDI pour la correction des EVP, les approches mentionnées plus haut ($N>1$) sont basées sur la supposition qu'il est possible d'extraire des activités non contaminées par les EVP dans des RDI (particulièrement pour la matière blanche et le LCR) et également tendent à limiter la valeur N à un nombre de régions restreint pour fournir des solutions au problème à plusieurs inconnues.

Si cette approche a été appliquée avec succès en imagerie cérébrale, son application à l'imagerie oncologique est difficilement envisageable du fait des hypothèses non réalistes, à moins de se restreindre à l'analyse d'une petite région autour d'une tumeur. Même dans cette situation, on doit toujours supposer que la fixation de tous les compartiments entourant la tumeur est connue et que les contours de la lésion peuvent être segmentés.

Une variante des approches mentionnées ci avant a été décrite pour tenir compte de la non stationnarité (variabilité au sein de l'image) de la FDP (Labbé 1996). Une autre généralisation de cette méthode (Labbé 1998) ne requiert pas d'hypothèse concernant la fixation dans les différents compartiments et tient compte séparément de l'effet d'étalement et de l'effet de fraction tissulaire. En convoluant l'image non binaire de chaque compartiment, le Spill-in et le Spill-out sont modélisés comme dans la méthode GTM mais au niveau du voxel. On doit alors déterminer la distribution d'activité correspondant aux valeurs du Spill-in et du Spill-out étant donné la valeur mesurée du pixel. Cette détermination est faite habituellement au moyen d'une méthode par moindres carrés.

Méthodes de déconvolution itérative

Une autre catégorie intuitive de méthodes est la déconvolution analytique car les EVP sont représentés typiquement par la convolution de la distribution d'origine par la FDP du système (qui peut être variante dans l'espace). La déconvolution a la particularité de ne pas nécessiter d'image anatomique ou d'hypothèse concernant les structures avoisinantes. Cependant, la présence de bruit dans les images et le fait que les méthodes de déconvolution amplifient les hautes fréquences dans l'image, de telles méthodes peuvent aboutir à des images difficiles à interpréter visuellement. Ce type de correction requiert donc des méthodes avancées. Plusieurs alternatives ont été décrites dans la littérature et une revue détaillée des méthodes classiques peut être consultée (Schafer 1981, Carasso 1999) ainsi que dans le chapitre suivant pour les méthodes de Van Cittert et de Richardson Lucy.

Dans ces algorithmes l'image corrigée est estimée itérativement à partir de l'image contaminée par les EVP et de la matrice de flou estimé. Cependant, ces méthodes entraînent également de façon itérative une augmentation du bruit dans l'image estimée, suggérant la nécessité d'un arrêt tôt (Gantet 2006) ou bien d'une régularisation (contrôle de la convergence et de l'amplification du bruit). Il existe également des méthodes alternatives telles que la restauration Tikhonov-Miller (Carasso 1999).

Une étude récente (Teo 2007) utilise une technique de déconvolution itérative basée sur l'algorithme de Van Cittert, et ce dans le contexte de l'imagerie TEP oncologique. Dans cette étude, la déconvolution amplifie de façon importante le bruit dans l'image. Les auteurs proposent donc de ne pas utiliser l'image corrigée pour les interprétations visuelles mais suggère de se servir du résultat pour une analyse quantitative par RDI. Le principal avantage de cette méthode comparée aux méthodes CR et GTM est qu'elle ne requiert pas de supposition concernant la taille de la structure fixante, ses contours, son homogénéité ou l'activité du fond et qu'elle permet d'obtenir une amélioration quantitative de la fixation pour les lésions plus grandes que 1.5 FWHM de la FDP du système d'imagerie. Cependant, elle requiert que la résolution spatiale locale soit connue avec une précision d'environ 1mm. D'autres études utilisant la déconvolution itérative des images fonctionnelles basées sur le voxel ont été proposées. Parmi ces approches, on peut citer celle de (Tohka 2008) qui est cependant restreinte au domaine de l'imagerie cérébrale ainsi que celle de (Kirov 2008) basée sur l'algorithme de reconstruction MLEM et qui requiert la détermination et

l'optimisation de 8 paramètres dont la plupart dépendent de la qualité de l'image ou des propriétés du système d'imagerie. Plus récemment encore (Boussion 2009) une technique de déconvolution avec régularisation a été proposée. La déconvolution a été effectuée en utilisant les algorithmes de Lucy Richardson et de Van-Cittert. Un débruitage par ondelettes a été incorporé dans le processus afin d'éliminer le bruit observé dans les méthodes de déconvolution classiques. Cette combinaison d'une déconvolution et d'un débruitage représente une méthode efficace pour réduire les EVP dans les images d'émission. Ces méthodes ont été testées en utilisant des données TEP FDG simulées et réelles. Cette approche entraîne des résultats plus robustes et concordants à la fois en termes d'exactitude et de précision tout en préservant l'aspect visuel des images. Cette technique requiert toutefois comme pour les autres approches de déconvolution une connaissance précise de la FDP de la caméra et suppose que cette dernière est stationnaire et requiert également une méthode de débruitage fiable et robuste. L'approche utilisée dans (Boussion 2009) est décrite dans les paragraphes suivants.

Les approches de débruitage en tomographie d'émission basées sur la transformée en ondelettes ont connues et connaissent toujours un succès important dans ce domaine. De telles approches permettent d'améliorer l'aspect qualitatif visuel ainsi que l'aspect quantitatif des images dans de nombreux domaines (Turkheimer 1999, Turkheimer 2000, Shih 2005, Alpert 2006) et font toujours l'objet d'investigations dans des publications récentes (Turkheimer 2008). La transformée en ondelettes peut être appliquée à la distribution spatiale du radiotracer après reconstruction et peut convertir la distribution initiale des valeurs des voxels en une représentation multi-échelles. Une des propriétés importantes de la transformée en ondelettes et sa capacité à obtenir une représentation condensée (terme « sparse » en anglais) du signal initial (concentration et représentation du signal d'origine via un nombre restreint de coefficients à différentes échelles) tandis que le bruit reste distribué de façon homogène. Pour les applications de débruitage, cette séparation peut être exploitée afin d'augmenter le SNR en supprimant le bruit dans le domaine des ondelettes et plus la transformation condensera l'information utile et plus son utilisation sera adéquate pour le débruitage.

Lorsque l'on considère le traitement d'images de manière générale, le débruitage en ondelettes est une des approches les plus efficaces faisant l'objet de recherches et de publications récentes (Luisier 2007) et la tomographie d'émission fait partie des champs d'application (Shih 2005). Nous présentons ici le principe général du débruitage ainsi que la méthode utilisée dans (Boussion 2009) afin de régulariser l'approche de déconvolution.

Le débruitage en ondelettes fait référence au traitement comportant les 3 étapes suivantes :

$$\begin{cases} Y = W(I) \\ Z = T(Y, t) \\ S_{est} = W^{-1}(Z) \end{cases} \quad (2.11)$$

Avec W et W^{-1} les opérateurs de transformée en ondelette direct et inverse et $T(t)$ l'opérateur de débruitage dépendant de la valeur seuil t .

Si l'on considère le débruitage basé sur les ondelettes, les paramètres suivants doivent être considérés :

- 1) La méthode de décomposition et de synthèse de l'image
- 2) Le niveau de traitement (échelle à laquelle on applique le débruitage)
- 3) Le type d'ondelette
- 4) La valeur de seuillage
- 5) La méthode de seuillage

Dans le cadre du débruitage en tomographie d'émission, certains de ces paramètres ont été fixés en se basant sur différentes études effectuées précédemment (Dutilleux 1987, Koren 1996, Fodor 2003, Shih 2005).

Les ondelettes basées sur les fonctions spline ont montré de nombreux avantages en termes de débruitage et d'amélioration (Koren 1996) et on utilise par conséquent des fonctions B-splines avec un ordre 4 comme fonctions d'échelle (cf. paragraphe 3.1.2.4.4).

Pour la méthode de décomposition et de synthèse, l'implémentation est basée sur la transformée en ondelettes isotropique non décimée obtenue par l'algorithme « à trous » (décrite au chapitre 3) et différents niveaux de résolution sont alors obtenus. L'intérêt d'utiliser un tel algorithme dans le débruitage est principalement dû à la propriété d'invariance par translation. La non décimation rend également la décomposition redondante (les transformées en ondelettes sont de même taille que l'image d'origine) et permettent d'éviter le phénomène de Gibbs (oscillations parasites à proximité des points de discontinuité) après reconstruction.

Cette méthodologie est appliquée aux échelles 1 à 3 en se basant sur l'étude de Shih *et al.* (Shih 2005).

Pour la valeur seuil et la politique de seuillage de nombreuses méthodologies ont été développées. La plupart des travaux concernant le débruitage au moyen de la transformée en ondelettes a été introduite par Donoho *et al.* Un des premiers papiers dans le domaine concerne une méthode appelée Visushrink (Donoho 1994). Dans ce dernier, un seuillage générique à présent couramment appelé seuillage universel est défini par :

$$Tu = \sqrt{2\sigma_n^2 \log N} \quad (2.12)$$

Avec N la taille des données (nombre de voxels dans l'image considérée par exemple) et σ_n l'écart type des valeurs de la transformée en ondelettes. Dans la plupart des cas, il n'est pas possible de mesurer directement σ à partir des données bruitées, mais il est cependant possible de l'estimer à partir de la première échelle de la transformée en ondelettes :

$$\sigma_n = \frac{\text{Median}(|w_i|)}{0.6745} \quad (2.13)$$

Cette définition de σ_n provient du domaine de l'analyse statistique dans le domaine des ondelettes, introduite par Donoho.

Le principal intérêt pratique de cette méthodologie repose sur la facilité de son implémentation en traitement d'images mais il existe des techniques plus puissantes qui ont été développées dans le même domaine. Parmi ces techniques, la plupart des méthodes basées sur les ondelettes telles que BayesShrink (Chang 2002), NormalShrink (Kaur 2002) or SureShrink (Donoho 1995(a)) assument que les coefficients d'ondelettes sont indépendants d'une échelle à une autre. Même si cette hypothèse limite l'utilisation de telles approches, on peut souligner que ces techniques représentent une évolution par rapport aux méthodologies classiques n'utilisant qu'une seule valeur seuil pour tous les coefficients quelque soit l'échelle.

Dans l'approche BayesShrink, couplée à une technique de seuillage doux non linéaire développée par Donoho (Donoho 1995(b)), une valeur seuil est obtenue pour chaque niveau d'échelle.

La règle BayesShrink utilise un cadre mathématique bayésien pour les images afin de dériver des seuils dépendants des échelles et tendant à être optimum pour la méthodologie de seuillage doux. L'approche BayesShrink est basée sur l'observation que les coefficients d'ondelettes à une échelle donnée peuvent suivre une distribution gaussienne généralisée. Nous obtenons les valeurs de seuillage BayesShrink comme suit :

$$t = \frac{\sigma_n^2}{\sigma_x} \quad (2.14)$$

Avec

$$\begin{cases} \sigma_y^2 = \sigma_x^2 + \sigma_n^2 \\ \sigma_x = \sqrt{\max((\sigma_y^2 - \sigma_n^2), 0)} \\ \sigma_y^2 = \frac{1}{N} \sum_1^N w^2 \end{cases} \quad (2.15)$$

Avec σ_x , σ_y et σ_n représentant respectivement le signal vrai, le signal observé et le bruit.

Le seuillage doux non linéaire consiste en la règle suivante :

$$T(w, t) = \begin{cases} 0 & \text{si } |w| < t \\ w - \text{signe}(w) * t & \text{si } |w| \geq t \end{cases} \quad (2.16)$$

Si l'on considère les approches telles que le BayesShrink comme dans (Boussion 2009), l'hypothèse d'indépendance des coefficients d'ondelettes n'est pas vraie et la performance des algorithmes de débruitage basés sur les ondelettes peut être améliorée significativement en prenant en compte les relations statistiques qui existent entre les coefficients d'ondelettes (Crouse 1998, Simoncelli 1999, Sendur 2002(a)). L'approche de régularisation par débruitage dans les itérations du processus de déconvolution peut par conséquent être améliorée afin de générer des résultats moins bruités pour le même nombre d'itérations.

Modèle combinant correction du bruit et des EVP

Une autre approche proposée par Chiverton *et al.* (Chiverton 2006) utilise une méthode statistique élaborée pour combiner la réduction du bruit dans l'image et l'estimation des EVP. Cette approche fonctionne en considérant la relation entre les concentrations vraies et celles contaminées par les EVP dans chaque voxel, ainsi que les relations statistiques entre les valeurs contaminées et les réalisations bruitées. L'approche suppose cependant qu'il s'agit de statistiques gaussiennes, une hypothèse qui peut être parfois inadéquate. Cette approche nécessite toujours d'être validée plus précisément.

Les approches multi-résolution multi-modalité

La première approche de fusion d'informations anatomiques et fonctionnelles était celle proposée par Boussion *et al.* (Boussion 2006(a)) et est nommée analyse multi-résolution mutuelle (MMA). Elle utilise les transformées en ondelettes discrètes d'une image fonctionnelle L de faible résolution et une image anatomique haute résolution H (IRM ou TDM) recalée et corrélée à la première. La transformée en ondelettes permet d'extraire les fréquences spatiales telles que les détails, les contours et les textures à un niveau de résolution commun à H et L. Un modèle linéaire global est alors considéré afin de construire les détails manquants de L à partir de ceux trouvés dans H. La méthode entraîne une correction quantitative précise comparable à celle des méthodologies considérées comme méthodes de référence mais limitées à des analyses par RDI. L'approche MMA possède l'avantage de générer des images corrigées des EVP avec un recouvrement de l'activité précis et sans contrainte de segmentation ou d'autres prétraitements.

Dans l'approche MMA, l'algorithme "à trous" (Dutilleul 1987) détaillé au chapitre 3 a été utilisé pour effectuer la décomposition en ondelettes. Si on considère le cas bidimensionnel, cette méthodologie permet de décomposer une image $I_0(x,y)$ en une liste de plans d'ondelettes {images de détails $w_j(x,y)$ } avec des plans lissés intermédiaires $\{I_j(x,y)\}$. Cette séquence d'approximation $\{I_j(x,y)\}$ de résolution spatiale de plus en plus grossière est obtenue par des filtrages successifs avec un filtre 2D passe bas h

correspondant à une fonction d'échelle ϕ_{2D} . A chaque itération j , la résolution spatiale de l'image I_j est dégradée pour donner une image d'approximation I_{j+1} selon:

$$I_{j+1}(x, y) = \sum_{m,n \in [-2;2]} h(m, n) I_j(x + m2^j, y + n2^j) \quad (2.17)$$

Les plans d'ondelettes w_{j+1} sont obtenus comme la différence entre deux approximations consécutives I_j et I_{j+1} contenant les détails à un niveau de résolution entre les images I_j et I_{j+1} de telle sorte que l'image initiale $I_0(x,y)$ puisse être reconstruite à partir de la dernière approximation et de ses couches de détails:

$$I_0(x, y) = I_N(x, y) + \sum_{j=1}^{j=N} w_j(x, y) \quad (2.18)$$

où N est le nombre d'itérations de l'image initiale I_0 à l'approximation finale I_N (appelée résidu).

En utilisant l'algorithme à trous, les fréquences spatiales peuvent être extraites en 2D à un niveau de résolution commun à l'image anatomique (H) et à l'image fonctionnelle (L). Un modèle global est ensuite créé et appliqué pour déduire les détails manquants de l'image fonctionnelle L de ceux haute résolution de l'image anatomique H. Si le niveau de résolution de H est q , noté H_q et que celui de L est $r=q+p$, noté L_r , on peut écrire:

$$L_r(x, y) = L_{q+p}(x, y) = L_{q+p+1}(x, y) + w_{q+p+1}^L(x, y) \quad (2.19)$$

et

$$H_q(x, y) = H_{q+p+1}(x, y) + \sum_{k=1}^{k=p+1} w_{q+k}^H(x, y) \quad (2.20)$$

Dans l'implémentation MMA, en considérant que le résidu H_r est lié par une relation anatomo-fonctionnelle avec L_r , un modèle est établi entre les détails en ondelettes fonctionnels et anatomiques à une résolution commune $r+1$ avec l'hypothèse d'une corrélation linéaire. Le modèle est par conséquent défini par un paramètre α égal à la moyenne pixel à pixel des ratios entre w_{r+1}^L et w_{r+1}^H

L'image basse résolution corrigée peut alors être obtenue comme suit:

$$L_q(x, y) = L_{q+p+1}(x, y) + w_{q+p+1}^L(x, y) + \alpha \sum_{k=1}^{k=p} w_{q+k}^H(x, y) \quad (2.21)$$

La figure 2.12 illustre le principe de l'approche MMA.

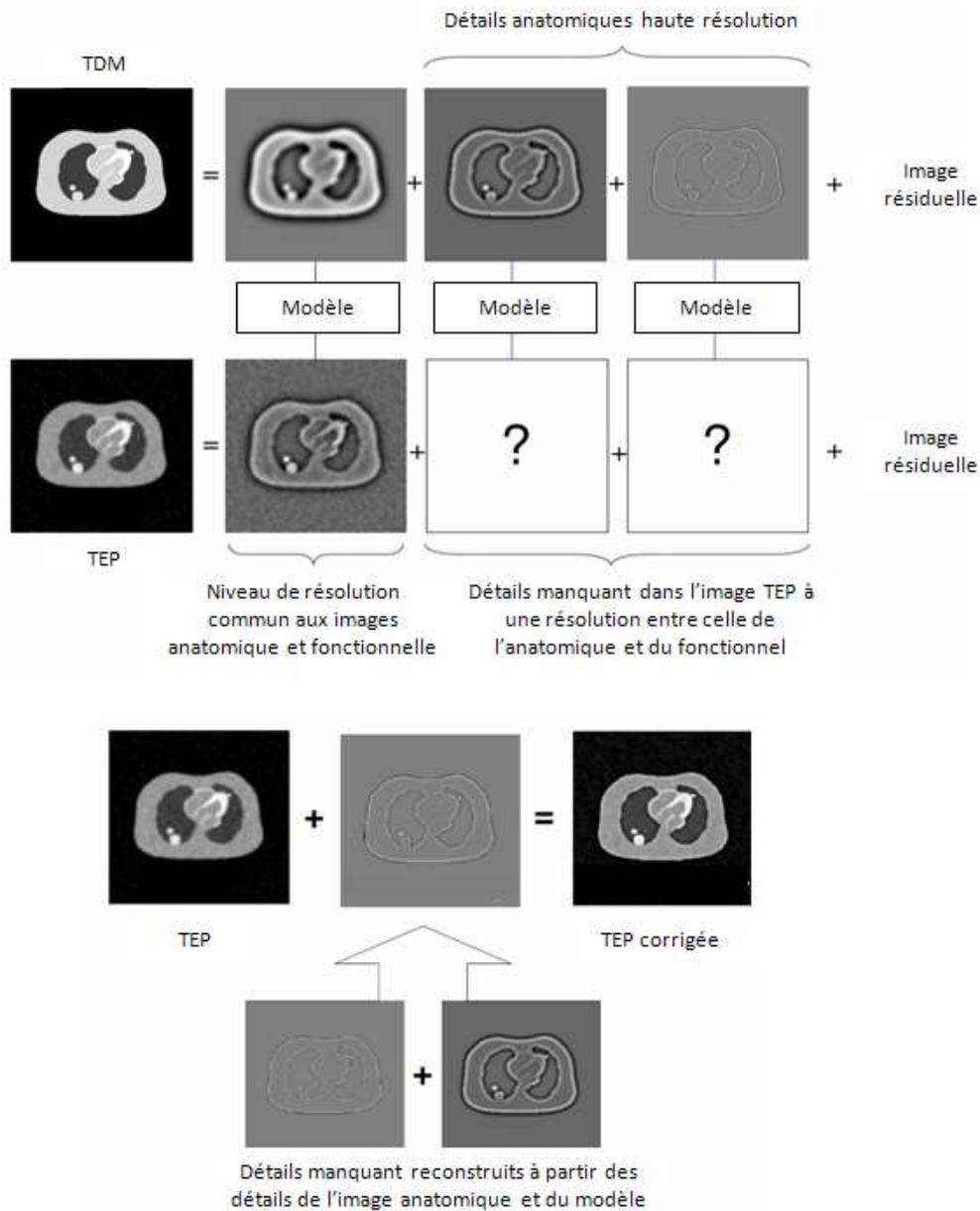


Figure 2. 12 : principe de l'approche MMA (Boussion 2006(a)), les détails extraits des analyses en ondelettes des images anatomique et fonctionnelle, à un niveau de résolution commun, permettent de générer un modèle pour « reconstruire » la résolution manquante dans l'image fonctionnelle. Les nouveaux détails fonctionnels obtenus via le modèle sont ensuite incorporés dans l'image fonctionnelle d'origine afin de corriger des EVP.

Il est à noter que cette approche permet à la fois une correction qualitative (e.g. illustration figure 2.13) mais également quantitative des EVP. L'incorporation des nouveaux détails fonctionnels apporte une correction, pour chaque voxel, qui s'avère être similaire à celle obtenue par des approches standards (e.g. Meltzer 1990, Rousset 1998(a)).

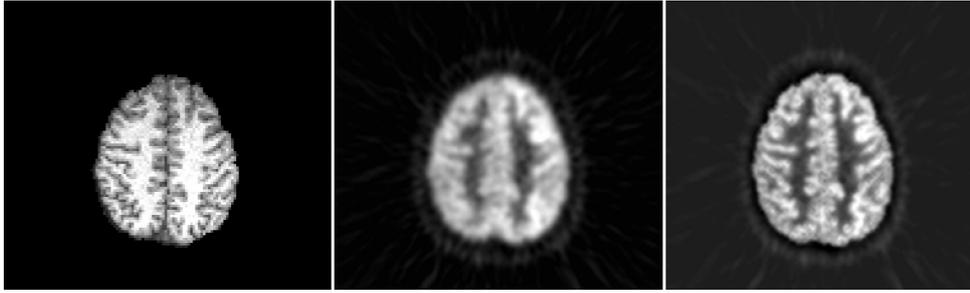


Figure 2. 13 : de gauche à droite, IRM pondérée T1, image TEP FDG, image TEP corrigée des EVP par MMA. L'image est visuellement corrigée des EVP mais on peut également mesurer une amélioration quantitative ; augmentation de 28% dans la matière grise, diminution de 20% dans la matière blanche et ratio (matière grise)/(matière blanche) augmenté de 61%

Malgré les avantages de l'approche MMA, cette dernière souffre cependant de deux limitations. Tout d'abord, elle est basée sur une corrélation globale entre les structures anatomiques et fonctionnelles. Un lien global et linéaire est établi entre les coefficients d'ondelettes des transformées des deux modalités au même niveau de résolution. Par conséquent, des artefacts peuvent apparaître dans l'image d'émission corrigée dans des zones faiblement voire non corrélées, résultant de l'incorporation de structures anatomiques sans aucune signification fonctionnelle (figure 2.14). La seconde limitation de l'algorithme original MMA est due à l'utilisation d'une modélisation 2D car la correction est appliquée coupe par coupe tandis que les EVP représentent un phénomène 3D.



Figure 2. 14 : de gauche à droite, image TDM, image TEP corps entier initiale, image TEP corrigée par MMA. On peut constater l'introduction de structures non corrélées dans l'image corrigée telles que les os provenant de l'image TDM.

Une alternative à l'approche MMA a été récemment publiée (Shidahara 2009). Cette méthode est restreinte au domaine de l'imagerie cérébrale et utilise des atlas pour fournir les informations anatomiques nécessaires à la réduction de l'impact de la corrélation entre l'image anatomique et l'image fonctionnelle.

2.8 Problèmes potentiels

Malgré les avancées importantes en terme de correction des EVP, les résultats sont encore limités par les imprécisions des différentes procédures impliquées dans la mise en œuvre de méthodes sophistiquées, en particulier celles qui reposent sur l'analyse jointe d'une image anatomique (TDM ou IRM). Ces limitations discutées ci après comprennent principalement le recalage spatial des images fonctionnelles et anatomiques, la segmentation de l'image anatomique haute résolution, l'inhomogénéité des tissus et la précision de la FDP du tomographe.

2.8.1 Le recalage des images

Les systèmes d'imagerie hybride tels que le TEP/TDM fournissent une approche matérielle au recalage spatial des images fonctionnelles et anatomiques qui est d'intérêt lorsque les approches logicielles ne sont pas suffisantes. Ces dernières restent cependant essentielles pour de nombreux problèmes en pratique clinique et pourraient compléter les approches matérielles dans de nombreux cas (Pietrzyk 2005). La précision des techniques de correction des EVP dépendra en partie de la précision du recalage des images anatomiques et fonctionnelles. L'impact d'une erreur d'alignement a été étudié dans le contexte de l'imagerie cérébrale pour les approches par RDI (Rousset 1998(a), Slifstein 2001, Frouin 2002) et pour les approches basées sur le voxel (Muller-Gartner 1992, Strul 1999, Quarantelli 2004, Boussion 2006(a)). Il a été montré que les erreurs de recalage peuvent avoir un impact très important sur la précision des mesures et des résultats (Quarantelli 2004). Les développements de futurs systèmes d'imagerie clinique hybride avec IRM apporteront une précision supplémentaire en terme de recalage et permettront par conséquent d'améliorer les résultats obtenus par les méthodes par RDI ou par voxel.

2.8.2 La segmentation

La segmentation de l'image anatomique a été identifiée comme un problème majeur de l'analyse des images médicales et reste un domaine d'actualité et de recherche important à ce jour. En imagerie cérébrale par IRM, il existe une grande variété de techniques de segmentation qui ont été décrites dans la littérature et on pourra consulter au besoin un état de l'art (e.g. Suri 2002). Si les approches par voxels ne sont pas concernées par le problème de la segmentation, la précision des algorithmes de correction des EVP par RDI va dépendre quant à elle en partie du degré de précision de la segmentation des images anatomiques. Les erreurs de segmentation ont un impact important (Frouin 2002, Zaidi 2006) et le résultat dépend grandement du type d'algorithme de segmentation utilisé. Parmi les algorithmes de segmentation couramment utilisés et évalués dans le cadre de la correction des EVP par RDI on peut noter la méthode automatique fournie dans le package de SPM (Statistical Parametric Mapping (Ashburner 2005)), l'algorithme de segmentation EM (Espérance Maximisation (Van Leemput 1999)) incorporant la probabilité a priori des images dérivées d'images IRM d'un grand nombre de sujets, ou encore l'algorithme HSBA pour histogram based segmentation algorithm qui incorpore une approche EM pour modéliser un mélange de gaussiennes à la fois pour l'histogramme global et local (Kovacevic 2002). Il a été montré qu'en l'absence de sources majeures d'erreurs de recalage ou de segmentation (pour les approches RDI), la concentration d'activité obtenue après correction des EVP est typiquement proche de 5 à 10% de l'activité vraie avec un écart type de quelques % pour les études fantômes et les simulations et ce pour les approches par RDI ou par voxel (i.e. Rousset 1998(a), Aston 2002, Frouin 2002, Quarantelli 2004, Boussion 2006(a)).

2.8.3 Non homogénéité des tissus

Un facteur limitant de la majorité des techniques de correction des EVP par RDI est l'hypothèse faite concernant l'homogénéité de la distribution du traceur dans chaque région. Certains auteurs ont suggéré d'effectuer des tests de non homogénéité basés sur les sous espaces de Krylov pour évaluer la pertinence de l'hypothèse d'une répartition homogène du traceur (Aston 2002). Ce test cependant n'est valide que lorsqu'un modèle précis du bruit est disponible. S'il est connu a priori, le mélange tissulaire de chaque composant identifié peut servir de base pour calculer les FDR requises pour les méthodes basées sur les RDI. Ce calcul peut être effectué en utilisant des cartes de probabilité statistique anatomique qui peuvent être définies comme la probabilité de chaque classe tissulaire (e.g. matière grise, blanche, LCR) étant présent dans une zone donnée d'un espace standardisé ou stéréotaxique (Evans 1992).

2.8.4 Précision de la FDP

Dans la plupart des méthodes de correction d'EVP par RDI ou par voxel, la FDP est considérée comme stationnaire et on ne considère qu'une valeur fixée de FWHM au centre du champ de vue ou correspondant à une estimation pour l'analyse d'une région donnée dans l'image. Si cette hypothèse ne pose pas de problème pour l'analyse de petites structures, les conséquences peuvent être importantes pour l'analyse d'objet de grande taille ou la correction de l'image dans son intégralité. Une issue possible consiste à tenir compte de la non stationnarité par modélisation ou en procédant à une acquisition fantôme afin de générer une cartographie des FWHM et de remplacer la dégradation stationnaire (convolution avec une FDP à FWHM fixe) par une dégradation variant dans l'espace (convolution avec une FDP non stationnaire) (Cf chapitre suivant).

2.9 Résumé de la partie état de l'Art

Comme nous avons pu le voir dans les paragraphes précédents, de nombreuses approches existent actuellement pour corriger des EVP. On a pu distinguer les méthodes basées sur des RDI de celles basées sur le voxel et également faire la distinction entre les méthodologies intervenant en amont avant ou lors de la reconstruction des images d'émission ou bien directement sur les images reconstruites. Chacune de ces techniques possède ses avantages et inconvénients. Dans le cadre de cette thèse, l'objectif était de travailler sur des techniques de correction d'EVP en s'affranchissant des phases d'acquisition et de reconstruction et ce afin d'être indépendant des différents paramètres concernés. Nous nous sommes donc concentrés sur les méthodologies en post-reconstruction appliquées directement sur les images reconstruites. De plus, comme l'objectif était de bénéficier après correction d'une image exploitable pour d'autres traitements tels que à titre d'exemple la segmentation, la quantification au niveau du voxel ou le débruitage, les méthodes basées sur les RDI (ne générant d'image corrigée mais simplement des indices quantitatifs) ont été écartés.

Le sujet de cette thèse s'est donc focalisé sur les méthodes post-reconstruction basées sur le voxel telles que l'approche multirésolution et la déconvolution dans un premier temps afin d'améliorer ces 2 approches. Comme la notion de bruit était importante dans le cadre du schéma de correction par déconvolution, de nouvelles approches ont pu être développées et étudiées dans ce sens afin d'améliorer indirectement le processus de correction des EVP par déconvolution. L'aspect multirésolution a quant à lui été amélioré en utilisant une modélisation plus précise. Afin d'évaluer les performances des techniques de correction en post-reconstruction et principalement de la déconvolution (ne nécessitant pas d'image structurelle), une comparaison a été faite avec des algorithmes de reconstruction incorporant la FDP du système d'imagerie pour compenser les effets de résolution.

Chapitre 3

Amélioration des approches de correction des EVP en post-reconstruction voxel à voxel

La plupart des approches développées au cours de cette thèse repose sur la transformée en ondelettes que nous décrirons dans une première partie. Les deux axes majeurs de correction des EVPs qui ont été traités seront ensuite décrits à savoir l'analyse multi-résolutions mutuelle et la déconvolution avec régularisation. Finalement, l'étape de régularisation par débruitage jouant un rôle majeur dans l'approche par déconvolution, nous décrirons les méthodologies utilisées, dans le domaine des ondelettes et curvelets.

3.1 Rappel sur l'analyse multi-résolutions des images par ondelettes

La transformée en ondelettes peut être présentée en comparaison avec la transformée de Fourier avec laquelle elle partage un certain nombre de similarités. Le paragraphe suivant décrit succinctement cette dernière avant d'expliquer plus en détails l'analyse par ondelettes.

3.1.1 La transformation de Fourier

La transformée de Fourier est une méthode fondamentale de l'analyse et du traitement de signaux et d'images (Cattoen 2003). Cette transformée permet de décomposer un signal en une suite de signaux sinusoïdaux (figure 3.1). Cette transformée est appliquée aux signaux monodimensionnels continus par l'équation suivante :

$$\mathfrak{F}[f(x)] = F(v) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)e^{-2\pi i v x} dx \quad (3.1)$$

où x est le signal d'entrée, v la fréquence.

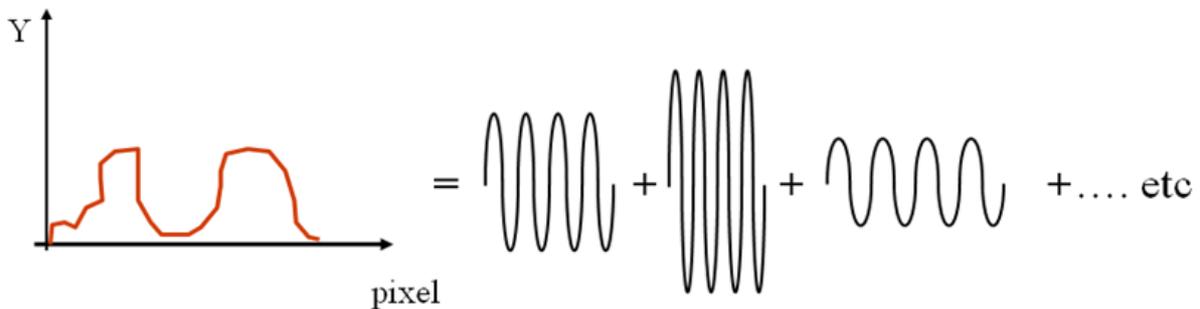


Figure 3.1 : méthode Décomposition du signal en une somme des fonctions périodiques

La transformée inverse est la suivante :

$$\mathfrak{F}^{-1}[F(v)] = f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} F(v)e^{2\pi i v x} dv \quad (3.2)$$

Cette transformation peut être appliquée aux signaux discrets par la formule :

$$F(u) = \frac{1}{N} \sum_{x=0}^{N-1} f(x) \cdot e^{-\frac{2\pi i v x}{N}} \text{ avec } x = 0, 1, 2, \dots, N - 1 \quad (3.3)$$

Appliquée en 2D ou 3D la transformée de Fourier fournit une information globale sur les fréquences spatiales dans l'image. D'un point de vue du traitement d'images, la transformée de Fourier permet de basculer entre le domaine spatial et le domaine fréquentiel (figure 3.2) pour appliquer des traitements comme un filtrage fréquentiel (filtrage haute fréquence par exemple).

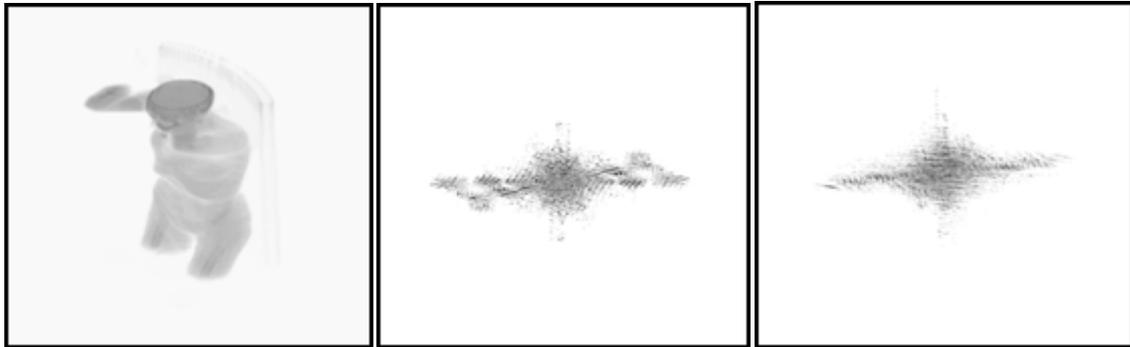


Figure 3. 2 : image TDM 3D et sa représentation fréquentielle (partie réelle et imaginaire centrées) par transformée de Fourier 3D

3.1.2 La transformation en ondelettes

La transformée 1D

Là où la transformée de Fourier donne une information globale sur les fréquences spatiales, la transformée en ondelettes entraîne quant à elle une représentation locale de ces propriétés spectrales. En traitement d'images elle permet de réunir les domaines spatial et fréquentiel au sein d'un même espace.

En pratique, la transformée en ondelettes d'une image est une autre image présentant des zones où l'on trouve un contraste plus ou moins important (figure 3.3). De plus, un des intérêts de la transformée en ondelettes en traitement d'images est qu'elle permet de travailler à différent niveaux de résolution spatiale, opérant comme un outil d'analyse multi-résolutions (figure 3.3). L'analyse multi-résolutions permet de récupérer les niveaux de détails qui ont différentes tailles en séparant les fréquences spatiales que contient l'image. De façon basique, une image médicale à une résolution spatiale donnée contient des informations à différentes échelles, des structures les plus grandes aux détails les plus fins. A titre d'exemple, en imagerie cérébrale IRM, les bords fins entre les substances blanches et grises peuvent être perdues lorsqu'on applique un filtre passe bas, mais en même temps, le crâne restera visiblement séparé du cerveau. Accéder et séparer ces structures de différentes tailles est un des rôles de l'analyse multirésolution.

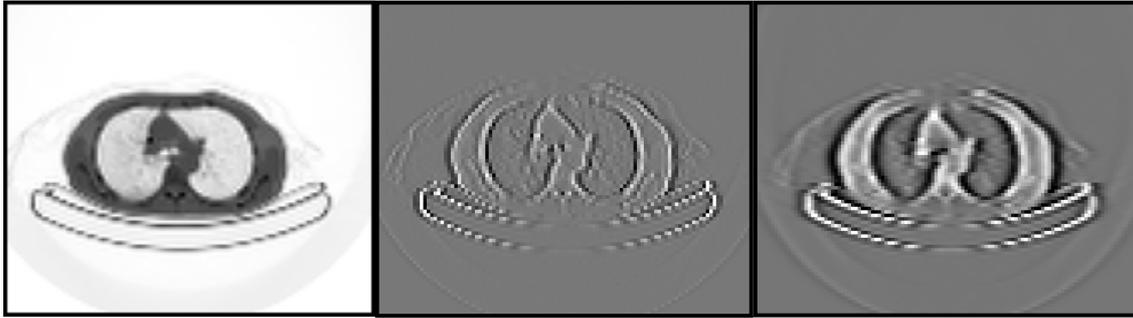


Figure 3.3 : image TDM (coupe transverse 2D) et ses deux premières décompositions via une transformée en ondelettes

D'un point de vue mathématique à présent, la transformée en ondelettes permet d'exprimer un signal selon une base de fonctions élémentaires appelées ondelettes. Cette base est construite à partir d'une ondelette ψ dite « ondelette mère » (également notée ondelette d'analyse) sur laquelle est appliqué des calculs de dilatation et de translation. Ce processus est obtenu en 1D comme résultat de la formule suivante :

$$\psi_{a,b}(x) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{x-b}{a}\right), (a > 0) \quad (3.4)$$

a est appelé le paramètre d'échelle et est lié au domaine fréquentiel, tandis que le paramètre b est un paramètre de position lié au temps ou à l'espace.

La transformation en ondelettes continue $W(a, b)$ d'une fonction $f(x)$ avec une ondelette $\psi(x)$ est définie par l'expression :

$$W[f(x)](a, b) = w(w, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) \psi^*\left(\frac{x-b}{a}\right) dx \quad (3.5)$$

Où ψ^* désigne le complexe conjugué de ψ , a l'échelle et b la position. Elle est caractérisée par trois propriétés :

- Linéarité : $W[f_1 + f_2] = W[f_1] + W[f_2]$ et $W[\lambda f] = \lambda W[f]$ (3.6)
- Invariance par translation : $W[f(x - x_0)](a, b) = W[f(x)](a, b - x_0)$ (3.7)
- Invariance par dilatation : $W[f(sx)](a, b) = s^{-1} W[f(x)](sa, sb)$ (3.8)

Ces deux dernières propriétés sont d'intérêt en traitement d'images impliquant une combinaison de différentes images. D'un côté l'invariance par translation limite les conséquences des erreurs de recalages des images et d'un autre côté l'invariance par dilatation est intéressante pour observer des « objets » de tailles différentes dans un signal donné sans changer d'ondelette d'analyse.

Le passage à la transformation en ondelettes discrète a conduit à de nombreux travaux (Meyer 1992) qui se sont rapidement focalisés sur l'analyse multi-résolution développée en particulier par Mallat (Mallat 1989). On suppose que les données initiales échantillonnées $\{c(0, k)\}$ sont les produits scalaires aux pixels k d'un signal $f(x)$ avec une fonction d'échelle $\phi(x)$ correspondant à un filtre passe-

bas. On peut écrire l'approximation à l'échelle $i+1$ comme suit en fonction de l'approximation à l'échelle i :

Avec h un filtre passe bas, on obtient un emboîtement des sous-espaces engendrés par les produits scalaires de $f(x)$ avec la fonction d'échelle à l'échelle $2, 4, \dots$

$$c(i+1, k) = \langle f(x), \frac{1}{2^i} \phi\left(\frac{x}{2^i} - k\right) \rangle = \sum_n h(n) c(i, 2k+n) \quad (3.9)$$

Les données sont réduites d'un facteur 2 (décimation) d'une échelle à l'autre dans cette analyse dite « dyadique ». On obtient ainsi une pyramide de signaux de résolution de plus en plus réduite comprenant $2N$ données à partir de N valeurs initiales.

Limites de l'analyse multi-résolutions

L'extension à 2 et 3 dimensions soulève des difficultés. S'il est possible d'avoir une vision quasi isotrope avec une seule ondelette (Feauveau 1990), l'algorithme à variables séparées introduit par Mallat (Mallat 1989) conduit à une transformation à plusieurs ondelettes difficile à exploiter pour l'analyse des images. Cette méthode est de plus anisotrope dans la mesure où les détails directionnels (horizontaux, diagonaux et verticaux pour le cas 2D) sont séparés durant l'analyse par ondelettes.

L'obstacle principal de l'utilisation de l'algorithme de Mallat pour l'analyse des images réside également dans sa non invariance par translation (un signal légèrement translaté aura des coefficients d'ondelettes complètement modifiés).

Une autre propriété importante qui disparaît également dans l'analyse multi-résolution est la séparation entre les échelles. Si pour la transformée en ondelettes continue il est possible d'appliquer des traitements sur chaque échelle séparément, l'analyse multirésolution rend impossible ce type de procédé.

L'algorithme à trous

Parmi les différentes méthodologies de décompositions en ondelettes proposées, l'algorithme à trous est généralement considéré comme le plus pertinent, notamment dans le cadre du traitement des images en tomographie d'émission. Par cet algorithme on obtient à une échelle donnée un ensemble d'approximations entrelacées, ce qui permet de calculer les coefficients en ondelettes en s'affranchissant des étapes de décimation (le signal initial ainsi que ceux de résolution plus grossière sont donc de taille identique) (figure 3.3).

Les points clés de cette méthodologie sont les suivants :

1. On travaille dans l'espace direct, évitant ainsi les artéfacts introduits par la périodisation.
2. Le temps de calcul est court, la taille en mémoire faible, et l'algorithme est aisé à implémenter (la complexité comme le nombre de données sont en $N \log N$).
3. A deux et trois dimensions, on peut obtenir aisément une transformation quasi-isotrope.

4. On peut opérer avec des fonctions d'échelle régulières et compactes.
5. L'algorithme de reconstruction des images à partir des coefficients en ondelettes est simple et sans perte.
6. La transformée est connue en tout point, ce qui permet d'assurer une détection au pixel près, sans interpolation.
7. On peut suivre l'évolution de la transformée d'une échelle à la suivante et la navigation entre les différents niveaux de résolution est aisée.
8. Les propriétés d'invariance par translation et de séparation des échelles sont parfaitement respectées de part l'absence de décimation et du théorème d'échantillonnage (en admettant que l'on part de données correctement échantillonnées).

L'algorithme à trous a été introduit par Dutilleux (Dutilleux 1987), développé par Holdschneider *et al.* (Holdschneider 1989) et détaillé par la suite par Starck *et al.* (Starck 1998). Nous décrivons ici succinctement les principales caractéristiques de cet algorithme.

Lissages successifs

Cet algorithme repose sur des lissages successifs. Comme pour l'analyse multirésolution, on suppose que les données échantillonnées $\{c(0, k)\}$ sont les produits scalaires aux pixels k d'un signal $f(x)$ avec une fonction d'échelle $\phi(x)$ correspondant à un filtre passe-bas.

$$c(0, k) = \langle f(x), \phi(x - k) \rangle \quad (3.10)$$

Ces coefficients permettent de reconstruire un signal $f_0(x)$ par l'expression :

$$f_0(x) = \sum_n c(0, k) \tilde{\phi}(x - k) \quad (3.11)$$

où $\tilde{\phi}(x)$ désigne la fonction d'échelle duale de $\phi(x)$ (Unser 1992).

Le passage de $f(x)$ à $f_0(x)$ représente une projection dans $\mathcal{L}^2(\mathcal{R})$. $f_0(x)$ appartient au sous-espace V_0 de $\mathcal{L}^2(\mathcal{R})$ engendré par les fonctions translatées $\tilde{\phi}(x - k)$.

Dans l'analyse multirésolution, $f_0(x)$ correspond à l'approximation à l'échelle 1 de la fonction $f(x)$ dans V_0 . On considère alors la suite des approximations $f_i(x)$ obtenues aux échelles $2, 4, \dots, 2i, \dots$

Si la fonction d'échelle $\phi(x)$ vérifie l'équation de dilatation, la suite d'approximations correspond à une suite de projections dans des sous-espaces emboîtés V_i de $\mathcal{L}^2(\mathcal{R})$ engendrés par les fonctions translatées $\frac{1}{2^i} \tilde{\phi}\left(\frac{x}{2^i} - k\right)$. Le pas entre échantillons est $2i$, conduisant à une pyramide d'approximations de la fonction $f(x)$.

Pour éviter la décimation des échantillons dans la suite d'approximations, on considère des approximations entrelacées. Par exemple à l'échelle 2, pour l'analyse multirésolution, nous n'obtenons les valeurs de $c(1, k)$ qu'aux indices pairs. Pour avoir les indices impairs, il suffit de translater les coefficients $c(0, k)$ d'un pixel et d'effectuer la même opération. Pour l'échelle 4 on ne doit pas alors tenir compte des points entrelacés, ce qui conduit à avoir un pas de 2 dans les convolutions. A cette échelle on a alors 4 approximations entrelacées et ainsi de suite. Ce schéma peut être précisé analytiquement par la récurrence suivante :

$$c(i + 1, k) = \sum_n h(n)c(i, k + n2^i) \quad (3.12)$$

Cette relation explicite le saut entre les points dans les convolutions ayant donné son nom à l'algorithme, résultant de l'entrelacement des approximations.

En partant des coefficients $\{c(0, k)\}$ correspondant à une projection de $f(x)$ dans V_0 , nous obtenons une suite $\{c(i, k)\}$ de coefficients. Les approximations correspondantes $f_i(x)$ restent des éléments de V_0 , mais l'opérateur entre $f(x)$ et $f_i(x)$ n'est pas un opérateur de projection.

La fonction $f_i(x)$ est définie comme l'approximation de la fonction $f(x)$ à l'échelle 2^i par la relation suivante:

$$f_i(x) = \sum_k c(i, k)\tilde{\phi}(x - k) \quad (3.13)$$

Et on peut obtenir par récurrence :

$$f_{i+1}(x) = \sum_n h(n) f_i(x + n2^i) \quad (3.14)$$

$f_{i+1}(x)$ n'est alors qu'un simple lissage de $f_i(x)$ et par récurrence $f_i(x)$ est donc un lissage de $f_0(x)$, projection de $f(x)$ dans V_0 .

Si $\phi(x - k), k \in \mathbb{Z}$ est une base orthonormée de V_0 alors on montre que :

$$f_0(x) = \sum_k c(0, k)\phi(x - k) \quad (3.15)$$

Entraîne :

$$f_i(x) = \sum_k c(0, k)2^{-i}\phi\left(\frac{x-k}{2^i}\right) \quad (3.16)$$

f_i réalise un lissage à l'échelle 2^i des données brutes fournies par les $c(0, k)$.

Ondelettes engendrées par la fonction d'échelle

Les coefficients en ondelettes w à l'échelle $i+1$ sont obtenus par la relation suivante :

$$w(i + 1, k) = \langle f(x), \frac{1}{2^i} \psi \left(\frac{x-k}{2^i} \right) \rangle \quad (3.17)$$

Soit :

$$w(i + 1, k) = \sum_n g(n) c(i, k + n2^i) \quad (3.18)$$

avec les coefficients $g(n)$ provenant des produits scalaires suivants:

$$g(n) = \langle \frac{1}{2} \psi \left(\frac{x}{2} \right), \tilde{\phi}(x - n) \rangle \quad (3.19)$$

Les coefficients $g(n)$ résultent du choix de l'ondelette $\psi(x)$ et de la fonction d'échelle choisie.

Inversion de la transformée

L'inversion de la transformation est obtenue en introduisant deux filtres conjugués h et g (Cohen 1992) vérifiant la relation suivante :

$$\hat{h}(v)\hat{\tilde{h}}(v) + \hat{g}(v)\hat{\tilde{g}}(v) = 1 \quad (3.20)$$

Le choix des filtres h et g est beaucoup plus large que dans le cas de l'analyse multirésolution classique. En particulier, si h et g sont choisis a priori, l'inversion nécessite simplement de connaître un couple \tilde{h} et \tilde{g} satisfaisant cette relation.

Choix des fonctions d'échelle et d'ondelette

Pour définir complètement l'algorithme à trous, il est nécessaire de choisir les filtres h et g . La fonction d'échelle $\phi(x)$ est complètement définie par le filtre h (Mallat 1989) et les critères de choix sont moins restrictifs que dans le cas de l'analyse multirésolution. Il est nécessaire de respecter les contraintes de compacité (puisque l'on effectue des convolutions, le nombre de coefficients h est forcément fini, et la fonction d'échelle est compacte); régularité et symétrie (pour éviter des artefacts et déphasages) et convergence dans l'espace de Fourier.

Ces critères ont conduit à utiliser de manière quasi systématique les interpolations B-splines centrées d'ordre $2l-1$ (Unser 1992). Nous avons :

$$\hat{\phi}_{2l-1}(v) = \left(\frac{\sin \pi v}{\pi v} \right)^{2l} \quad (3.21)$$

Dans le cas le plus simple de l'interpolation linéaire, nous avons $l = 1$, soit :

$$\begin{cases} \phi_1(x) = 1 - |x| \text{ si } x \in [-1,1] \\ \phi_1(x) = 0 \text{ si } x \notin [-1,1] \end{cases} \quad (3.22)$$

La figure 3.4 illustre la fonction d'échelle correspondante.

Dans ce cas, nous avons la relation :

$$\frac{1}{2}\phi\left(\frac{x}{2}\right) = \frac{1}{4}\phi(x+1) + \frac{1}{2}\phi(x) + \frac{1}{4}\phi(x-1) \quad (3.23)$$

Cette fonction d'échelle est continue, mais non dérivable. Ceci peut être gênant pour déduire des positions précises d'extrema. On préfère utiliser l'interpolation B-spline de degré 3 correspondant à $l = 2$ (figure 3.4).

h correspond alors au filtre binomial d'ordre 4 :

$$h(0) = \frac{3}{8} \quad h(\pm 1) = \frac{1}{4} \quad h(\pm 2) = \frac{1}{16} \quad h(n) = 0 \text{ si } |n| > 2 \quad (3.24)$$

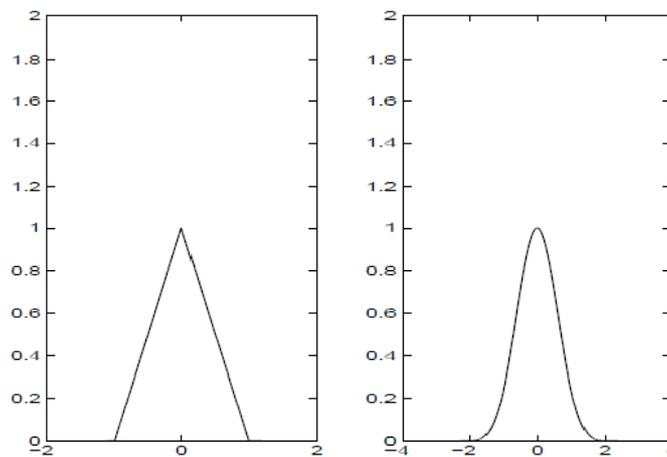


Figure 3.4 : fonctions d'échelle associées à l'interpolation linéaire et à l'interpolation B-spline cubique

Une plus grande liberté existe pour le choix du filtre g cependant le choix le plus simple consiste à effectuer la différence entre approximations successives, soit

$$\hat{g}(v) = 1 - \hat{h}(v) \quad (3.25)$$

L'algorithme de calcul se simplifie puisqu'il suffit de faire les différences entre les différents plans de la pyramide de résolution. La reconstruction est également simplifiée puisqu'on peut reconstruire le signal simplement en additionnant les plans en ondelettes avec le dernier plan lissé. On a :

$$\hat{h}(v) = \hat{g}(v) = 1 \quad (3.26)$$

La figure 3.5 illustre les fonctions ondelette correspondant aux l'interpolation linéaire et B-spline cubique, cette dernière permettant d'obtenir une ondelette régulière jusqu'à l'ordre 2 et de s'affranchir des discontinuités de dérivée.

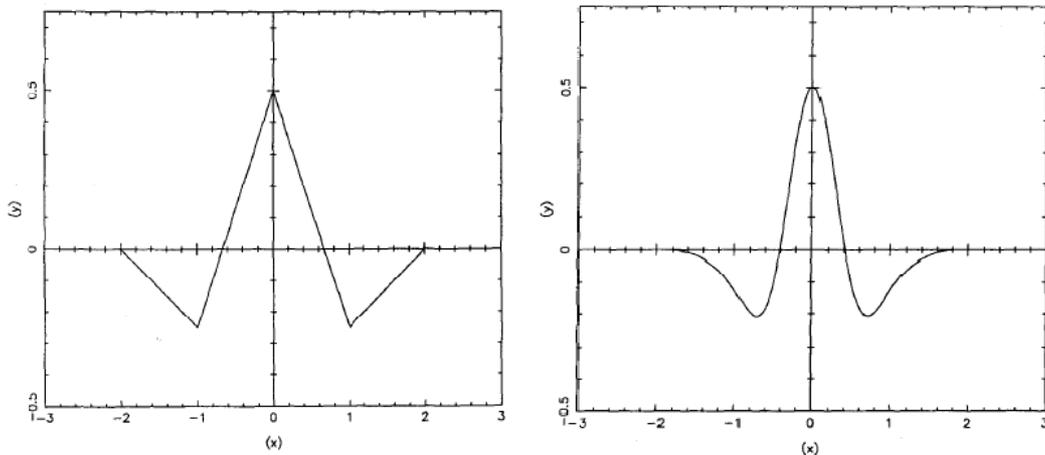


Figure 3. 5 : ondelettes associées à l'interpolation linéaire et à l'interpolation B spline cubique

L'algorithme à trous résumé

L'algorithme de la transformation est le suivant :

1. On initialise i à zéro et on part des données $c(i, k)$.
2. On incrémente i et dans le cas du filtre binomial d'ordre 4, on effectue la convolution discrète des données $c(i, k)$ par le filtre $(\frac{1}{16}; \frac{1}{4}; \frac{3}{8}; \frac{1}{4}; \frac{1}{16})$.
3. La différence entre $c(i, k)$ et $c(i - 1, k)$ donne le coefficient d'ondelette $w(i, k)$
4. Si i est égal au nombre N_p d'échelles que l'on désire obtenir, on arrête, sinon retour à 2.

Pour traiter les bords on considère généralement que $c(i, k + N) = c(i, N - k)$ (miroir). Mais d'autres prolongements peuvent être utilisés telles que la périodicité ($c(i, k + N) = c(i, k)$) ou la continuité ($c(i, k + N) = c(i, N)$).

La reconstruction du signal à partir des différences d'ondelettes se fait par simple sommation du dernier plan lissé et des coefficients de chaque échelle :

$$c(0, k) = c(N_p, k) + \sum_{i=1}^{N_p} w(i, k) \quad (3.27)$$

Extension à deux et trois dimensions

L'algorithme à trous peut être très facilement étendu à deux ou trois dimensions. En 2D, on considère une fonction d'échelle $\phi_2(x)$ telle que :

$$\frac{1}{4} \phi_2 \left(\frac{x}{2}, \frac{y}{2} \right) \sum h(n, m) \phi_2(x - n, y - m) \quad (3.28)$$

Les données initiales $c(0, k, l)$ sont les produits scalaires de la fonction image $f(x, y)$ avec la fonction d'échelle translatée :

$$c(0, k, l) = \langle f(x, y), \phi_2(x - n, y - n) \rangle \quad (3.29)$$

La suite des approximations successives de l'image est calculée avec la récurrence :

$$c(i + 1, k, l) = \sum_{n,m} h(n, m) c(i, k + n2^i, l + m2^i) \quad (3.30)$$

On choisit une fonction ondelette engendrée par la fonction d'échelle, soit :

$$\frac{1}{4} \psi \left(\frac{x}{2}, \frac{y}{2} \right) = \sum_{n,m} g(n, m) \phi_2(x - n, y - n) \quad (3.31)$$

La suite des images en ondelettes s'obtient avec la récurrence :

$$w(i + 1, k, l) = \sum_{n,m} g(n, m) c(i, k + n2^i, l + m2^i) \quad (3.32)$$

Dans la pratique, on choisit une fonction d'échelle à variables séparées :

$$\phi_2(x, y) = \phi(x)\phi(y) \quad (3.33)$$

Ceci permet d'obtenir la suite des approximations par convolution ligne par ligne et colonne par colonne. L'algorithme est très rapide et nécessite peu de mémoire. On utilise pour $\phi(x)$ les fonctions d'échelle utilisées à une dimension. On choisit également la fonction ondelette résultant de la différence entre deux approximations successives. L'algorithme est très similaire au cas unidimensionnel. Il est très intéressant de pouvoir réaliser une analyse aussi isotrope que possible et la fonction d'échelle doit être choisie en conséquence. Il n'existe pas de fonction compacte isotrope satisfaisant l'équation de dilatation à deux dimensions. En outre, la seule fonction isotrope qui est séparable correspond à la gaussienne, mais cette dernière ne satisfait pas l'équation de dilatation. Cependant la fonction B-spline d'ordre n tend vers une gaussienne lorsque ce degré tend vers l'infini. Si l'écart est assez important pour l'interpolation linéaire, il est faible pour la B-spline cubique. En pratique, l'utilisation de cette fonction d'échelle conduit à une analyse quasi-isotrope, tout en restant compacte et régulière jusqu'à l'ordre 2 inclus.

La généralisation à 3 dimensions s'effectue toujours par variables séparées ($\phi_3(x, y, z) = \phi(x)\phi(y)\phi(z)$) et on aura au final la récurrence suivante :

$$w(i + 1, k, l, m) = \sum_{n,o,p} g(n, o, p)c(i, k + n2^i, l + o2^i, m + p2^i) \quad (3.34)$$

On obtient ainsi la suite des approximations par convolution ligne par ligne, colonne par colonne et coupe par coupe, toujours en basant notre analyse sur des fonctions B-spline.

3.2 La correction des EVP par analyse multi-résolution mutuelle 3D locale

Le but de cette nouvelle approche est de remplacer le modèle 2D global dans le but de surmonter les lacunes associées à l'algorithme MMA initial (chapitre 2). Plus précisément, un nouveau schéma de décomposition en ondelettes 3D a été créé et le lien linéaire global a été remplacé par une analyse locale améliorée dans le but de traiter des zones restreintes de l'image et d'adapter le lien à chaque partie de l'image basé sur l'information locale. Cette nouvelle approche a été évaluée sur des images synthétiques et simulées ainsi que sur des images de patients (cerveau et corps entier) et ses performances ont été comparées aux résultats obtenus avec l'algorithme MMA standard.

L'algorithme à trous peut être étendu en 3D où, à chaque itération j , la résolution spatiale de l'image I_j peut être dégradée pour obtenir l'image approximation I_{j+1} par:

$$I_{j+1}(x, y, z) = \sum_{m,n,o \in [-2;2]} h(m, n, o)I_j(x + m2^j, y + n2^j, z + o2^j) \quad (3.35)$$

où h représente un filtre passe bas 3D associé à une fonction s'échelle 3D ϕ_{3D} ($\phi_{3D}(x, y, z) = \phi(x)\phi(y)\phi(z)$).

Un voxel localisé en (x, y, z) peut être défini comme la somme des coefficients d'ondelettes à ce point plus le plan lissé aux mêmes coordonnées:

$$I_0(x, y, z) = I_N(x, y, z) + \sum_{j=1}^{j=N} w_j(x, y, z) \quad (3.36)$$

Cette série d'approximation est effectuée ligne par ligne, colonne par colonne puis coupe par coupe. De la même manière que dans le cas 2D, le filtre h correspond à un filtre binomial d'ordre 4 (voir équation 3.24). La nouvelle méthodologie que nous proposons utilise ces propriétés pour construire des décompositions en ondelettes 3D des images anatomiques et fonctionnelles.

Nous effectuons l'extraction des fréquences spatiales à un niveau de résolution commun à H et L en utilisant l'algorithme à trous:

$$L_r(x, y, z) = L_{q+p}(x, y, z) = L_{q+p+1}(x, y, z) + w_{q+p+1}^L(x, y, z) \quad (3.37)$$

$$H_q(x, y, z) = H_{q+p+1}(x, y, z) + \sum_{k=1}^{k=p+1} w_{q+k}^H(x, y, z) \quad (3.38)$$

L'approche MMA locale apporte une précision supplémentaire dans l'analyse mutuelle. En considérant le fait que la résolution spatiale du résidu (à chaque échelle de la décomposition anatomique) dépend de la taille des voxels de l'image, nous effectuons une première étape de rééchantillonnage à la fois de L_r and H_q afin de s'assurer que nous sommes à la même résolution spatiale. Le rééchantillonnage (interpolation trilineaire pour H_q et Bspline d'ordre 3 pour L_r) se base sur une analyse analytique de la FWHM du résidu généré par l'algorithme à trous (figure 3.6). Ce graphique permet de choisir une valeur de rééchantillonnage adéquate en fonction de la FWHM de l'image fonctionnelle initiale.

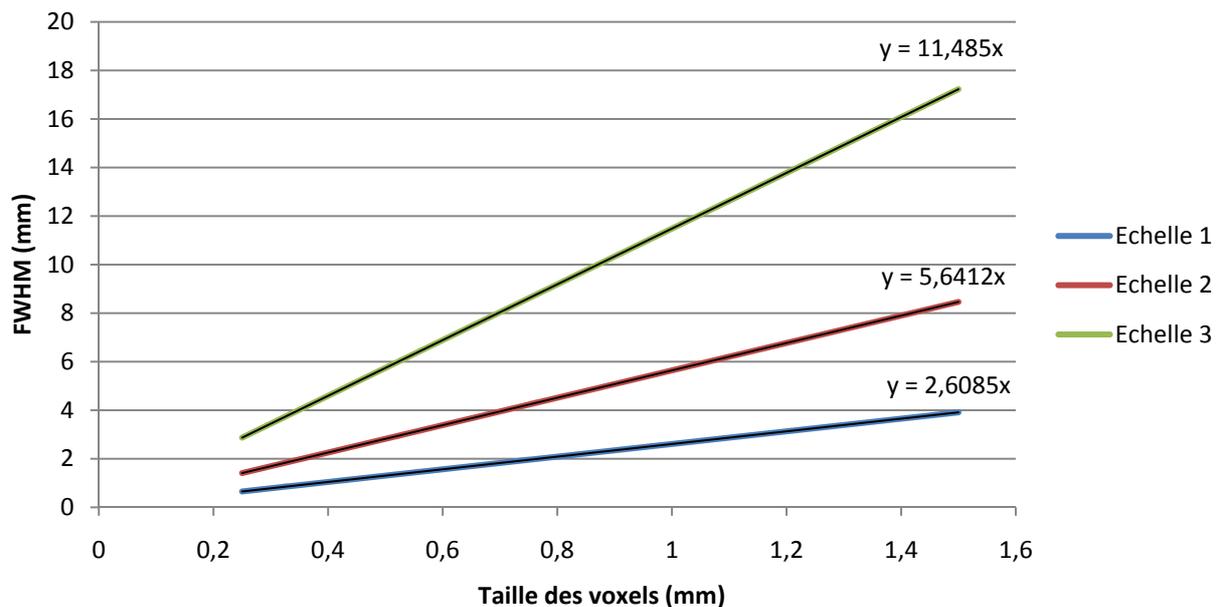


Figure 3. 6 : rapport entre la taille des voxels et la FWHM générée par l'algorithme à trous à chaque échelle pour une FWHM initiale de 1mm (à l'échelle 0)

Comme pour la méthodologie MMA initiale, l'étape de correction génère les détails manquants dans l'image L à partir de ceux haute résolution de H en considérant que le résiduel H_r est une version modifiée de L_r . Le modèle a été modifié afin de prendre en compte les différences locales entre H et L. L'image d'émission corrigée est par conséquent obtenue via le schéma suivant:

$$L_q(x, y, z) = L_{q+p+1}(x, y, z) + w_{q+p+1}^L(x, y, z) + \alpha(x, y, z) \sum_{k=1}^{k=p+1} w_{q+k}^H(x, y, z) \quad (3.39)$$

où le paramètre α correspond à une fonction permettant de faire le lien entre les détails anatomiques et fonctionnels.

La présence de bruit dans les images fonctionnelles et anatomiques rendant difficile l'utilisation d'un modèle voxel à voxel, nous considérons par conséquent l'utilisation d'une fenêtre glissante conduisant à la formulation suivante :

$$\alpha(x, y, z) = \text{métrique}\{\text{modèle}_{L,H}(x_i, y_i, z_i), (x_i, y_i, z_i) \in WIND\} \quad (3.40)$$

où WIND est un cube centré sur le voxel (x,y,z) (appliqué simultanément au sein des niveaux de détails en ondelettes L et H).

Le modèle doit permettre d'écarter de l'analyse une grande quantité de détails non corrélés telles que des structures présentes dans l'imagerie anatomique mais sans signification fonctionnelle dans l'image à corriger et de conserver des fixations fonctionnelles ne correspondant pas à une structure définie visible en imagerie anatomique. La métrique doit quant à elle permettre de régulariser la solution.

Finalement, l'équation 3.39 mène à une image fonctionnelle L corrigée des EVP (effet de flou et également effet de fraction tissulaire l'image corrigée étant de dimension plus grande) et avec une nouvelle résolution de valeur q, où les détails non corrélés sont écartés de l'analyse.

La détermination et l'optimisation des paramètres de ce modèle local a été traitée au chapitre 4 (paragraphe 4.1) avec notamment le choix du modèle, de la métrique et de la taille de la fenêtre glissante.

3.3 La déconvolution avec régularisation dans le domaine des ondelettes et curvelets

Nous présentons tout d'abord le principe de problème inverse, de déconvolution et de régularisation ainsi que quelques méthodes classiques de déconvolution itérative avant de traiter plus en détail le problème de régularisation par débruitage.

3.3.1 Problème inverse, déconvolution et régularisation

Pour des raisons de simplicité d'écriture des formules, nous utilisons une notation à une dimension, sachant que le passage en deux ou en trois dimensions est trivial.

Comme nous avons pu le voir précédemment, les EVP peuvent être représentés par la convolution de la distribution d'activité vraie par la réponse impulsionnelle du système d'imagerie (fonction de dispersion ponctuelle).

Le terme problème inverse désigne les problèmes consistant à inverser la convolution pour retrouver la distribution d'activité f , à partir de l'observation g et de la FDP h mais cela n'est pas toujours possible en pratique. La plupart des problèmes inverses en traitement d'images sont en effet par nature mal posés. Hadamard a introduit le concept de problème bien posé vers 1902. Dans sa première formulation un problème est dit bien posé lorsque la solution existe et est unique. Au sens d'Hadamard (Hadamard 1932), un problème est mal posé si une des conditions suivantes n'est pas respectée :

- Il existe une solution au problème
- Cette solution est unique
- Cette solution dépend continument des données (dans notre cas l'image TEP floue). Ce qui signifie que la solution est stable

Dans la pratique, nous ne disposons que d'une connaissance approximative des données originelles. Toute image expérimentale étant dégradée à la fois par les appareils d'enregistrement et par des bruits de toutes natures, les mesures sont toujours perturbées. La seule connaissance des données observées ne suffit donc pas à assurer l'existence, l'unicité et la stabilité d'une solution. C'est pourquoi il faut transformer un problème mal posé en un problème bien posé et cette transformation porte le nom de régularisation. De part cette transformation, la solution générée ne représentera qu'une approximation du problème initial mal posé.

La plupart des problèmes inverses (comme la déconvolution, mais aussi la plupart des méthodes de reconstruction d'images) sont mal-posés à cause du troisième point (la stabilité) qui n'est pas vérifié.

Dans le cas d'un problème comme la déconvolution il faut "aider" la résolution du problème par l'intermédiaire de l'étape de régularisation consistant à introduire un a priori sur la solution. Cela implique une hypothèse : la solution est dérivable. Dans le cas de la déconvolution d'images, cela signifie que la solution que l'on cherche (l'image déconvoluée c'est à dire la distribution d'activité) n'a pas de discontinuité. Les petits détails ou les brusques changements d'intensité sont définitivement inaccessibles et c'est pour cela qu'un processus de déconvolution ne permet pas de retrouver l'image exacte de l'activité vraie mais seulement de s'en approcher.

Van Cittert et Lucy Richardson sont deux solutions classiques au problème de déconvolution (problème mal posé) qui seront détaillées par la suite, l'une avec une régularisation additive et l'autre avec une régularisation multiplicative. Mais elles supposent toutes deux que l'image à traiter est lisse.

Les images de tomographie d'émission étant toujours plus ou moins bruitées, le processus de restauration sera toujours instable. Cela se comprend facilement dans la mesure où le but de la restauration est de rétablir les détails de petites dimensions, aux échelles spatiales où le bruit est important. Amortir le bruit et restaurer les détails sont deux opérations contradictoires. Il est donc nécessaire ne pas aller trop loin dans les itérations au risque d'une fuite vers la divergence (Frieden 1975). Il est par contre possible de définir assez librement le critère d'arrêt.

On présente ci après les principales méthodes classiques utilisées en traitement de l'image pour inverser une équation de convolution en présence de bruit.

3.3.2 Méthodes classiques de déconvolution

L'équation générale pour la déconvolution est la suivante :

$$g_i = B\left(\sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}\right) \quad (3.41)$$

Où g représente l'image dégradée par la réponse impulsionnelle h du système d'imagerie, et f représente la distribution de concentration d'activité (l'image déconvoluée). Le terme B représente la perturbation du produit de convolution par un processus aléatoire (bruit additif aléatoire gaussien par exemple).

Les différentes méthodes peuvent être classées en méthodes directes par filtrage (e.g. filtre inverse) et en méthodes itératives (e.g. Van Cittert ou Lucy Richardson).

Méthode directe : le filtrage inverse

La méthode naturelle consiste à diviser la transformée de Fourier de l'image par celle de la FDP.

Le modèle est le suivant :

$$g_i = (f \otimes h)_i + n_i \quad (3.42)$$

$$g_i = \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j} + n_i \quad (3.43)$$

Où n est un terme de bruit additif.

On considère le critère :

$$\varepsilon = \|g - f \otimes h\|^2 \quad (3.44)$$

Il s'agit de la méthode des moindres carrés. On cherche à minimiser le critère où $\|\cdot\|$ correspond à la norme euclidienne.

$$\varepsilon = \sum_{i=0}^{N-1} (g_i - \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j})^2 \quad (3.45)$$

Et on cherche donc la valeur de f qui vérifie l'équation :

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial f_k} = 0 \quad (3.46)$$

On a:

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial f_k} = 2 \sum_{i=0}^{N-1} \frac{\partial}{\partial f_k} (g_i - \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}) (g_i - \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}) \quad (3.47)$$

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial f_k} = -2 \sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k} (g_i - \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}) \quad (3.48)$$

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial f_k} = -2 (\sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k} g_i - \sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k} \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}) \quad (3.49)$$

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial f_k} = -2 ((h \odot g)_k - (h \odot f \otimes h)_k) \quad (3.50)$$

Où \odot représente l'opérateur de corrélation, variante de l'opérateur de convolution. On peut noter $a \odot b = a^s \otimes b$ où a^s est l'image a « retournée » par symétrie centrale : $a^s(x) = a(-x)$. Soit dans l'espace de Fourier (via le théorème de convolution) :

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial f_k} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad H^* G - |H|^2 F = 0 \quad (3.51)$$

Avec H^* la transformée de Fourier conjuguée de h .

D'où l'expression du filtre inverse :

$$F = \frac{H^* G}{|H|^2} \quad (3.52)$$

En l'absence de bruit elle donne de très bons résultats si on connaît une bonne approximation de la FDP, mais dans les situations réelles elle se révèle impraticable car elle fait remonter le bruit à haute fréquence de façon généralement inacceptable en même temps que le signal. En effet si h est un système passe bas (ce qui est souvent le cas) alors H est trop proche de zéro à haute fréquence et le bruit est amplifié.

Méthodes itératives

Les méthodes de restauration itératives ont permis de contrôler les effets indésirables (artefacts) tels que la propagation des effets de bord ou les intensités négatives des pixels. Ces méthodes permettent de s'approcher de la solution désirée (en convergeant vers le même résultat que le filtrage inverse) par une série d'itérations. Un des avantages de ces itérations est d'imposer des caractéristiques particulières à la solution. Un dernier avantage dans l'emploi de ces méthodes réside dans le fait que l'on peut inspecter la solution de façon plus précise que lors d'un calcul en une seule opération, et que l'on peut

également arrêter le traitement avant de faire apparaître des artefacts à haute fréquence et d'amplifier le bruit.

2 méthodes couramment employées sont :

- **Van Cittert.** C'est la méthode de restauration la plus basique, elle est adaptée aux images avec un fort rapport signal-sur-bruit.
- **Richardson-Lucy** (maximum de vraisemblance). Adaptée aux images avec un signal-sur-bruit moyen.

Schéma général des méthodes itératives

En repartant du modèle précédent, en absence de bruit nous obtenons :

$$g_i = \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j} \quad (3.53)$$

On peut écrire cette équation sous forme d'un produit matriciel comme suit :

$$\vec{g} = [H]\vec{f} \quad (3.54)$$

où \vec{g} et \vec{f} sont respectivement les vecteurs représentant $g(k)$ et $f(j)$. Ces vecteurs ont une taille de $N^2 \times 1$ éléments. $[H]$ est la représentation matricielle de $h(k)$ et sa taille est de $N^2 \times N^2$ éléments. Pour l'équation précédente, $[H]$ est une matrice Toeplitz (matrice à diagonales constantes).

On considère l'équation $\psi(x) = 0$ où x est un vecteur ou un scalaire et $\psi(\cdot)$ une fonction de vecteur ou de scalaire.

Si l'on suppose qu'il est possible de réécrire cette équation sous la forme suivante :

$$x = \phi(x) \quad (3.55)$$

Alors la solution recherchée de l'équation $\psi(x) = 0$ peut être obtenue à partir de :

$$x^{n+1} = \phi(x^n) \quad (3.56)$$

L'équation précédente convergera s'il existe un voisinage tel que pour x et $x + \Delta$ appartenant à ce voisinage :

$$\|\phi(x + \Delta) - \phi(x)\| \leq M\|\Delta\| \quad (3.57)$$

pour une constante $M < 1$. Dans ces conditions, si l'équation $x = \phi(x)$ converge alors le terme $\|\phi(x + \Delta) - \phi(x)\|$ tend vers zéro.

Algorithme de Van Cittert

La méthode de Van Cittert est sans doute la plus simple des approches itératives. Elle est fondée sur la résolution du modèle d'observation sans prise en compte du bruit.

On écrit :

$$\vec{g} - [H]\vec{f} = 0 \quad (3.58)$$

Puis on ajoute f des deux cotés :

$$\vec{f} + \vec{g} - [H]\vec{f} = \vec{f} \quad (3.59)$$

On obtient finalement la forme itérative de Van Cittert (Van Cittert 1931) :

$$\vec{f}^n + \vec{g} - [H]\vec{f}^n = \vec{f}^{n+1} \quad (3.60)$$

Jansson (Jansson 1970) a introduit un facteur de relaxation réel μ afin d'accélérer la vitesse de convergence :

$$\vec{f}^n + \mu(\vec{g} - [H]\vec{f}^n) = \vec{f}^{n+1} \quad (3.61)$$

Les valeurs de μ qui assurent la convergence sont comprises entre 0 et 2 à condition que h soit normalisé par le maximum de $|H(\omega)|$, $H(\omega)$ étant la transformée de Fourier de h.

Algorithme de Richardson-Lucy

Contrairement à l'algorithme de Van Cittert déterministe, l'algorithme de Richardson Lucy est quand à lui dérivé du théorème de Bayes sur les probabilités conditionnelles.

On définit la probabilité conditionnelle de A sachant B par

$$P(A|B) = \frac{P(A \text{ et } B)}{P(B)} \quad (3.62)$$

De la même manière

$$P(B|A) = \frac{P(B \text{ et } A)}{P(A)} \quad (3.63)$$

Comme $P(A \text{ et } B) = P(B \text{ et } A)$ on a la relation suivante :

$$P(A|B) P(B) = P(B|A) P(A) \quad (3.64)$$

Dans le cadre d'un signal dégradé par un produit de convolution l'équation précédente peut être réécrite sous la forme :

$$P(f|g) = \frac{P(g|f)P(f)}{P(g)} \quad (3.65)$$

Où $P(f|g)$ et $P(f)$ sont respectivement appelé probabilité a posteriori et probabilité a priori de f.

En passant au logarithme :

$$\log P(f|g) = \log P(g|f) + \log P(f) - \log P(g) \quad (3.66)$$

Et

$$\frac{\partial}{\partial f} \log P(f|g) = \frac{\partial}{\partial f} \log P(g|f) + \frac{\partial}{\partial f} \log P(f) \quad (3.67)$$

Lorsque $P(f)$ est suffisamment « étalée » on réalise l'approximation suivante :

$$\frac{\partial}{\partial f} \log P(f) \approx 0 \quad (3.68)$$

Et donc

$$\frac{\partial}{\partial f} \log P(f|g) = \frac{\partial}{\partial f} \log P(g|f) \quad (3.69)$$

On peut alors chercher à maximiser $P(g|f)$

Il s'agit de la méthode du maximum de vraisemblance utilisée dans l'algorithme de Richardson Lucy que nous décrivons ci-dessous.

Lorsque l'on cherche à calculer le maximum de vraisemblance sous une hypothèse de distribution poissonnienne, ce qui est le cas en tomographie d'émission on peut utiliser un algorithme de type Expectation-Maximization (EM) (Dempster 1977) qui a été introduit dans (Shepp 1982) pour résoudre ce type de problème. Indépendamment, la même méthode a été définie dans (Richardson 1972 et Lucy 1974), portant le nom d'algorithme de Richardson-Lucy.

On admet que chaque pixel de l'image g peut être considéré comme une variable aléatoire de Poisson. Dans un détecteur d'image poissonnien, tous les pixels sont statistiquement indépendants. Ainsi, pour tous les pixels d'une image, la PDF est le produit des densités de chaque pixel considéré séparément. Enfin, on admet que la PDF de g est dépendante de l'objet, puisque l'équation $g = f \otimes h$ lie l'objet f à l'image g .

On considère le modèle suivant :

$$g_i = \wp(\lambda_i = (f \otimes h)_i) \quad (3.70)$$

$$g_i = \wp(\lambda_i = \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}) \quad (3.71)$$

Où \wp désigne le tirage d'une variable aléatoire poissonnienne, de densité de probabilité :

$$\wp(X = x) = e^{-\lambda} \frac{\lambda^x}{x!}, x \in \mathbb{N} \quad (3.72)$$

Estimation par maximisation de la vraisemblance :

$$P(g|f) = \prod_{i=0}^{N-1} \frac{e^{-\lambda_i} \lambda_i^{g_i}}{g_i!} \quad (3.73)$$

$$\log P(g|f) = \sum_{i=0}^{N-1} (g_i \log(\lambda_i) - \lambda_i - \log(g_i!)) \quad (3.74)$$

$$\log P(g|f) = \sum_{i=0}^{N-1} g_i \log(\sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}) - \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j} - \log(g_i!) \quad (3.75)$$

$$\frac{\partial}{\partial f_k} \log P(g|f) = \sum_{i=0}^{N-1} g_i \frac{\partial}{\partial f_k} \log(\sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}) - \sum_{i=0}^{N-1} \frac{\partial}{\partial f_k} \sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j} \quad (3.76)$$

$$\frac{\partial}{\partial f_k} \log P(g|f) = \sum_{i=0}^{N-1} \frac{g_i}{\sum_{j=0}^{N-1} f_j h_{i-j}} h_{i-k} - \sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k} \quad (3.77)$$

$$\frac{\partial}{\partial f_k} \log P(g|f) = \left(h \odot \frac{g}{f \otimes h} \right)_k - \sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k} = 0 \quad (3.78)$$

De l'équation précédente découle :

$$\left(h \odot \frac{g}{f \otimes h} \right)_k = \sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k} \quad (3.79)$$

$$f_k \left(h \odot \frac{g}{f \otimes h} \right)_k = f_k \sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k} \quad (3.80)$$

D'où :

$$f_k = \frac{f_k}{\sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k}} \left(h \odot \frac{g}{f \otimes h} \right)_k \quad (3.81)$$

Cette dernière équation nécessite une évaluation itérative de l'estimateur. On peut montrer que l'algorithme précédent est une variante de l'algorithme EM et possède la propriété de converger vers l'estimateur du maximum de vraisemblance recherché.

Par conséquent on peut écrire :

$$f_k^{(n+1)} = \frac{f_k^{(n)}}{\sum_{i=0}^{N-1} h_{i-k}} \left(h \odot \frac{g}{f \otimes h} \right)_k \quad (3.82)$$

On obtient donc la forme itérative correspondant à la solution par le maximum de vraisemblance. Il contient implicitement une contrainte de positivité (à condition que les données de départ soient positives) ainsi qu'une contrainte de support. Cet algorithme a été indépendamment dérivé et adapté à la médecine nucléaire (Shepp 1982).

Critères de convergence

Le critère de convergence peut être choisi librement, afin de mesurer à chaque itération une erreur provenant de la différence $g(k) - h(k) \otimes f^n(k)$, c'est-à-dire la différence entre l'image mesurée et l'image estimée convoluée par la FDP.

Typiquement, on choisit une des 3 erreurs standards suivantes :

- Le critère du maximum E_1^n est le critère de convergence le plus stricte. Il permet de déceler la plus grande différence au niveau du voxel.

$$\max |g(k) - h(k) \otimes f^n(j)| \quad (3.83)$$

- L'erreur moyenne E_2^n

$$\frac{\sum_{k=1}^{N_b} |g(k) - h(k) \otimes f^n(j)|}{N_b} \quad (3.84)$$

- L'erreur quadratique moyenne E3

$$\frac{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_b} (g(k) - h(k) \otimes f^n(j))^2}}{N_b} \quad (3.85)$$

Avec N_b le nombre de voxel dans l'image.

Ces trois critères correspondent à la mise en œuvre de mesure de distances.

3.3.3 Etape de régularisation

Nous avons vu précédemment que le problème de déconvolution peut être abordé par différentes approches. Les techniques de déconvolution itératives apparaissent cependant plus adaptées à notre cas dans la mesure où les images de tomographie d'émission à traiter sont entachées de bruit et qu'un

contrôle à chaque itération s'avère nécessaire. Nous traitons à présent dans cette partie l'étape de régularisation indispensable pour résoudre un système du type (3.53) en présence de bruit.

Régularisation dans le domaine des ondelettes

On se place dans le cadre d'une observation fonctionnelle bruitée selon le modèle suivant :

$$g = f \otimes h + n \quad (3.86)$$

Avec n un bruit additif.

Soit sous une forme matricielle :

$$\vec{g} = [H]\vec{f} + \vec{n} \quad (3.87)$$

Une voie possible de régularisation (pour transformer le problème initial en un problème bien posé présentant une solution unique et stable) consiste à réduire l'espace dans lequel l'objet est défini (e.g. comme vu précédemment en contraignant la positivité de la solution et en limitant son support) en travaillant dans l'espace de la transformée en ondelettes et en se basant sur la notion de structures significatives.

En considérant le résidu suivant à chaque itération

$$\vec{r}^n = \vec{g} - [H]\vec{f}^n \quad (3.88)$$

une grande partie des coefficients d'ondelettes de ce dernier ne sont statistiquement pas significatifs. Si la déconvolution est correcte, \vec{r}^n correspond au bruit \vec{n} . Aucune structure significative ne doit être détectable sur ce résidu à toutes les échelles de la transformée.

Le principe consiste donc à détecter à chaque échelle, les structures significatives dans le résidu \vec{r}^n , et de les transférer dans l'objet restauré. Le processus se finit quand on ne détecte plus rien. Alors, on a séparé \vec{g} en deux images \vec{f} et \vec{r} . \vec{f} est l'image restaurée qui ne contient pas de bruit, et \vec{r} est le résidu final qui ne contient pas de structure et représente notre estimation du bruit \vec{n} .

L'intérêt de la transformée en ondelettes pour le débruitage du résidu et par conséquent l'extraction des structures « significatives » repose sur les capacités d'une telle transformée à condenser l'information utile en représentant l'image d'origine par un nombre restreint de coefficients d'ondelettes, la distribution du bruit restant quant à elle homogène. Différentes approches de débruitage peuvent par conséquent être utilisées, couplées par exemple à une estimation du bruit par la

mesure de sa variance, afin de procéder à une régularisation par débruitage du résidu dans le domaine des ondelettes.

Boussion *et al.* (Boussion 2009) ont comparé les algorithmes de Richardson Lucy et Van Cittert pour corriger des EVP en TEP avec une régularisation de ce type (basé sur un débruitage de type BayesShrink (Chang 2000) décrit au paragraphe 2.7.2). Il a été montré que les deux approches entraînent une récupération de l'intensité significative mais que l'algorithme de Van-Cittert fournit des images qualitativement inférieures. Cette approche, et ce malgré l'introduction d'une étape de débruitage par ondelettes, entraîne une augmentation importante de bruit rendant l'interprétation des images délicate. D'un autre côté, l'algorithme de Lucy-Richardson combiné au même type de débruitage donne le meilleur compromis entre récupération de l'intensité, atténuation du bruit et aspect qualitatif des images. Nous avons par conséquent privilégié l'algorithme de Lucy Richardson et avons cherché à l'améliorer.

Comme nous l'avons précisé précédemment, l'étape de régularisation et dans notre cas le débruitage du résidu afin de contrôler le phénomène d'amplification du bruit, représente un élément crucial du schéma de déconvolution. Meilleur sera le débruitage (suppression du bruit et préservation des structures d'intérêt) et plus la correction des EVP par déconvolution itérative sera efficace, en évitant la divergence et en autorisant un nombre plus grand d'itérations. La figure 3.7 illustre ce phénomène en considérant la déconvolution d'une image en utilisant deux régularisations différentes au sein du processus itératif de Lucy Richardson : une en ondelette simple (Boussion 2009) et l'autre utilisant un débruitage amélioré (combinaison ondelettes/curvelets décrite par la suite dans ce chapitre), et ce avec le même nombre d'itérations. On peut constater que l'image corrigée par la seconde approche comporte moins de bruit pour à peu près la même résolution spatiale que celle obtenue par la première méthodologie.

La suite de ce chapitre se concentre par conséquent sur l'étape de régularisation et donc de débruitage, par des méthodologies avancées.

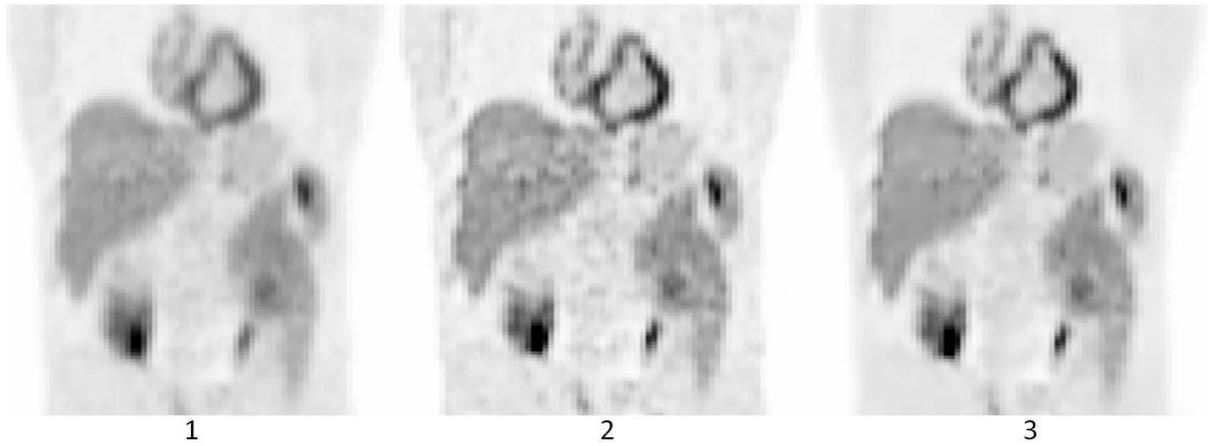


Figure 3. 7 : (1) image TEP initiale, et images TEP corrigée des EVP par déconvolution itérative de Lucy Richardson avec régularisation (2) par ondelettes et (3) par approche améliorée (ondelettes/curvelets)

Techniques avancées de régularisation

Nous avons choisi d'utiliser deux types d'approches différentes pour le débruitage du résidu à chaque itération comme terme de régularisation.

La première approche consiste en une technique basée sur les ondelettes. Nous avons apporté des améliorations à l'approche initialement proposée (Boussion 2009) afin de tenir compte notamment de la relation existant entre les différentes échelles ou de celle entre un coefficient donné et son voisinage.

La seconde est basée sur la constatation que les ondelettes peuvent ne pas être optimales dans certains cas (notamment lorsqu'il s'agit d'analyser des structures anisotropes comme les bords et les structures curvilignes). Nous avons donc étudié une approche plus récente, la transformée en curvelets, qui représente schématiquement une extension des ondelettes. Après avoir constaté que les approches en ondelettes et curvelets peuvent être complémentaires, nous avons étudié un nouveau schéma de débruitage couplant les deux transformées.

Les paragraphes suivants présentent les différentes approches utilisées pour le débruitage, dans le cadre de l'imagerie par tomographie d'émission. Ces méthodologies ont par la suite été intégrées au sein du processus de correction des EVP par déconvolution de Lucy Richardson afin d'améliorer les approches standards en permettant un nombre d'itérations plus grand et par conséquent une meilleure récupération de l'activité.

Méthodes avancées de débruitage en ondelettes

Nous présentons ici une des méthodologies récente que nous avons utilisé dans différentes études, de part ses propriétés spécifiques. Dans (Sendur 2002(a)), une simple fonction de distribution de

probabilité bivariée non gaussienne a été introduite pour modéliser les statistiques des coefficients d'ondelettes. Le modèle prend en compte la dépendance entre un coefficient d'ondelette donné et ses parents (i.e. le coefficient d'ondelette à la même position mais à l'échelle plus grossière suivante). En utilisant la théorie de l'estimation Bayésienne, une simple fonction de seuillage non linéaire (appelée BiShrink) peut être dérivée de ce modèle et généralise l'approche du seuillage doux proposé par Donoho (Donoho 1995(b)).

Si on considère de nouveau le schéma général de débruitage en ondelettes on peut écrire que :

$$Y = W + N \quad (3.89)$$

avec W_2 le parent de W_1 , $Y=(Y_1, Y_2)$ l'observation bruitée de $W=(W_1, W_2)$ et $N=(N_1, N_2)$ un bruit blanc gaussien additif indépendant (moyenne 0 variance σ_n^2).

En se basant sur les histogrammes empiriques, la fonction de distribution de probabilité (fdp) bivariée non gaussienne suivante est introduite :

$$p_W(W) = \frac{3}{2\pi\sigma^2} \exp\left(\frac{-\sqrt{3}}{\sigma} \sqrt{W_1^2 + W_2^2}\right) \quad (3.90)$$

Avec cette fdp, W_1 et W_2 sont non corrélés mais non indépendants et l'estimateur du maximum a posteriori (MAP) (Geman 1984) de W_1 amène à la fonction de seuillage bivariée (BiShrink) suivante:

$$\hat{W}_1 = \frac{\left(\sqrt{Y_1^2 + Y_2^2} - \frac{\sqrt{3}\sigma^2}{\sigma}\right)_+}{\sqrt{Y_1^2 + Y_2^2}} Y_1 \quad (3.91)$$

Où $(g)_+$ est définie par:

$$(g)_+ = \begin{cases} 0 & \text{si } g < 0 \\ g & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.92)$$

Dans la fonction de seuillage bivariée, plus la valeur du parent est petite et plus le seuillage est important, ce qui est consistant avec les autres modèles

En étendant cette approche, un débruitage local adaptatif des images a été introduit (Sendur 2002(b)) prenant en compte la notion de voisinage entre coefficients d'ondelettes.

Cette fonction de seuillage requiert la connaissance de la variance du bruit et de la variance du signal pour chaque coefficient d'ondelette en utilisant son voisinage, comme suit:

1. Estimation de la variance du bruit
2. Pour chaque coefficient d'ondelettes:
 - a. Estimation de la variance du signal en utilisant un voisinage donné
 - b. Estimation de chaque coefficient en utilisant la fonction de seuillage bivariée

Si la transformée en ondelettes 1D montre de bonnes performances lorsqu'il s'agit de générer une représentation d'une singularité ponctuelle, ce n'est malheureusement pas le cas pour les dimensions supérieures dû aux propriétés non géométriques des ondelettes. Les transformées en ondelettes 2D et 3D seront optimales dès lors qu'il s'agit d'analyser de structures isotropes mais elles fourniront une représentation non optimale des images 2D ou 3D présentant des éléments fortement anisotropes tels que les structures curvilignes (i.e. les bords) (Easley 2007).

Les discontinuités présentes dans de telles structures curvilignes affectent tous les coefficients d'ondelettes la représentant et le processus de débruitage n'est pas optimal et peut entraîner des résultats trop lissés de part la suppression de coefficients utiles à la représentation de la structure. Afin de résoudre ce problème, différentes approches alternatives récentes ont été proposées en terme de décomposition/représentation des images. Une des avancées dans ce domaine que nous avons utilisé pour la régularisation du processus de déconvolution est la transformée en curvelet introduite par Candès (Candès 2002, Candès 2006). Afin de bien comprendre la théorie des curvelets il est nécessaire de présenter dans un premier temps la transformée qui a servi de base aux curvelets, la transformée en ridgelets (Candès 1998)

Approche multi-échelle et géométrique par ridgelet

La représentation des images par les ridgelets est basée sur l'analyse multi-échelle et la géométrie, les ridgelets prenant la forme d'éléments de base présentant une forte sensibilité directionnelle et étant fortement anisotropes comme illustré en figure 3.8 pour différentes configurations (mise à l'échelle, rotation, translation) d'une fonction ridgelet initiale.

(a) (b) (c) (d)

Figure 3. 8 : transformations ((b) mise à l'échelle, (c) rotation et (d) translation) d'une fonction ridgelet initiale (a)

Les ridgelets peuvent être calculées en effectuant une analyse en ondelettes dans le domaine de Radon. Cela permet de tirer avantage de certaines informations géométriques et par conséquent de fournir une meilleure représentation des images que par l'analyse en ondelettes comme illustré en figure 3.9 où l'on peut voir qu'un nombre plus faible de coefficients permet de représenter une structure curviligne si l'on tient compte de la géométrie de cette dernière:

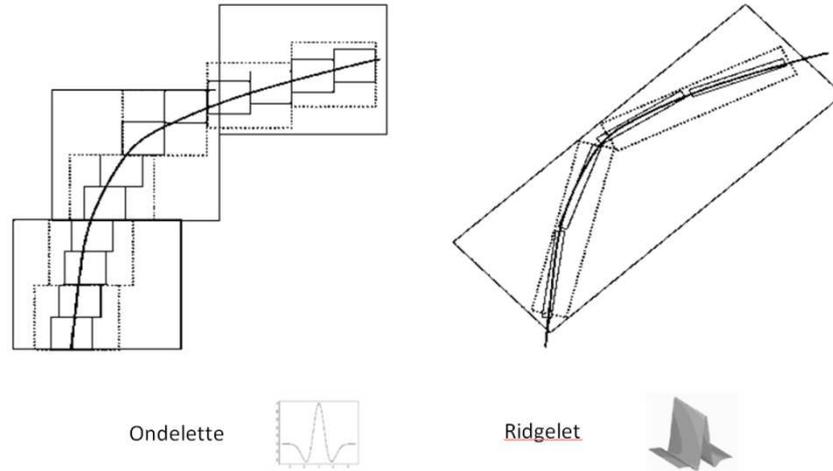


Figure 3.9 : représentation schématique d'une courbe par les approches en ondelettes et ridgelet

Bien que récemment proposées, les ridgelets et leurs extensions ont eu un impact important sur un grand nombre de techniques de traitement d'images et notamment en débruitage (Starck 2002).

La théorie générale de la transformée de ridgelet continue a été introduite et clairement détaillée dans la thèse d'Emmanuel Candès (Candès 1998). La version discrète a été implémentée par la suite grâce à un algorithme simple permettant une reconstruction exacte sans perte. L'approche par transformée de ridgelet analytique 3D discrète (3D DART) (Helbert 2006) que nous avons utilisée est décrite en détails dans différents revues (e.g. Helbert 2006, Fadili 2009). Nous résumons ici les principales étapes de l'algorithme permettant d'obtenir une représentation par transformée en ridgelet discrète 3D d'une image de tomographie d'émission.

La transformée en ridgelet r d'un signal $s \in L^3(\mathbb{R}^3)$ est définie par :

$$r(a, b, \theta, \gamma) = \int_{\mathbb{R}^3} \psi_{a,b,\theta,\gamma}(\vec{x}) s(\vec{x}) d\vec{x} \quad (3.93)$$

avec

$$\psi_{a,b,\theta,\gamma}(\vec{x}) = a^{-\frac{1}{2}} \psi \frac{\omega_{\vec{x},\theta,\gamma} - b}{a} \quad (3.94)$$

$$\omega_{\vec{x},\theta,\gamma} = x_1 \cos(\theta) \cos(\gamma) + x_2 \cos(\theta) \sin(\gamma) + x_3 \sin(\theta) \quad (3.95)$$

$$\vec{x} = (x_1, x_2, x_3) \quad (3.96)$$

La fonction $\psi_{a,b,\theta,\gamma}$ une fonction ondelette 1D, est orientée selon les angles θ et γ . Une stratégie pour calculer les coefficients ridgelet est d'interpréter l'analyse ridgelet comme une analyse en ondelettes dans le domaine de Radon 3D :

$$r(a, b, \theta, \gamma) = \int_{\mathbb{R}} \psi_{a,b}(t) R_S(t, \theta, \gamma) dt \quad (3.97)$$

Les coefficients en ridgelet $r(\cdot)$ de $s(\cdot)$ sont obtenus par une transformée en ondelette 1D de toutes les projections de l'image contenues dans la transformée de Radon dont les directions θ et γ sont constantes.

Dans un espace euclidien 3D, la transformée de Radon de s est définie par :

$$R_S(t, \theta, \gamma) = \iiint_{\mathbb{R}^3} s(\vec{x}) \delta(\omega_{\vec{x},\theta,\gamma} - t) d\vec{x} \quad (3.98)$$

Avec

$$\omega_{\vec{x},\theta,\gamma} = x_1 \cos(\theta) \cos(\gamma) + x_2 \cos(\theta) \sin(\gamma) + x_3 \sin(\theta) \quad (3.99)$$

δ étant la distribution de Dirac.

Suivant le théorème de projection de Radon (illustré en figure 3.10), la transformée de Radon 3D peut être obtenue en appliquant une transformée de Fourier 1D inverse sur le domaine de Fourier 3D restreint sur les lignes radiales passant par l'origine :

$$R_S(t, \theta, \gamma) = \int_{\mathbb{R}} \hat{s}(\xi \cos(\theta) \cos(\gamma), \xi \cos(\theta) \sin(\gamma), \xi \sin(\theta)) e^{j\xi t} d\xi \quad (3.100)$$

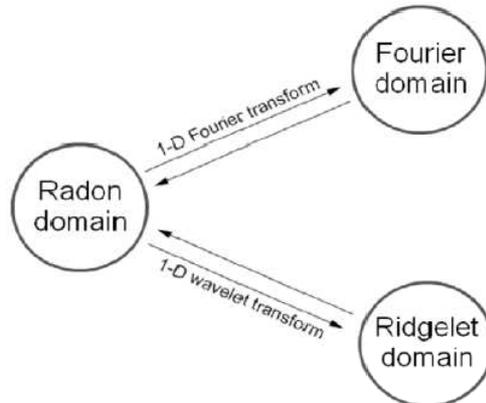


Figure 3. 10 : stratégie de Fourier ou théorème de projection de Radon pour le calcul de la transformée de Radon à partir de la transformée de Fourier

Le processus complet permettant d'obtenir les coefficients de ridgelet par l'application de la 3D DART est décrit en figure 3.11. Une transformée de Fourier rapide (FFT pour « fast Fourier transform » en anglais) 3D est tout d'abord appliquée à l'image initiale. Le domaine de Fourier obtenu est ensuite segmenté en lignes 3D analytiques discrètes passant par l'origine selon une méthode de super couverture introduite dans (Helbert 2006). A l'étape suivante, chacune des lignes radiale 3D est traitée séparément : une FFT inverse 1D est calculée pour chaque ligne afin de travailler dans l'espace de Radon. Finalement une transformée en ondelettes 1D (dont le type et les paramètres dépendent de l'application) est appliquée pour obtenir les coefficients de ridgelets.

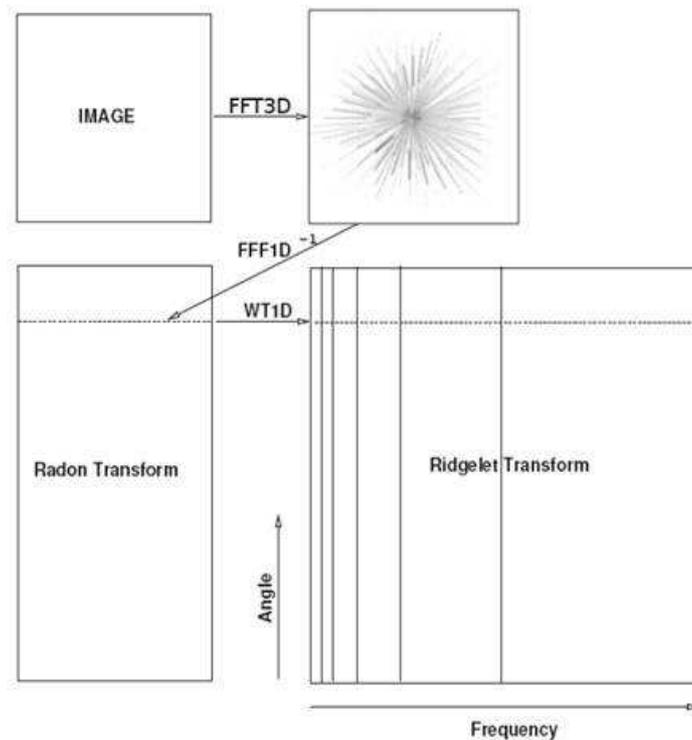


Figure 3. 11 : schéma de construction de la transformée de ridgelet discrète 3D

Une fois les coefficients de ridgelets obtenus, différents traitements peuvent être appliqués tels un seuillage des coefficients à des fins de débruitage, et ce en se basant sur des méthodes en ondelettes. L'image peut ensuite être reconstruite en utilisant le processus inverse de celui décrit précédemment.

La transformée de ridgelet est optimale pour trouver des lignes de la taille de l'image. Pour détecter des segments de droite, nous étendons l'approche 3D DART précédente à une version locale en introduisant une étape supplémentaire de partitionnement de l'image de tomographie d'émission initiale en blocs 3D (figure 3.12 pour une illustration 2D).

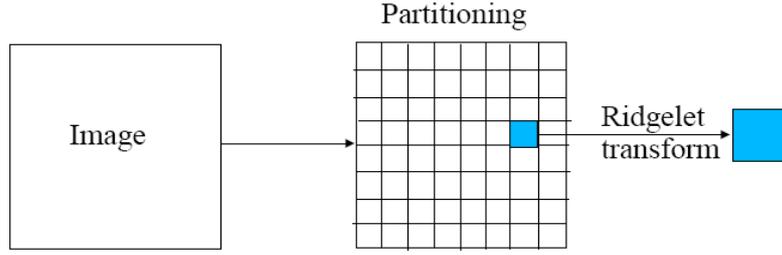


Figure 3. 12 : partitionnement de l'image pour l'application de la transformée de ridgelet locale.

Afin d'éviter les artefacts entre chaque bloc, une technique de partitionnement lissé (Starck 2002) a été appliquée comme illustrée en figure 3.13 pour le cas 1D. En 1D, l'interpolation de la valeur d'un voxel $f(i)$ à partir des valeurs des 2 blocs 1D $B_1(i_1)$, $B_2(i_2)$ de taille $l = \frac{b+1}{2}$ avec $i_1 \geq l$ et $i_2 = i_1 - l + 1$ est définie par :

$$f(i) = \Omega\left(\frac{i_2}{l}\right) B_1(i_1) + \Omega\left(1 - \frac{i_2}{l}\right) B_2(i_2) \quad (3.101)$$

Avec $\Omega(x) = \cos^2\left(\frac{\pi x}{2}\right)$ et respectant la propriété de symétrie $\Omega(x) + \Omega(1 - x) = 1$

Le calcul en 3D n'est qu'une simple extension de la formulation en 1D dans l'espace 3D.

Nous calculons la valeur $f(i, j, k)$ à partir des valeurs des 8 blocs 3D de taille $l \times l \times l$ avec $l = \frac{b+1}{2}$: $B_1(i_1, j_1, k_1)$, $B_2(i_1, j_1, k_2)$, $B_3(i_1, j_2, k_1)$, $B_4(i_1, j_2, k_2)$, $B_5(i_2, j_1, k_1)$, $B_6(i_2, j_1, k_2)$, $B_7(i_2, j_2, k_1)$ et $B_8(i_2, j_2, k_2)$ avec $i_1, j_1, k_1 \geq l$ et $i_2 = i_1 - l + 1$, $j_2 = j_1 - l + 1$ et $k_2 = k_1 - l + 1$ tels que :

$$f_k^{a,b} = \Omega\left(\frac{k_2}{l}\right) B_a(i_1, j_1, k_1) + \Omega\left(1 - \frac{k_2}{l}\right) B_b(i_1, j_1, k_2) \quad (3.102)$$

Où a et b sont les numéros des blocs $((a, b) = (2n + 1, 2n + 2)_{n=0...3})$ et

$$f_{j,1} = \Omega\left(\frac{j_2}{l}\right) f_k^{1,2} + \Omega\left(1 - \frac{j_2}{l}\right) f_k^{3,4} \quad (3.103)$$

$$f_{j,2} = \Omega\left(\frac{j_2}{l}\right) f_k^{5,6} + \Omega\left(1 - \frac{j_2}{l}\right) f_k^{7,8} \quad (3.104)$$

$$f(i, j, k) = \Omega\left(\frac{i_2}{l}\right) f_{j,1} + \Omega\left(1 - \frac{i_2}{l}\right) f_{j,2} \quad (3.105)$$

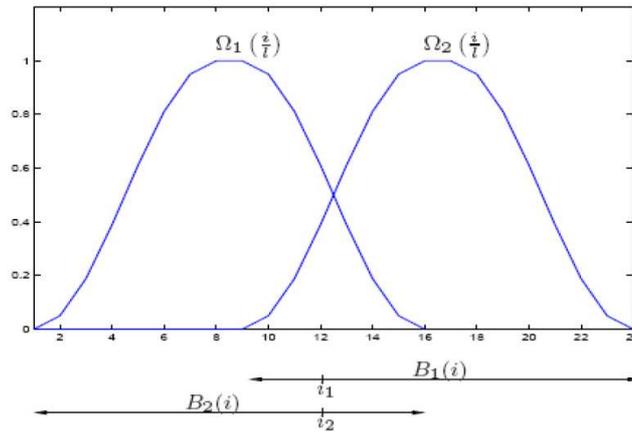


Figure 3. 13 : partitionnement lissé dans le cas 1D

La figure 3.14 illustre également le résultat du partitionnement lissé d'une image dans le cas 3D (une seule coupe affichée). Nous considérons ici une taille de bloc de 15 ou 31 voxels comme suggéré dans (Starck 2002).

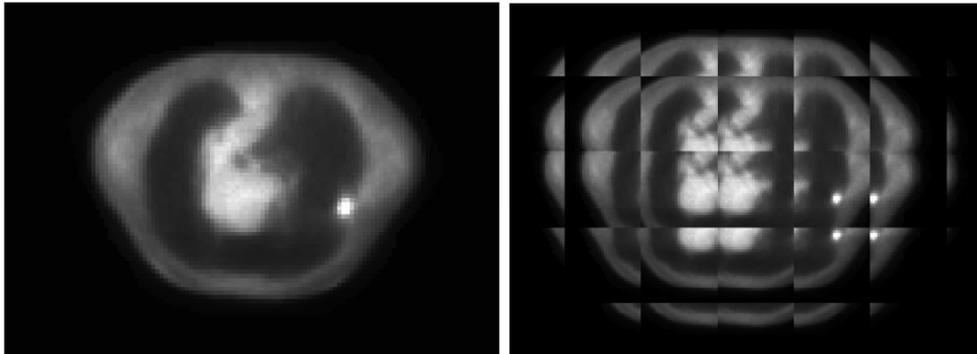


Figure 3. 14 : résultat d'un partitionnement lissé d'une image corps entier 3D TEP 18F-FDG

Pour calculer la transformée de Radon discrète, les droites discrètes doivent être symétriques par rapport au centre du domaine de Fourier 3D et doivent couvrir l'ensemble des voxels. Une droite discrète 3D est définie par l'intersection de l'extrusion de ses trois projections orthogonales (figure 3.15).

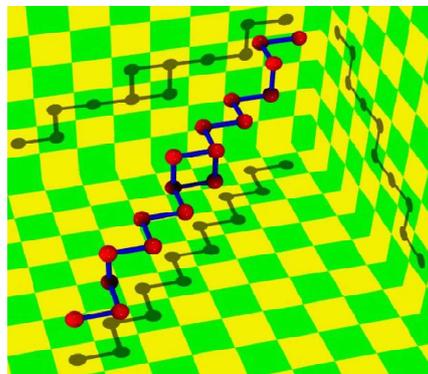


Figure 3. 15 : une droite supercouverture et ses trois projections

Dans le domaine cartésien, la droite discrète analytique 3D $L_{(p,q,r)}^{\omega_1,\omega_2,\omega_3}$ reliant les points cartésiens $O(0,0,0)$ et $Q(p, q, r)$ est définie par :

$$L_{(p,q,r)}^{\omega_1,\omega_2,\omega_3} = \pi_{oxy}(p, q, r) \cap \pi_{oyz}(p, q, r) \cap \pi_{ozx}(p, q, r) \quad (3.106)$$

Avec

$$\pi_{oxy}(p, q, r) = \left\{ (x, y, z) \in \mathbb{Z}^3, \|qx - py\| \leq \frac{\omega_1}{2} \right\} \quad (3.107)$$

$$\pi_{oyz}(p, q, r) = \left\{ (x, y, z) \in \mathbb{Z}^3, \|ry - qz\| \leq \frac{\omega_2}{2} \right\} \quad (3.108)$$

$$\pi_{ozx}(p, q, r) = \left\{ (x, y, z) \in \mathbb{Z}^3, \|pz - rx\| \leq \frac{\omega_3}{2} \right\} \quad (3.109)$$

$qx - py = 0$ est l'équation de la droite euclidienne 2D reliant $(0, 0)$ à (p, q) , résultant de la projection orthogonale de OQ sur le plan O_{xy} (idem pour π_{oyz} et π_{ozx}). ω_1 est fonction de p et q , ω_2 est fonction de q et r et ω_3 est fonction de p et r . Ces valeurs représentent les épaisseurs arithmétiques de la droite 3D dans les directions O_x , O_y , et O_z et définissent donc le type de droite.

A titre d'exemple si:

- $\omega_1 = \max(|p|, |q|)$, $\omega_2 = \max(|q|, |r|)$, et $\omega_3 = \max(|p|, |r|)$, alors $L_{(p,q,r)}^{\omega_1,\omega_2,\omega_3}$ est une droite « pseudo-naïve fermée ».
- $\omega_1 = \sqrt{p^2 + q^2}$, $\omega_2 = \sqrt{r^2 + q^2}$ et $\omega_3 = \sqrt{p^2 + r^2}$ alors $L_{(p,q,r)}^{\omega_1,\omega_2,\omega_3}$ est une droite « pseudo-pythagoricienne fermée ».
- $\omega_1 = |p| + |q|$, $\omega_2 = |q| + |r|$ et $\omega_3 = |r| + |p|$ alors $L_{(p,q,r)}^{\omega_1,\omega_2,\omega_3}$ est la « supercouverture » de la droite euclidienne OQ qui a été largement étudiée en géométrie algorithmique discrète (Andres 2000).

La figure 3.16 illustre ces 3 types de droite.

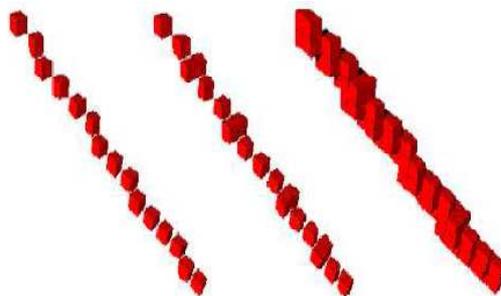


Figure 3. 16 : de gauche à droite : droites 3D pseudo-naïves fermées, pseudo-pythagoricienne fermée et supercouverture

Soit une image 3D de taille $(N \times N \times N)$ avec $N = 2k + 1$ et $k \in \mathbb{N}$. Le voxel au centre de l'image définit l'origine du repère cartésien. Afin de couvrir la totalité du domaine de Fourier 3D (figure 3.17), nous définissons des droites 3D passant par l'origine et reliant les voxels qui bordent le domaine.

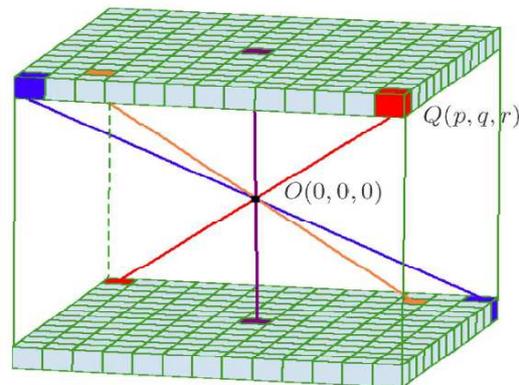


Figure 3. 17 : différentes lignes euclidiennes 3D discrètes couvrant le domaine 3D de Fourier en respectant la notion de symétrie et de coordonnées aux bords du domaine.

Les éléments proches de l'origine sont plus couverts par des droites discrètes que ceux du bord du spectre de Fourier. Notons que si le domaine est de grande taille, certains coefficients de Fourier ne sont pas couverts avec les droites classiques du type pseudo-naïves fermées contrairement aux droites supercouvertures. Contrairement aux droites 3D classiques les droites 3D à super couverture sont plus épaisses et permettent ainsi d'assurer une continuité et une couverture totale. La redondance globale de la transformée de Radon discrète selon une droite pseudonaïve fermée est d'environ 2.6 et d'environ 6.2 pour une à supercouverture. Dans ce dernier cas, tous les coefficients de Fourier sont couverts assurant ainsi une reconstruction parfaite.

Afin de procéder à la transformée de Radon inverse, nous calculons la transformée de Fourier 1D de chaque projection, puis nous faisons la moyenne des coefficients de Fourier couverts par un voxel élément des différentes droites discrètes 3D et enfin, nous appliquons une transformée de Fourier inverse 3D.

Méthode multi-échelle et géométrique par curvelet

La transformée en curvelet (Candès 2002, Candès 2006), représente une extension de la transformée en ridgelets et améliore les propriétés de cette approche. Comme pour la méthodologie par ridgelet, la représentation de l'image par curvelet est basée sur une analyse multi-échelle et géométrique, les curvelets prenant la forme d'éléments fortement anisotropes avec une sensibilité forte selon une direction donnée.

La figure 3.18 illustre de tels éléments de curvelet à différentes échelles dans respectivement les domaines spatial et fréquentiel.

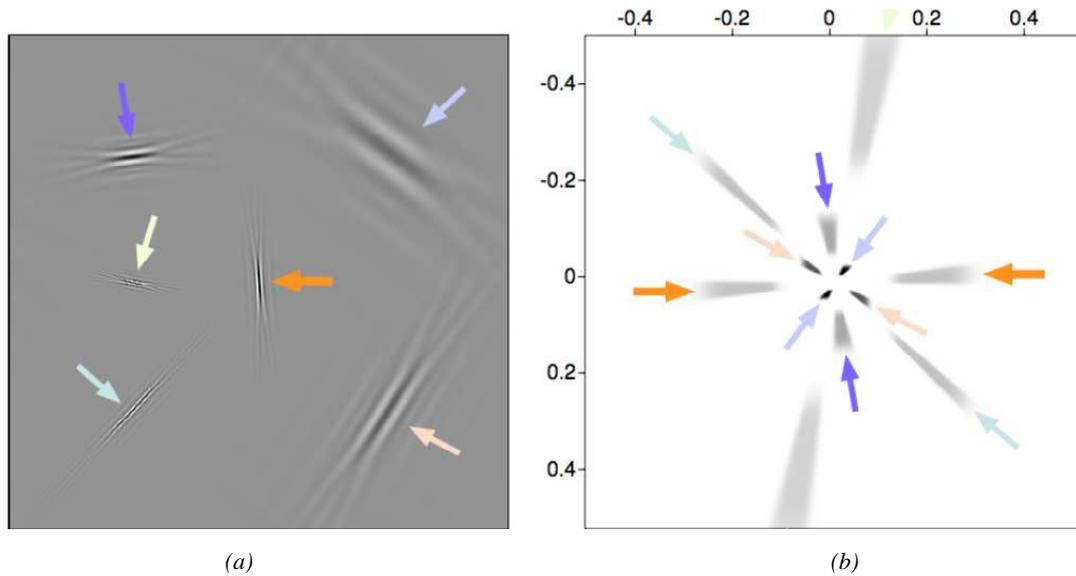


Figure 3.18 : représentation (a) spatiale et (b) fréquentielle d'éléments de curvelets à différentes échelles

Cette représentation permet de tirer avantage des informations géométriques et par conséquent de fournir une meilleure représentation de l'image que par une analyse en ondelettes comme illustré en figure 3.9.

Bien que récemment introduite et toujours en développement, la transformée en curvelet a déjà permis d'obtenir des résultats intéressants dans un large champ d'applications en traitement d'images et notamment en débruitage (Starck 2002, Saevarsson 2004).

Lorsque l'on analyse des données qui contiennent des éléments anisotropes, les ondelettes ne sont plus optimales et cette constatation a motivé le développement de nouvelles décompositions multi-échelles telles que la transformée en curvelet (Candès 1999, Candès 2002, Ying 2005(a), Candès 2006). La transformée de curvelet continue est passée par différentes versions.

La première (Candès 1999) utilise une série d'étapes complexes impliquant l'utilisation d'une analyse par transformée en ridgelet vue précédemment. Si cette dernière est limitée à l'analyse de petits segments dans l'image, son application à différentes échelles d'une transformée en ondelette (illustration en figure 3.19 pour le cas d'une image 2D) permet de traiter à présent des courbes.

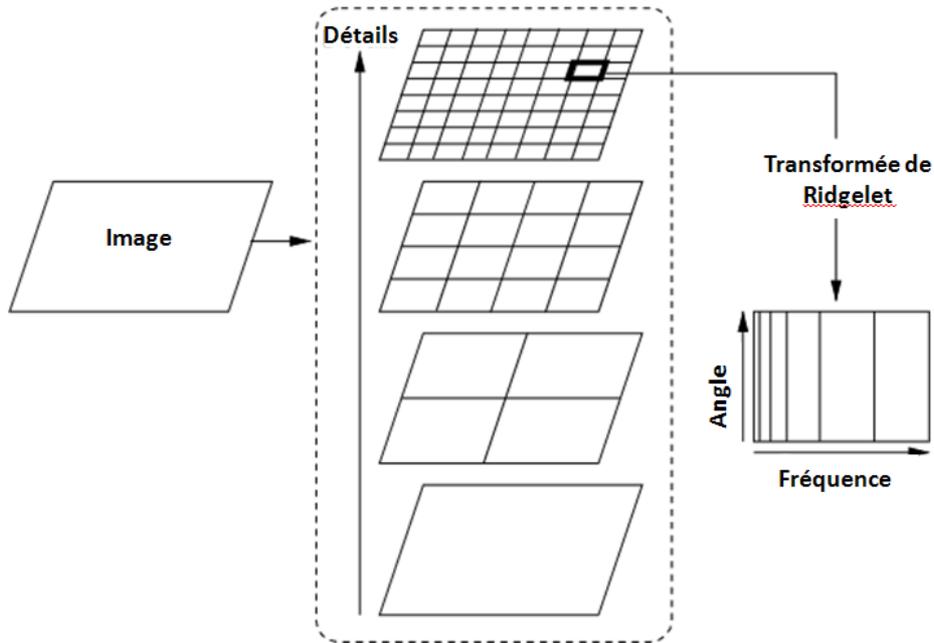


Figure 3. 19 : analyse par curvelet de première génération, basée sur la transformée en ridgelet

L'algorithme a été mis à jour dans l'article de Candès *et al.* (Candès 2002) et l'utilisation des ridgelet à été écartée afin de réduire la quantité de redondance et augmenter la rapidité d'exécution. L'algorithme couramment appelé de transformée de curvelet discrète de seconde génération (Discret Curvelet Transform DCT) s'avère être beaucoup plus simple et transparent à l'application. Dans cette nouvelle approche, la transformée de curvelet est considérée comme une transformée multi-échelle et multi-directionnelle avec des éléments indexés par leurs paramètres de position, d'échelle, et de direction, et présentent la forme d'éléments précisément localisés à la fois dans les domaines spatial et temporel (figure 3.18 pour une illustration 2D). Si la transformée de curvelet présente des propriétés similaires en terme de localisation comparée à la transformée en ondelettes, elle a cependant une prépondérance pour l'analyse des structures anisotropes de part ses propriétés de directionnalité.

A des fins de clarté, nous présentons ici une description succincte des curvelets et de la DCT dans le cas 2D. Des détails supplémentaires peuvent être trouvés dans les articles de Candès *et al.* (Candès 1999, Candès 2002, Candès 2006) et Ying *et al.* (Ying 2005(a)) pour l'extension 3D.

Considérons la collection μ d'indices (j, l, k) , où j, l et $k=(k_1, k_2)$ sont respectivement les paramètres d'échelle, de direction et de position.

Les curvelets sont définies comme pour les ondelettes, à partir d'une fonction mère φ_j pour chaque échelle j par :

$$\varphi_{\mu}(x) = \varphi_j \left(R_{\theta_j} (x - k_{\delta}) \right), \quad x \in \mathbb{R}^2 \quad (3.110)$$

Avec φ une fonction oscillante dans la direction horizontale et non oscillante selon la verticale. R_{θ_j} est une matrice de rotation avec l'angle de rotation $\theta_j = 2\pi 2^{-|j|/2} l$, $J = (i, j)$ indexant l'échelle/l'angle, avec $[\cdot]$ représentant la partie entière. Le paramètre de translation est donné par $k_\delta = R_{\theta_j}^{-1}(k_1 2^{-j}, k_2 2^{-\frac{j}{2}})$. De façon similaire à la transformée en ondelettes, pour un objet f , les coefficients de curvelets sont donnés par:

$$c_\mu = \langle f, \varphi_\mu \rangle = \int_{\mathbb{R}^2} f(x) \bar{\varphi}_\mu(x) dx \quad (3.111)$$

Ces derniers peuvent être évalués directement dans le domaine fréquentiel en coordonnées polaires en introduisant 2 fonctions.

On définit donc 2 fenêtres, une radiale $W(r)$ et une angulaire $V(\theta)$ avec une largeur dépendant de l'échelle à chaque orientation.

Ces deux fonctions dont les supports sont réciproquement $[-1,1]$ et $[1/2,1]$ vérifient des conditions d'admissibilité suivantes:

$$\int_0^\infty W(r)^2 \frac{dr}{r} = 1 \quad (3.112)$$

$$\int_{-1}^1 V(\theta)^2 d\theta = 1 \quad (3.113)$$

On introduit la fenêtre fréquentielle (à coordonnées polaire) suivante:

$$U_j(w) = 2^{-\frac{3j}{4}} W(2^{-j}|w|) V\left(\frac{2^{|j|/2} \theta}{2\pi}\right) \quad (3.114)$$

U_j représente ici un élément polaire (« wedge » en anglais) défini par les deux fenêtre W et V .

En définissant les curvelets dans le domaine fréquentiel comme suit:

$$\hat{\varphi}_\mu(w) = U_j(R_{\theta_j} w) e^{-i\langle k_\delta, w \rangle} \quad (3.115)$$

On obtient des bases de Fourier locales pour chaque élément. En utilisant le théorème de Plancherel qui stipule que l'intégrale du module au carré d'une fonction est égale à l'intégrale du module au carré de son spectre, on peut écrire les coefficients de curvelet comme suit :

$$c_\mu = \frac{1}{(2\pi)^2} \int \hat{f}(w) \bar{\phi}_\mu(w) dw \quad (3.116)$$

$$c_\mu = \frac{1}{(2\pi)^2} \int \hat{f}(w) U_j(R_{\theta_j} w) e^{i\langle k_\delta, w \rangle} dw \quad (3.117)$$

Si la fenêtre U_j localise les fréquences à proximité d'un élément polaire, elle n'est cependant pas adaptée à un repère cartésien pour une implémentation pratique. Dans (Candès 2006) Candès *et al.* appliquent une grille pseudo polaire (comme illustré en 3.20) en modifiant la fenêtre initiale en une fenêtre \tilde{U}_j isolant à présent les fréquences à proximité d'un élément pseudo polaire (cercles concentriques).

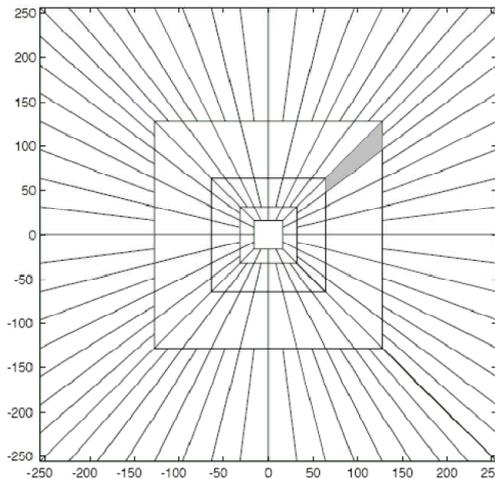


Figure 3. 20 : grille pseudo polaire pour l'implémentation de la transformée en curvelet

En considérant le cas cartésien, les coefficients de curvelets peuvent à présent être notés comme suit :

$$c_\mu = \int \hat{f}(w) \tilde{U}_j(S_{\theta_l}^{-1} w) e^{i\langle S_{\theta_l}^{-T} b, w \rangle} dw \quad (3.118)$$

Avec $S_\theta = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\tan\theta & 1 \end{pmatrix}$ une matrice de torsion (en remplacement de la matrice de rotation R_θ dans l'équation X) et $b = k_1 2^{-j}, k_2 2^{-\frac{j}{2}}$.

Une évaluation numérique de l'équation précédente peut être décrite par les 3 étapes suivantes :

- 1) Calculer la FFT de l'image et obtenir les échantillons de Fourier \hat{f}

- 2) Multiplier \hat{f} avec la fenêtre pseudo polaire parabolique \tilde{U}_j
- 3) Appliquer la FFT inverse sur la grille à laquelle nous appliquons une torsion $S_{\theta_1}^{-T}b$ afin de collecter les différents coefficients de curvelet.

La partie délicate consiste à évaluer la FFT inverse sur une grille non cartésienne et pour ce faire deux algorithmes distincts ont été proposés (Candès 2002 et Candès 2006).

Le premier est la transformée FFT non uniforme, où les coefficients sont obtenus par échantillonnage irrégulier des coefficients de Fourier d'une image (en interprétant les grilles parallélépipédiques comme des grilles Cartésiennes non uniformes dans le domaine fréquentiel).

Le second algorithme est la transformée par « wrapping », en utilisant une série de translations et une technique de périodisation au lieu d'interpolations pour localiser les échantillons de Fourier dans une grille rectangulaire où la FFT inverse peut être appliquée directement.

Les deux algorithmes amènent au même résultat, mais l'algorithme utilisant un wrapping donne à la fois un algorithme intuitif et plus rapide en temps de calcul.

En assumant que la fenêtre $\tilde{U}_j[n_1, n_2]$ soit portée dans un rectangle translaté de longueur $\dim l_j$ et de largeur $\dim w_j$ on peut considérer:

$$P_j = \{(n_1, n_2): 0 \leq n_1 - n_{1,0} \leq \dim l_j, 0 \leq n_2 - n_{2,0} \leq \dim w_j\} \quad (3.119)$$

Où $n_{1,0}$ et $n_{2,0}$ sont les paramètres de localisation initiaux.

Alors, les coefficients de curvelet discrets peuvent être obtenus par:

$$c_\mu = \frac{1}{n^2} \sum_{n_1=0}^{\dim l_j - 1} \sum_{n_2=0}^{\dim w_j - 1} \xi(\tilde{U}_j \hat{f})[n_1, n_2] e^{i2\pi \left(\frac{n_1 k_1}{\dim l_j} + \frac{n_2 k_2}{\dim w_j} \right)} \quad (3.120)$$

Où la fonction de wrapping $\xi(\cdot)$ est une simple ré-indexation.

En conséquent, le schéma numérique complet de l'algorithme de wrapping peut être résumé ainsi:

- 1) Diviser la FFT en une collection d'éléments fréquentiels (figure 3.21-(a))

- 2) Pour chaque élément:
 - a. Le translater à l'origine
 - b. Transformer le support en forme de parallélogramme en un rectangle centré à l'origine (figure 3.21-(b))
- 3) Prendre la FFT inverse du support transformé
- 4) Ajouter l'élément de curvelet à la collection de coefficients.

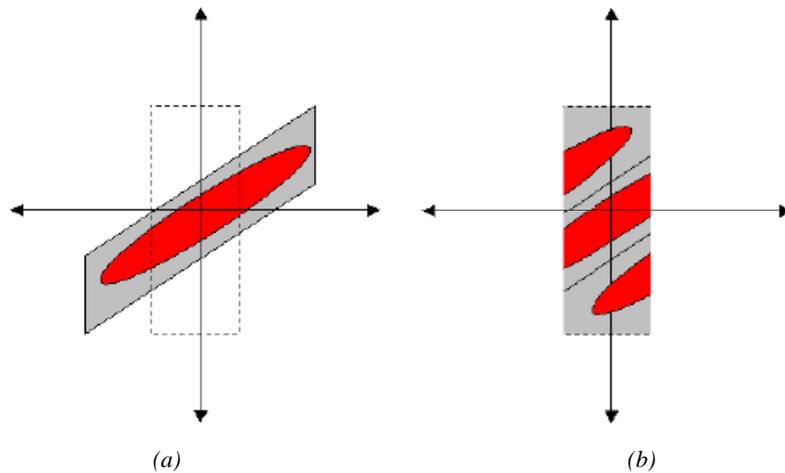


Figure 3. 21 : (a) wrapping et (b) transformation du support pour générer les éléments de curvelets

La transformée de curvelet discrète peut être calculée pour différentes configurations de résolution (nombre d'échelles) et d'angles. Ces paramètres sont limités par 2 contraintes : le nombre maximum de résolutions dépend de la taille de l'image d'origine et le nombre d'angles au second niveau le plus grossier doit être au moins de 8 et représenter un multiple de 4. Par conséquent, seul un paramètre a besoin d'être fixé (le nombre d'angles) afin d'implémenter une telle méthodologie par curvelets.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la transformée de curvelet est toujours un domaine en cours d'investigation et particulièrement concernant le débruitage des images par seuillage des coefficients.

Une méthode de seuillage classique consiste en un seuillage dur basé sur l'amplitude individuelle de chaque coefficient de curvelet, étant donné la variance du bruit.

Si l'on considère un indice d'échelle spécifique j et un indice d'angle l , on peut définir une fonction de seuillage $T(j, l)$ comme suit :

$$T(j, l) = k\varepsilon_{j,l}\sigma \quad (3.121)$$

avec $\varepsilon_{j,l}$ la distribution d'énergie moyenne du bruit blanc dans les coefficients de curvelet à l'échelle j et à l'angle l , σ l'écart type du bruit, k une constante (souvent fixée à 3 ou 4 en fonction des échelles).

Cependant, la méthode de seuillage précédente considère seulement l'amplitude des coefficients de curvelet pris individuellement et ne tient donc pas compte de l'influence des coefficients voisins.

Plusieurs nouvelles approches ont été développées pour la transformée de curvelet et parmi elles une méthodologie de seuillage local adaptatif introduit dans (Bao 2008).

Cette dernière est basée sur l'observation que les coefficients de curvelets sont corrélés dans un voisinage proche de la même manière que les coefficients d'ondelettes (un coefficient de valeur élevée aura probablement des coefficients à forte valeur à proximité).

Dans cet article, un nouveau seuillage local adaptatif basé sur la moyenne ou la médiane des valeurs absolues des coefficients de curvelet est proposé et entraîne une amélioration significative du débruitage comparé à un simple seuillage dur individuel.

Nous avons étendu ici la méthodologie proposée à 3 dimensions et choisi la médiane comme paramètre de filtrage. Le procédé est détaillé dans l'algorithme suivant :

- Application de la transformée de curvelet et obtention de coefficients multi-résolution et multi-direction $c(j, l, m, n, o)$ où j est l'indice d'échelle, l l'indice d'angle, et m, n, o sont les coordonnées spatiales.
- Seuillage de tous les coefficients de curvelet $c(j, l, m, n, o)$ au sein des échelles les plus fines ($j = 2, 3, \dots, 6$). On génère une nouvelle fonction $\tilde{c}_{median}(j, l, m, n, o)$ basée sur un filtrage médian des valeurs absolues des coefficients de curvelet à ces échelles fines.
 - Pour chaque coefficient de curvelet $c(j, l, m, n, o)$, on prend en compte une fenêtre de voisinage $B_{m,n,o}$ de taille fixée (3x3x3)
 - La fonction correspondante utilisant le filtre médian est alors:

$$\tilde{c}_{median}(j, l, m, n, o) = \text{median}_{(m,n,o) \in B} |c(j, l, m, n, o)| \quad (3.122)$$

- La fonction de seuillage local adaptatif des coefficients (Local Adaptive Shrinkage Threshold LAST) basée sur le filtrage médian est définie par:

$$T_{median}(j, l, m, n, o) = 1 - \frac{\tilde{c}_{median}(j, l, m, n, o) - e_{median}(j, l)}{\tilde{c}_{median}(j, l, m, n, o) - M_{median}(j, l)} k \varepsilon_{j, l} \sigma \quad (3.123)$$

avec $e_{median}(j, l)$ les valeurs médianes et $M_{median}(j, l)$ les valeurs minimum de la fonction $\tilde{c}_{median}(j, l, m, n, o)$.

- Dans la formule ci dessus, si k dépend de l'indice d'échelle j , la fonction est appelée seuillage local adaptatif des coefficients par échelle (subband local adaptive shrinkage threshold (SLAST)).
- Une fois la fonction de seuillage obtenue, on applique la formule de seuillage dur aux coefficients de curvelet comme suit :

$$\bar{c}_k(j, l, m, n, o) = \begin{cases} 0 & \text{si } |c_k(j, l, m, n, o)| < T_{median}(j, l, m, n, o) \\ c_k(j, l, m, n, o) & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.124)$$

- On obtient finalement l'image débruitée par la transformée de curvelet inverse de $\bar{c}_k(j, l, m, n, o)$

Méthodologie combinée par ondelettes et curvelets

Comme vu précédemment, les ondelettes et ridgelets/curvelets ont des propriétés différentes. Les ondelettes ne sont pas optimales pour restaurer des structures anisotropiques telles que les bords dans les images tandis que les ridgelets/curvelets ne sont pas la meilleure approche pour l'analyse des éléments isotropiques.

Ces aspects sont illustrés en figure 3.22 avec une image synthétique (128x128x128 avec des voxels de 1x1x1 mm³) contenant une structure isotropique (sphère) incorporée dans une structure anisotropique (cylindre). Cette image est dégradée par l'ajout de bruit Gaussien (d'écart type 10). L'image est débruitée par respectivement les méthodologies par ondelettes et curvelet vues précédemment.

Bien que les résultats obtenus par un simple seuillage des coefficients de curvelet et ondelettes soient encourageant, une inspection rapide des images (la sphère ainsi que les bords du cylindre) avant et après correction nous illustre les limites des deux méthodologies. On peut remarquer que les ondelettes et curvelets apparaissent comme des outils complémentaires et pourraient être utilisés dans une stratégie de débruitage combinant les deux approches.

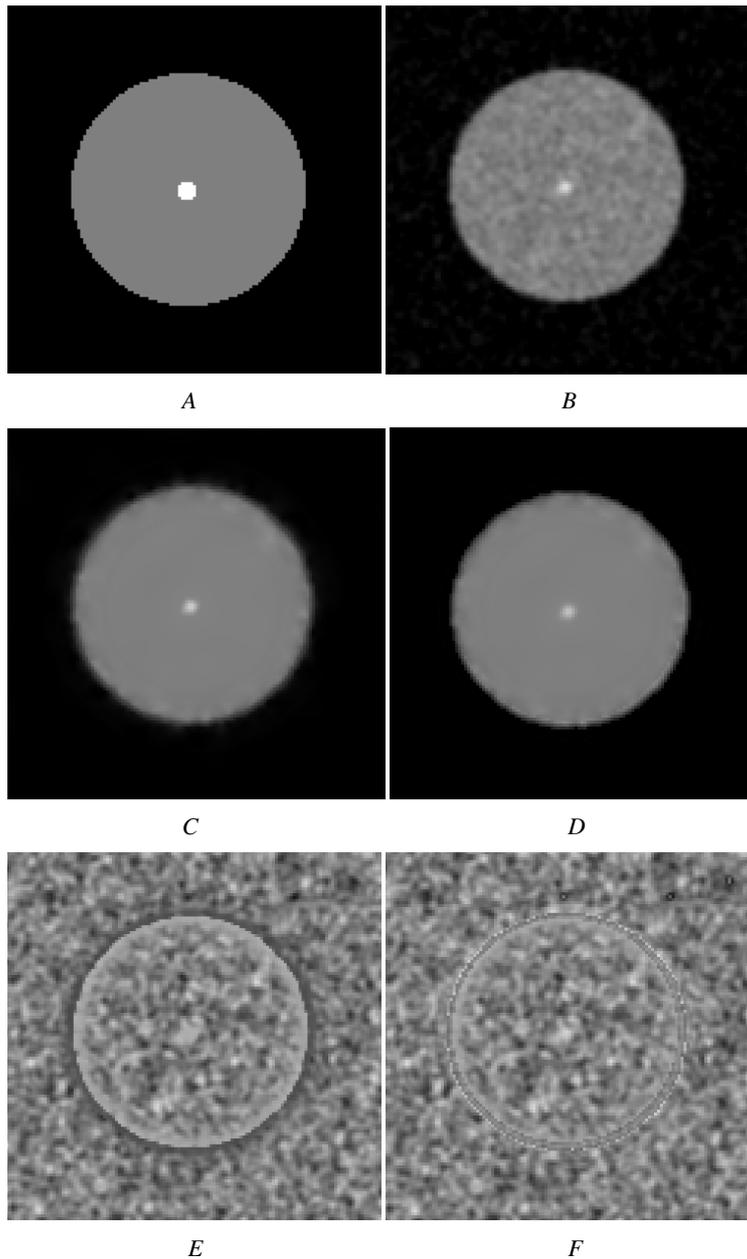


Figure 3. 22 : illustration de la différence de débruitage entre (C) les ondelettes et (D) les curvelets pour une image initiale (A) dégradée (B) par ajout de flou et de bruit. Les résidus (E,F) montrent les structures perdues lors du traitement.

L'objectif et le principe de cette combinaison est de récupérer (par débruitage en curvelet) les contours qui ont été perdus lors de l'étape de débruitage par ondelettes à partir de l'image résiduelle, puis de réincorporer ces structures dans l'image de tomographie d'émission débruitée par ondelettes. L'idée de combiner plusieurs représentations n'est pas nouvelle (Chen 1998, Huo 1999), cependant, dans plusieurs cas, de tels algorithmes s'avèrent très coûteux en terme de temps de calcul et d'implémentation délicate.

La méthodologie proposée ici consiste simplement à s'assurer que l'image finale incorporera des informations jugées comme significatives par les deux différentes représentations en ondelettes et curvelets.

Cette stratégie a déjà été proposée et testée (Lu 2006) afin d'améliorer un schéma de segmentation d'images médicales mais utilisait simplement des méthodologies basiques en terme d'ondelettes et de curvelets et la méthode n'a pas été testée sur images de tomographie d'émission.

Nous avons implémenté et testé une telle combinaison des approches en ondelettes et curvelets pour le débruitage en tomographie d'émission comme alternative aux schémas de débruitage en ondelettes seules et au filtrage Gaussien. A notre connaissance, une telle méthode n'a jamais été appliquée aux images de tomographie d'émission bien qu'elle présente des propriétés prometteuses. Elle est en effet capable de récupérer à la fois les structures importantes dans l'image (structures isotropiques comme curvilignes) tout en écartant le bruit local.

En plus de l'évaluation du niveau de débruitage effectué par la méthode l'autre objectif était d'évaluer si une telle combinaison est capable de préserver le contraste local comparé au débruitage par ondelettes seules avec les mêmes paramètres ainsi qu'au filtrage Gaussien.

Le nouvel algorithme de débruitage, nommé WaveCurve par la suite est décrit comme suit :

- 1) Le bruit est tout d'abord estimé au sein de l'image bruitée I , en se basant sur les travaux de Donoho (estimation au niveau de la première échelle)
- 2) L'image bruitée est ensuite traitée par une méthodologie de débruitage par ondelettes vue précédemment. Le résultat est noté I_w .
- 3) L'image résiduelle R est ensuite calculée comme la simple différence entre l'image initiale et l'image débruitée par ondelette $R=I-I_w$. Elle contient tout le bruit et les structures (principalement anisotropiques telles que les bords) perdues lors du débruitage par ondelettes.
- 4) L'information sur les bords de l'image est ensuite récupérée dans l'image résiduelle par une approche de débruitage par curvelet en se basant sur les propriétés d'anisotropies de la transformée et en connaissant une estimation du bruit (point (1)). L'image résultante est notée R_c et contient l'information sur les contours.
- 5) L'image débruitée finale est ensuite la simple combinaison de l'image débruité par ondelettes et des structures récupérées par débruitage en curvelet du résidu soit $I_{\text{denoised}}=I_w+R_c$.

3.4 Résumé de la partie méthodes proposées

Comme nous avons pu le voir dans les paragraphes précédents, nous sommes reparti de deux approches de correction des EVP en post reconstruction basées sur le voxel, et avons proposé des solutions permettant d'améliorer la performance des algorithmes ou de passer outre certaines limitations.

La première méthodologie se base sur une méthode de correction multi-résolution et multi-modalité nécessitant l'apport de l'imagerie anatomique. La méthode existante présente des limites majeures dans la mesure où elle nécessite une parfaite corrélation anatomo-fonctionnelle au risque si ce n'est pas le cas, de générer des erreurs qualitatives (artefacts) et quantitatives notables. L'approche que nous proposons est une extension de la méthode initiale 2D globale et considère cette fois ci le problème sur le plan 3D local. La description des paramètres de cette approche ainsi que la validation et les résultats cliniques sont exposés au chapitre 4.

La seconde méthodologie se base quant à elle sur une méthode de correction par déconvolution ne nécessitant pas l'apport de l'imagerie anatomique. La déconvolution que nous avons choisi et décrite dans les paragraphes précédents utilise l'algorithme de Lucy-Richardson avec une régularisation par débruitage multi-résolution (dans le domaine des ondelettes). Le terme de régularisation représentant le point majeur d'une telle approche, nous avons suggéré une amélioration possible en ajoutant une dimension supplémentaire par la notion de propriétés directionnelles dans l'image (présence de structures curvilignes ou contours, à différentes résolutions). En améliorant la représentation des images dans le domaine multi-résolution il est possible d'obtenir un débruitage plus efficace (suppression du bruit et conservation des structures et contours). L'approche choisie est basée sur la transformée en curvelets et nous avons proposé un algorithme de débruitage associé permettant de tirer avantage des transformées en ondelettes et curvelets. La validation de cette méthodologie et les résultats cliniques sont exposés au chapitre 5.

Chapitre 4

Evaluation de l'approche MMA 3D locale et résultats cliniques

4.1 Optimisation de l'approche MMA 3D locale

Une analyse de différentes solutions possibles pour la fonction locale α (paragraphe 3.2) a été effectuée et ce afin de déterminer les critères adéquats pour l'implémentation de l'approche MMA (métrique, taille de la fenêtre ...).

Nous avons considéré un jeu d'images de test (fantôme 3D synthétique avec et sans corrélation anatomo-fonctionnelle). Ces images synthétiques ont été générées manuellement. Les images anatomiques correspondant à la vérité terrain sont de dimensions 128x128x128 (avec des voxels de 1x1x1 mm³) et contiennent une grande région cylindrique avec une intensité fixe de 100, incluant des sphères de différentes tailles et intensités. L'image fonctionnelle associée est générée par ajout de bruit gaussien (écart-type 10) et de flou par filtrage gaussien (FWHM 6mm). Une seconde image anatomique est quant à elle considérée afin de prendre en compte une configuration anatomo-fonctionnelle sans corrélation. Une illustration des images est présentée en figure 3.10.

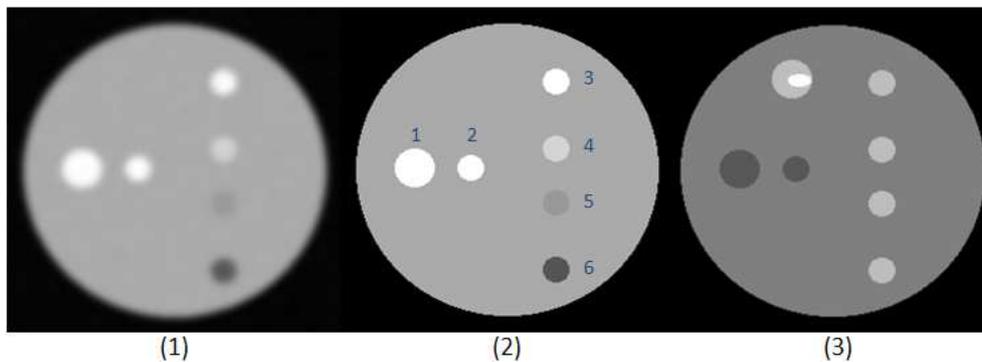


Figure 4.1 : fantômes 3D. (1) L'image fonctionnelle est générée à partir de l'image anatomique synthétique (vérité terrain fonctionnelle) par ajout de bruit (gaussien avec un écart type de 10) et de flou (filtrage gaussien de FWHM 6mm). La seconde image anatomique synthétique (3) a permis de considérer un cas sans corrélation.

Une analyse de différentes solutions possibles pour l'implémentation de l'approche MMA locale a été effectuée en étudiant l'impact des paramètres suivants:

1. La taille de la fenêtre 3D glissante :
 - a. 3x3x3
 - b. 5x5x5
 - c. 7x7x7
2. Le type de modèle inter images à même résolution dans le domaine des ondelettes (pour chaque fenêtre) :
 - a. Modèle linéaire
 - $W_{\text{fonc}} = a * W_{\text{anat}}$
 - b. Modèle non linéaire

- $\log(\text{abs}(W_{\text{fonct}}/W_{\text{anat}})) = a$
 - $(W_{\text{fonct}} - W_{\text{anat}})/(W_{\text{fonct}} + W_{\text{anat}}) = a$
3. La métrique associée aux modèles précédents :
- a. Moyenne
 - des ratios A/B
 - Pas de changement $\Rightarrow 1$
 - Varie entre 0 et l'infini
 - Non définie si B est nul
 - Echelle non linéaire
 - des log du ratio $\log(A/B)$
 - Pas de changement $\Rightarrow 1$
 - Bornes variables
 - Non définie si A OU B sont nuls
 - Echelle linéaire
 - des différences normalisées $(A-B)/(A+B)$
 - Pas de changement $\Rightarrow 0$
 - Varie entre -1 et 1
 - Non définie si A ET B sont nuls
 - Echelle linéaire
 - b. Médiane
 - des ratios A/B
 - des log du ratio $\log(A/B)$
 - des différences normalisées $(A-B)/(A+B)$
 - c. Somme des Carrés des Différences Normalisées
 - d. Somme des Valeurs absolues des Différences Normalisées
 - e. Coefficient de Corrélacion
 - Relation linéaire entre les intensités des deux fenêtres
 - $CC = [\text{Somme}(A - \text{moyenneA})(B - \text{moyenneB})] / \sqrt{(\text{Somme}(A - \text{moyenneA})^2)(\text{Somme}(B - \text{moyenneB})^2)}$
 - f. Uniformité du Rapport d'Intensités
 - On minimise la variance du rapport des intensités des deux images (Ratio image uniformity – RIU, Variance of intensity ratio – VIR)
 - $R(x) = A(x)/B(x)$
 - Moyenne $R = (1/N) \cdot \text{somme}(R(x))$
 - $RIU = [\sqrt{(1/N) \cdot \text{somme}(R(x) - \text{moyenneR})^2}] / \text{moyenneR}$

Les différents tests ont été effectués en considérant la méthode 2D globale et la méthode 3D locale. L'impact de l'apport du 3D seul (comparé au 2D) a également été étudiée mais de manière succincte dans la mesure où l'on considère que la transformée doit obligatoirement être en 3D afin d'être représentative de la FDP de la caméra et de l'étalement qu'elle génère. L'intérêt était plus ici de comparer l'ancienne méthodologie proposée (2D globale) avec la nouvelle (3D locale) dans leur globalité.

Les paramètres qui ont été retenus étaient les meilleures valeurs de contraste local (précision aux bords des structures) ainsi que les meilleures valeurs dans les structures (valeur moyenne corrigée des EVP, et faible écart type).

Les résultats qualitatifs visuels ont tout d'abord permis d'écarter certaines méthodes sélectionnées tels que à titre d'exemple la moyenne des log des ratios et moyenne des différences normalisées (figure 4.2).

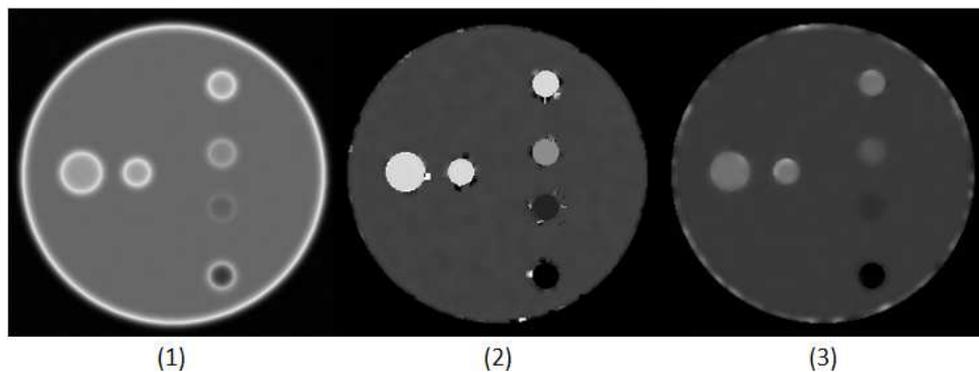


Figure 4. 2 : fantôme 3D linéaire (cas corrélé) corrigé des EVP par : (1) moyenne des log des ratios et MMA 2D globale, (2) moyenne des différences normalisées et MMA 3D locale avec fenêtre 5x5x5, (3) somme des carrés des différences normalisées et MMA 3D locale avec fenêtre 5x5x5

Une analyse quantitative dans les différentes sphères a également permis d'écarter d'autres méthodologies, à titre d'exemple les approches MMA 2D ou 3D global avec moyenne des ratios pour les cas corrélés comme non corrélés. Les valeurs a du modèle linéaire sont dans ce cas aberrantes entraînant une image TEP corrigée erronée. On peut aussi citer l'approche MMA 2D global avec médiane du log des ratios dans le cas corrélé. Dans le calcul de la correction d'EVP on ajoute alors les détails suivants: $\exp(a+\log(\text{abs}(W_{\text{anat}})))$. Les valeurs obtenues dans les différentes sphères sont relativement proches de celles attendues à l'exception des structures de faible intensité.

La figure 4.3 suivante illustre un résultat quantitatif (mesure de l'activité moyenne dans une sphère pour différentes combinaisons. Ce type d'étude a permis d'écarter les méthodologies ne permettant pas de récupérer l'activité d'origine.

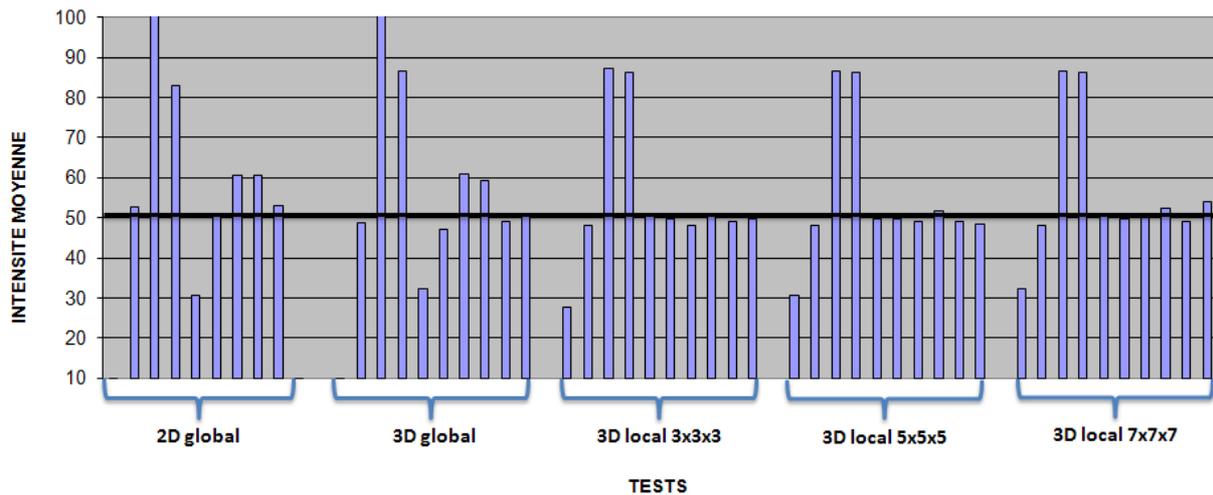


Figure 4.3 : exemple de résultat quantitatif, mesure d'activité au sein d'une sphère du fantôme 3D pour différents tests. Les écarts trop importants par rapport à la valeur théorique ont permis de rejeter certaines configurations.

Tous les résultats qualitatifs et quantitatifs (pour les données fantôme 3D linéaire et non linéaire) nous ont conduits à choisir l'approche par médiane des ratios.

Comme indiqué précédemment l'analyse s'est également portée sur la différence entre les aspects 2D et 3D ainsi que l'impact de la taille de la fenêtre 3D. D'un point de vue quantitatif nous n'avons pas trouvé de différence importante entre les résultats par approche 2D globale et 3D globale comme l'illustrent les graphiques en figure 4.4.

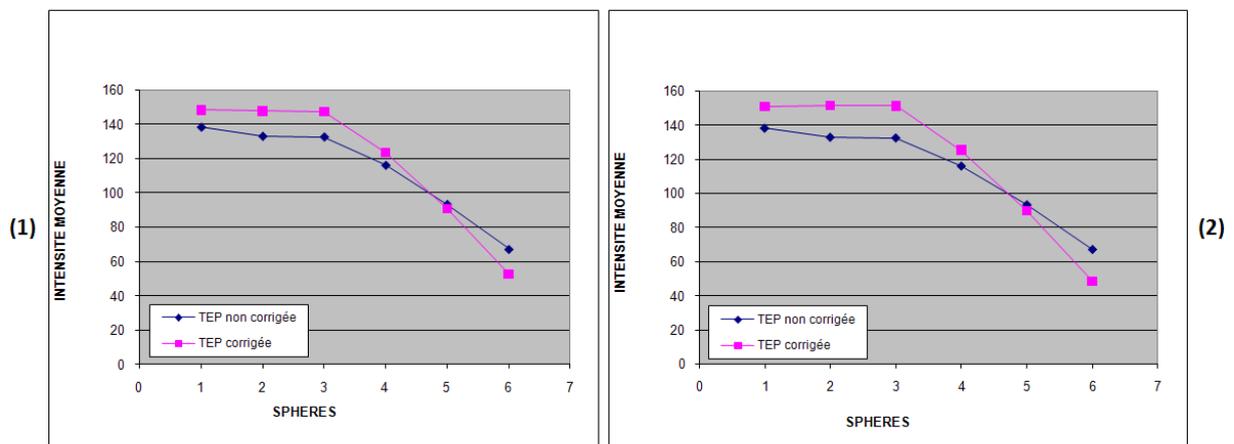


Figure 4.4 : exemple de résultat quantitatif dans les différentes sphères (1 à 6 figure 4.1) afin de comparer (1) MMA 2D globale et (2) MMA 3D globale. L'apport de la médiane des ratios s'avère être bien plus importante que celui de l'extension 3D de la méthode.

Il est cependant évident qu'une analyse 3D sera plus fidèle aux données dans la mesure où l'image fonctionnelle de tomographie d'émission est intrinsèquement tridimensionnelle et représentée par la convolution de la distribution d'activité par la FDP 3D de la caméra. Une simple analyse 2D coupe par coupe ne prendra pas en compte la notion d'étalement de l'activité selon la direction axiale. Des

profils ont été tracés en axial afin de mesurer la différence de contraste entre les images corrigées par les différentes méthodologies envisagées en 3D et en 2D. Le contraste a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$Contraste = 100 \frac{|x_j - x_i|}{x_j + x_i} \quad (4.1)$$

où x_i et x_j sont les valeurs de deux pixels adjacents le long de la pente du profil. Le contraste local a été calculé pour chaque pixel de la pente et le contraste moyen comme la moyenne de ces valeurs. Pour la configuration par médiane des ratios que nous avons retenue, une différence moyenne de contraste (moyen) de $24.6\% \pm 9.4\%$ a été observée entre les approches 2D et 3D (pour l'ensemble des configurations envisagées : globale, locale 3x3x3, locale 5x5x5 ...)

Finalement l'impact de la taille de la fenêtre 3D a été évalué. Plus la fenêtre est de taille importante et plus la valeur corrigée du voxel central sera affectée par les structures avoisinantes. Cependant l'intérêt d'une grande taille en présence de bruit est évident. Une telle fenêtre est en mesure d'écarter le bruit de l'analyse et de ne conserver que les informations utiles à la correction. Si on considère au contraire une fenêtre de petite taille (la plus petite étant imposée par les contraintes de l'échantillonnage en voxels à un cube de 3x3x3) le voxel central prendra beaucoup moins en compte les structures adjacentes mais sera cependant moins robuste au bruit. Nous avons choisi une fenêtre de 3x3x3 dans la mesure où nous souhaitons à la fois tenir compte du bruit et avoir une précision suffisante pour corriger le voxel central sans incorporation d'artefacts dus aux structures proches. Une telle dimension de fenêtre a également été retenue en se basant sur des études concernant d'autres approches locales (e.g. Hatt 2009 pour la segmentation d'images fonctionnelles).

Cette étude nous a finalement conduits à l'utilisation de l'approche 3D locale avec la médiane des ratios dans une fenêtre de dimension 3x3x3. α représente donc une carte de médiane des ratios notée MRM par la suite (pour median of the ratio map) :

$$\alpha(x, y, z) = \text{mediane} \left\{ \frac{w_{q+p+1}^L(x_i, y_i, z_i)}{S(w_{q+p+1}^H(x_i, y_i, z_i))}, (x_i, y_i, z_i) \in WIND \right\} \quad (4.2)$$

avec WIND un cube centré sur le voxel (x, y, z) de taille 3x3x3 et S est un opérateur de seuillage. Les valeurs nulles au dénominateur sont en effet écartées de l'analyse au moyen d'un simple seuil sur les valeurs des coefficients d'ondelette w_{q+p+1}^H (seuil arbitraire de valeur fixée à 0.1 pour toutes les données traitées avec cette méthode). Le seuil appliqué a également fait l'objet de tests et sa valeur choisie n'a pas montré de réel impact sur le résultat de la correction. Le rôle de ce seuil est en effet d'écarter les valeurs extrêmes, proches de zéro (de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-3}) lorsqu'il n'y a pas de structure anatomique, ou que l'on est simplement en présence d'une région homogène bruitée.

Cette approche est validée par la suite au paragraphe 4.2 pour des données synthétiques et simulées puis étudiée dans le cas d'images cliniques.

4.2 Evaluation et étude comparative sur images synthétiques et simulées

4.2.1 Jeu de données

Images synthétiques

Deux images synthétiques différentes ont été utilisées, la première H_{ref} (figure 4.5-(1)) pour générer l'image fonctionnelle L (figure (4.5-(2))), et la seconde H_{anat} (figure 4.5-(3)) utilisée pour la correction d'EVP par les méthodologies MMA 3D locale et MMA 2D globale. Ces images de dimension $128 \times 128 \times 128$ (avec des voxels de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) contiennent une grande région cylindrique avec une intensité fixe de 100, incluant des sphères de différentes tailles et intensités. La première image (coupe centrale illustrée en figure 4.5-(A)-(1)) contient 5 sphères de diamètre fixe (2 cm) et d'intensités variables (200, 120, 90, 70 et 50). La seconde (figure 4.5-(B)-(1)) contient 4 sphères de diamètres décroissants (6, 4, 2 et 1 cm) et d'intensité homogène fixe (200). Les deux dernières images ((figure 4.5-(C)-(1) and 4.5-(C)-(3)) illustrent des sphères de différentes tailles et intensités communes aux deux images, tandis que 2 structures supplémentaires ont été ajoutées. La première comporte 2 différentes intensités et a été placée dans l'image H_{anat} de la figure 4.5-(C)-(3). La seconde n'est présente que dans l'image H_{ref} (4.5-(C)-(1)) et permettra de générer une fixation sans correspondance anatomique avec l'image H_{anat} . Les images L (figures 4.5-(2)) ont été générées à partir des images H_{ref} (figure 4.5-(1)) par convolution avec une FDP 3D gaussienne de FWHM de 6mm et par ajout de bruit Gaussien (écart type de 10) de façon à correspondre aux images TEP typiques. Le type Gaussien est une approximation suffisamment précise pour le bruit que l'on rencontre typiquement en imagerie TEP lorsqu'une région spatiale donnée est considérée. La valeur de l'écart type de 10 a été déterminée par l'évaluation du bruit (SF autour de la valeur moyenne) dans différents RDI telles que le poumon ou le foie dans différents jeux de données cliniques. Même si la FDP réelle de la caméra n'est pas une fonction stationnaire, nous considérons cependant pour simplifier une FDP 3D avec une valeur fixée de FWHM pour chaque direction. Dans ces jeux de données, les images H_{anat} , H_{ref} et L ont une taille de voxel de 1 mm^3 . Dans cette configuration nous considérons les valeurs suivantes, $r=1$ et $q=3$ pour la décomposition, soit 3 décompositions anatomiques requises pour obtenir un niveau de résolution commun aux images anatomiques et fonctionnelles.

Différentes combinaisons d'images synthétiques (figure 4.5) ont été considérées pour comparer les performances des deux modèles. Tout d'abord, les images anatomiques et fonctionnelles avec une parfaite corrélation structurelle et en intensité ((figure 4.5-(A)-(2) et figure 4.5-(A)-(3)) ont été

considéré pour étudier spécifiquement la précision de la correction pour les effets de spill-over dus au différents contrastes. Un autre jeu de données a été considéré (figure 4.5-(B)-(2) et figure 4.5-(B)-(3)) dans le but d'examiner la récupération des petits objets et la correction des effets de tissu fraction effet. Ces deux jeux de données ont été choisis pour vérifier que l'approche locale est aussi efficace que l'approche globale lorsque l'on considère une corrélation parfaite entre les deux modalités. Ensuite, une troisième combinaison de données a été utilisée sans corrélation globale entre les deux modalités (figure 4.5-(C)-(2) et figure 4.5-(C)-(3)). Cette combinaison spécifique d'images anatomiques et fonctionnelles a été choisie pour étudier les cas de non corrélation pour lesquels l'approche MMA 2D globale est supposée entraîner une précision qualitative et quantitative réduite.

Finalement, des tests ont été effectués pour évaluer l'impact du bruit et les erreurs possibles dues à une erreur de recalage ou une valeur non exacte de la FWHM. Dans ce contexte, différentes intensités de bruit ont été considérées au sein de l'image fonctionnelle figure 4.5-(A)-(2) (bruit Gaussien avec écart type de 1 à 50) afin d'évaluer la robustesse de la méthode au bruit dans le premier cas. Ensuite, la robustesse de la correction a été évaluée en fonction de la précision du recalage spatial entre les deux images. Différentes configuration ont été testées (mouvements de translation jusqu'à 2 voxels, mouvements de rotation jusqu'à 5° et mise à l'échelle non adéquate de H_{anat}). Pour le dernier test, nous avons généré différentes images L à partir de H_{ref} (figure 4.5-(C)-(1)) en convoluant par une FDP Gaussienne 3D de FWHM allant de 4 à 8mm et en ajoutant du bruit Gaussien (écart type de 10). Ces images L ont alors été corrigées des EVP en considérant une FWHM de 6mm afin d'évaluer la robustesse de la méthodologie à de possibles erreurs de valeur de FWHM. Pour l'évaluation quantitative de tous les tests considérés, l'intensité moyenne dans les différentes sphères a été calculée pour chaque image L (en utilisant des RDI définis sur H_{ref}) avant et après la correction et ont été ensuite comparées aux valeurs effectivement dans H_{ref} (figure 4.5-(1)).

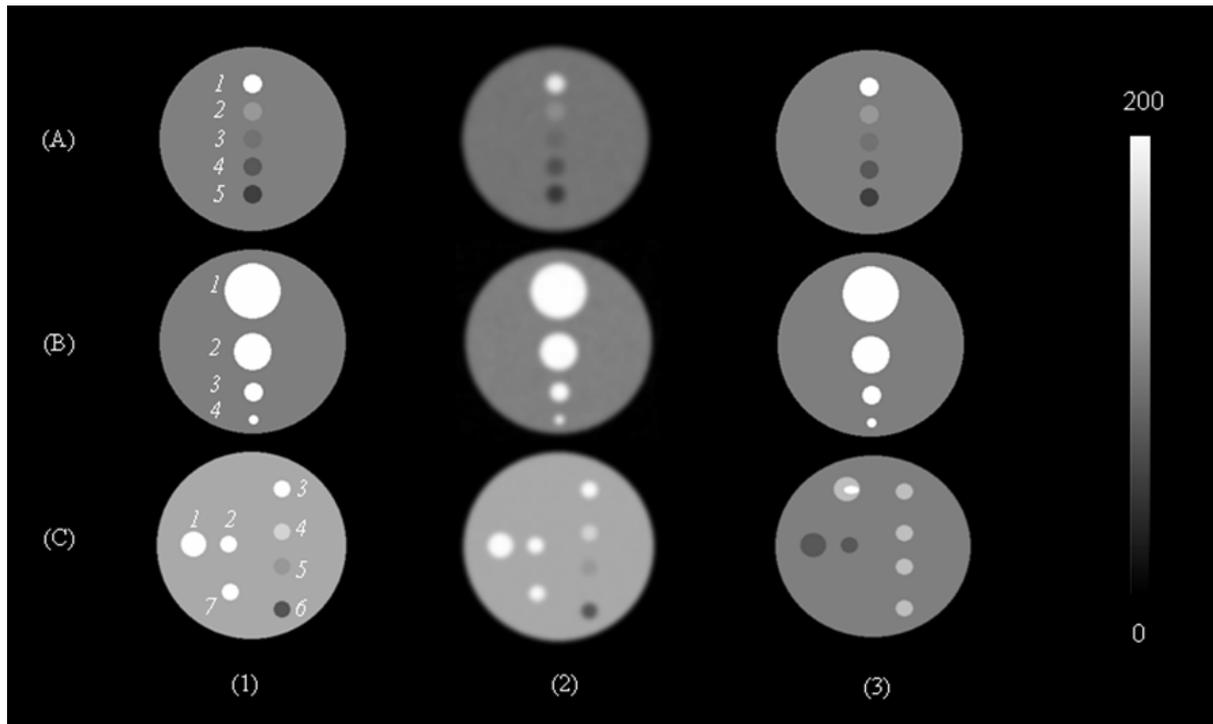


Figure 4. 5 : 3 jeux de données synthétiques : (A) un cas corrélé avec des sphères de taille constante et d'intensités décroissantes, (B) un cas corrélé avec des sphères d'intensité constante et de tailles décroissantes et (C) un cas non corrélé.

Pour chacun des 3 jeux de données synthétiques : (1) une image haute résolution H_{ref} utilisée pour générer l'image fonctionnelle basse résolution L (2), et (3) une image anatomique haute résolution H_{anat} utilisée pour la correction des EVP.

Images simulées

La première combinaison d'images (figure 4.6-(A)) correspond à une IRM pondérée T1 et une TEP ^{18}F -FDG générées à partir d'un fantôme cérébral segmenté basé sur des acquisitions IRM T1 (Zubal 1994).

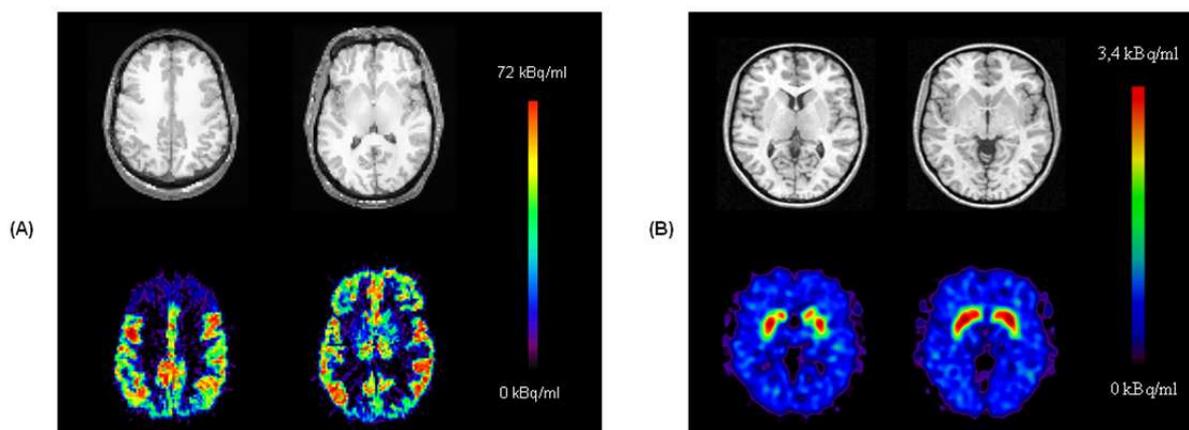


Figure 4. 6 : 2 jeux de données simulées en neurologie : (A) IRM pondérée T1 / TEP ^{18}F -FDG, (B) IRM pondérée T1 / TEP ^{18}F -Dopa.

Les images fonctionnelles ont été simulées comme décrit dans (Tsoumpas 2008). Des courbes d'activités temporelles (Time Activity Curves TACs) plasmatiques mesurées en clinique ont été

utilisées pour générer un jeu de TACs pour chaque région anatomique du fantôme cérébral selon 28 images dynamiques cliniques (1×30sec, 1×15sec, 1×5sec, 4×10sec, 4×30sec, 4×60sec, 4×120sec, 9×300sec).

Des paramètres pathologiques ont été introduits dans les lobes pariétaux et frontaux antérieur. Les images dynamiques ont alors été projetées (forward projection) et l'atténuation, le diffusé et la normalisation ont été ajoutés pour produire des sinogrammes dénués de bruit. Du bruit de Poisson a ensuite été ajouté pour simuler des acquisitions réelles avec un scanner TEP ECAT HR+ et les images ont finalement été reconstruites par FBP incluant une correction du diffusé, de l'atténuation et de la normalisation. La taille des images est de 128x128x64 avec des voxels de 2.35x2.35x2.42 mm³. L'image statique finale a finalement été obtenue en sommant les 6 dernières images.

Le second jeu d'images simulées (figure 4.6-(B)) consiste en une IRM T1 et une TEP 18F-Dopa obtenue à partir de la base de données de cerveaux simulés SORTEO (Reilhac 2005). SORTEO est une plateforme de simulation basée sur la méthode de Monte Carlo. Les simulateurs de type Monte Carlo sont généralement utilisés pour la simulation des données brutes puisqu'ils permettent de bien prendre en compte les phénomènes physiques ainsi que la fonction de transfert du tomographe. Le modèle de simulation SORTEO tient notamment compte des aspects tels que à titre d'exemple:

- Une description numérique du traceur et de sa distribution
- Une description précise du système de détection
- La nature poissonnienne de l'émission de positons
- Les interactions photoélectriques, de Compton ou de Rayleigh dans les tissus et dans le système de détection
- Une modélisation de la résolution en énergie et la résolution spatiale du détecteur (par l'utilisation de fonctions de lissage gaussiennes)

Le simulateur SORTEO a été entièrement validé pour la géométrie du scanner ECAT HR+ (CTI/Siemens Knoxville) (Reillac 2004).

Les images sont de dimension 181x217x181 (avec des voxels de taille 1x1x1 mm³). Les performances quantitatives et qualitatives ont été évaluées en utilisant des profils et une comparaison avec les niveaux d'activité vraie dans différentes RDI du cerveau.

4.2.2 Résultats obtenus

Images synthétiques

Les résultats associés à l'application des schémas de correction MMA 3D local et MMA 2D global pour les trois différents jeux de données synthétiques de la figure 4.5 sont illustrés en figure 4.7.

Les résultats quantitatifs correspondant aux images corrigées de la figure 4.7 sont illustrés en figure 4.8.

La figure 4.8-(A) contient les résultats des effets de spill-over par les 2 approches pour le cas corrélé avec des régions de taille constante et d'intensités variant (voir figure 4.5-(A)-(1) et les résultats en figure 4.7-(A)). Il affiche le pourcentage de récupération d'intensité dans les sphères, démontrant des niveaux de récupération similaires pour les deux modèles (variation de l'ordre de 2% pour toutes les intensités différentes considérées). Figure 4.8-(B) montre les différences quantitatives avant et après correction pour un jeu de données contenant des structures d'intensité constante et de tailles différentes (figure 4.5-(B)-(1) et les résultats sont illustrés figure 4.7-(B)). Les résultats concernant l'intensité récupérée dans les sphères démontrent que les deux approches se comportent de la même manière dans un tel cas. Pour les deux méthodologies, l'effet de fraction tissulaire est corrigé en effectuant une récupération d'intensité plus grande dans les petits objets où les EVP ont l'impact le plus important. Les figures 4.7-(C)-(1) et 4.7-(C)-(2) montrent les résultats pour un cas non corrélé pour lequel les sphères sont différentes dans les images anatomiques et fonctionnelles en terme de structure et d'intensité (figures 4.5-(C)-(2) et 4.5-(C)-(3)). Les résultats qualitatifs démontrent que la nouvelle approche n'incorpore pas de détails anatomiques non corrélés dans l'image fonctionnelle durant la correction, tandis que le MMA 2D globale crée des artefacts locaux au niveau des zones non corrélées. De plus, l'approche locale traite plus précisément les différences d'intensités du signal entre les images anatomiques et fonctionnelles. Une comparaison quantitative de la récupération d'intensité dans les sphères (numéros 1 à 6, figure 4.5-(C)-(1)) présentes à la fois dans les deux modalités est illustrée en figure 4.8-(C). Une récupération moyenne d'intensité de $48\% \pm 64\%$ et de $102\% \pm 2\%$ a été obtenue avec respectivement l'approche 2D globale et l'approche 3D locale. La large variation observée avec le 2D global est due aux différences d'intensité du signal entre les images anatomiques et fonctionnelles. Un tel cas souligne les limites de l'approche MMA 2D global et le fait que l'approche 3D locale surmonte avec succès le problème de la différence d'intensité. La quantification dans la sphère numéro 7 illustre le cas où aucune correction des EVP ne peut être effectuée sur l'image fonctionnelle due à l'absence de détails corrélés dans l'image anatomique. Cependant, il est important de noter que dans un tel cas, l'activité fonctionnelle reste inchangée.

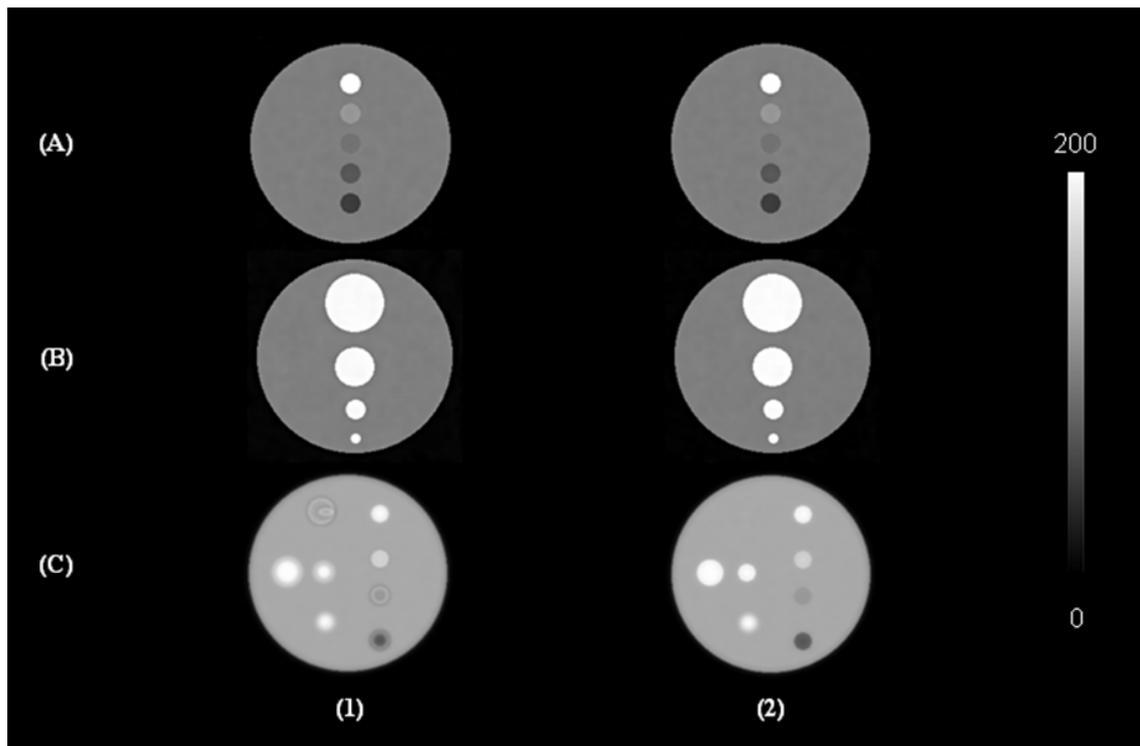


Figure 4. 7 : images synthétiques corrigées des EVP en utilisant les approches (1) 2D globale et (2) 3D locale. (A) Un cas corrélé avec des sphères de taille constante et d'intensités décroissantes, (B) un cas corrélé avec des sphères d'intensité constante et de tailles décroissantes, et (C) un cas non corrélé

Lorsque les méthodes MMA sont appliquées aux images bruitées, l'approche locale semble plus robuste aux variations du bruit dans l'image fonctionnelle d'origine. Le pourcentage moyen de récupération d'intensité, en considérant les 5 structures sphériques est de $99.5\% \pm 1.1\%$ et $97.8\% \pm 27.8\%$ pour respectivement les approches 3D locale et 2D globale, en considérant les différents niveaux de bruit (bruit gaussien avec écart type allant de 1 à 50) dans les images de la figure 4.5-(A)-(2).

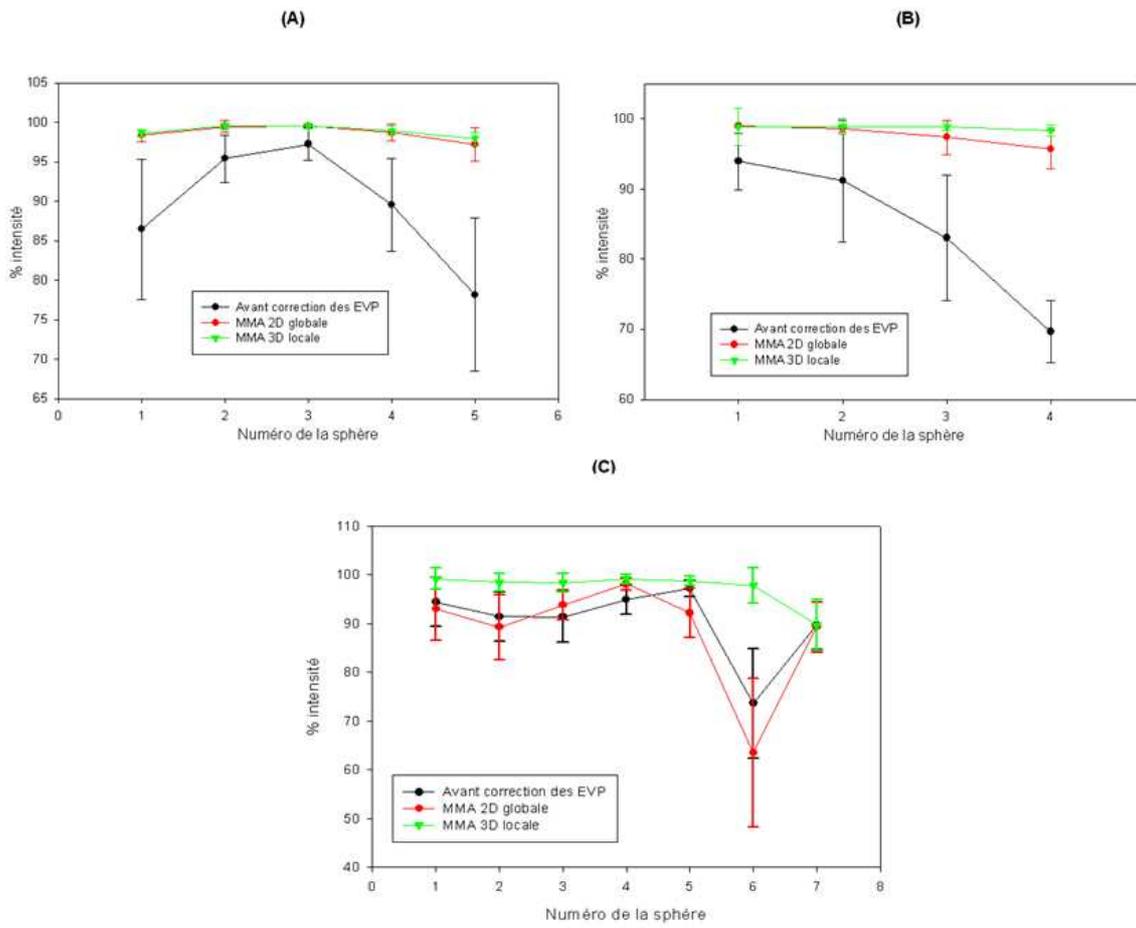


Figure 4. 8 : pourcentage de récupération d'intensité (moyenne \pm écart type) pour les 3 jeux de données synthétiques corrigés considérés en utilisant les approches 2D globale et 3D locale. (A) un cas corrélé avec des sphères de taille constante et d'intensités décroissantes, (B) un cas corrélé avec des sphères d'intensité constante et de tailles décroissantes, et (C) un cas non corrélé. Les sphères concernées sont numérotées sur la figure 4.5.

Les figures 4.9-(A) et 4.9-(B) illustrent les résultats obtenus en considérant respectivement une valeur de FWHM imprécise et un problème de recalage entre les images anatomique et fonctionnelle. Pour le premier cas, la nouvelle méthodologie amène à une erreur maximale de $9.4\% \pm 5.5\%$ pour une erreur de FWHM de 2mm. Si on considère à présent une différence de 1mm avec la valeur vraie de FWHM, l'erreur de quantification maximale dans les sphères décroît à $2.8\% \pm 3\%$. Lorsque l'on considère une erreur de recalage à présent, la figure 4.9-(B) affiche l'erreur de récupération d'intensité en pourcentage (moyenne \pm écart type) obtenue pour chaque sphère dans le jeu de configurations considérées. L'erreur maximum générée est de $1.8\% \pm 12.7\%$.

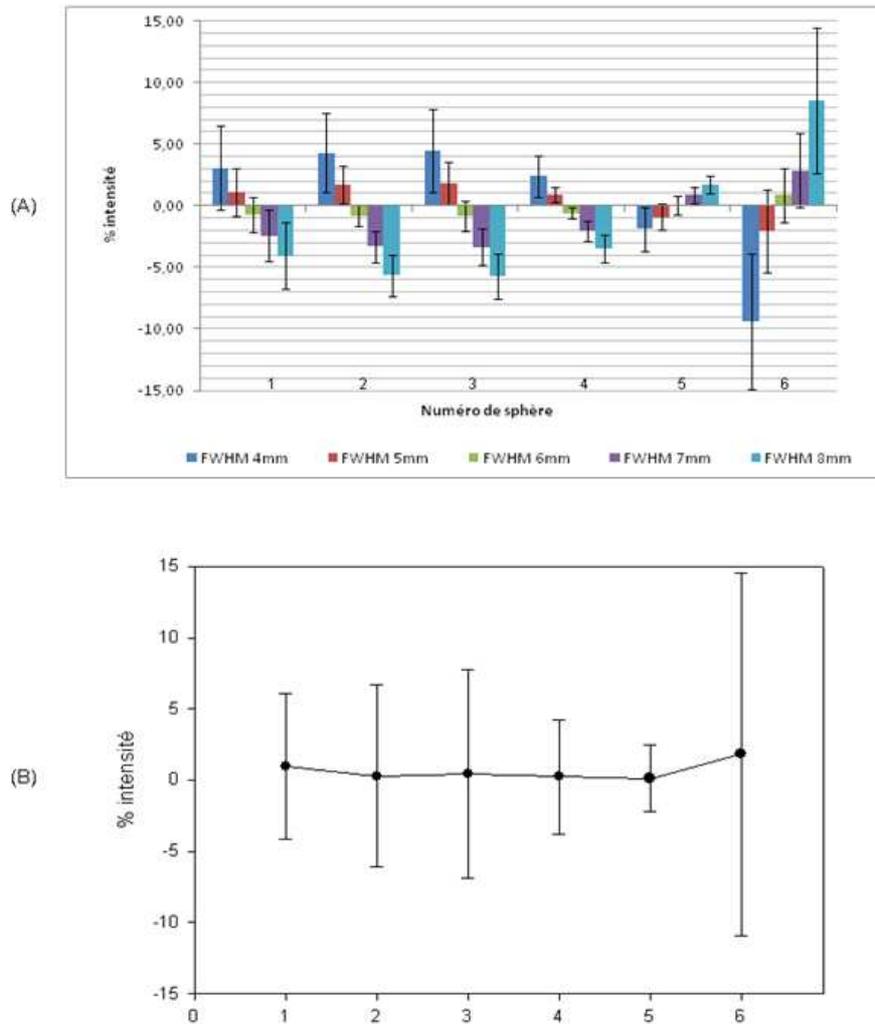


Figure 4. 9 : (A) évaluation de la robustesse des approches de correction des EVP considérées à une éventuelle erreur dans les valeurs de la FDP (valeurs de FWHM de 4 à 8 mm tandis que la valeur réelle est de 6 mm) : pourcentage d'erreur de recouvrement d'intensité (moyenne \pm écart type) pour les sphères 1 à 6 des jeux de données synthétiques (figure 4.5) en considérant différentes valeurs de FDP (en changeant les valeurs de FWHM). (B) évaluation de la robustesse des approches de correction d'EVP considérées à une éventuelle erreur de recalage entre les images anatomique et fonctionnelle (mouvement de translation jusqu'à 2 voxels, mouvements de rotation jusqu'à 5° et mise à l'échelle inadéquate de l'image anatomique figure 4.5-(C)-(1) : pourcentage d'erreur de recouvrement d'intensité (moyenne \pm écart type) obtenue pour chaque sphère pour différentes configurations.

Images simulées

Les figures 4.10-(A) montrent les résultats obtenus pour l'image TEP cérébrale 18F-FDG simulée. Comme on peut le voir sur ces images, tous les détails IRM sont incorporés dans l'image TEP corrigée par la méthode MMA 2D global (figure 4.10-(A)-(2)), entraînant des artefacts tels que l'incorporation du crane, tandis que l'image corrigée par l'analyse 3D locale (figure 4.10-(A)-(2)) est libre de tels artefacts. Une évaluation quantitative en utilisant un profil de la région frontale est présenté en figure 4.10-(B), montrant une récupération de contraste supérieure avec l'approche locale. A la fois la substance blanche et la substance grise sont mieux délimitées et les valeurs extrêmes aux bords du profil, provenant de l'incorporation d'artefacts à cause des os dans le cas de l'approche 2D globale,

sont supprimées avec l'approche locale. Ces points sont en accord avec l'aspect visuel des images corrigées en figure 4.10-(A). L'évaluation quantitative a été effectuée en utilisant une quantification par RDI et une comparaison avec les valeurs de l'image vérité terrain (figure 4.10-(C)) pour différentes régions du cerveau (figure 4.10-(C)-(4)). Dans certaines régions telles que l'amygdale, le cervelet ou le thalamus, l'approche globale corrige correctement les intensités. Cependant, dans d'autres régions telles que le frontal ou la région hippocampique par exemple, elle entraîne respectivement une sur ou sous estimation de la fixation. D'un autre côté, l'approche locale (figure 4.10-(C)-(3)) entraîne une correction locale d'EVP spécifique à chaque partie de l'image fonctionnelle de telle sorte que chaque fixation dans les RDI soit récupérée correctement.

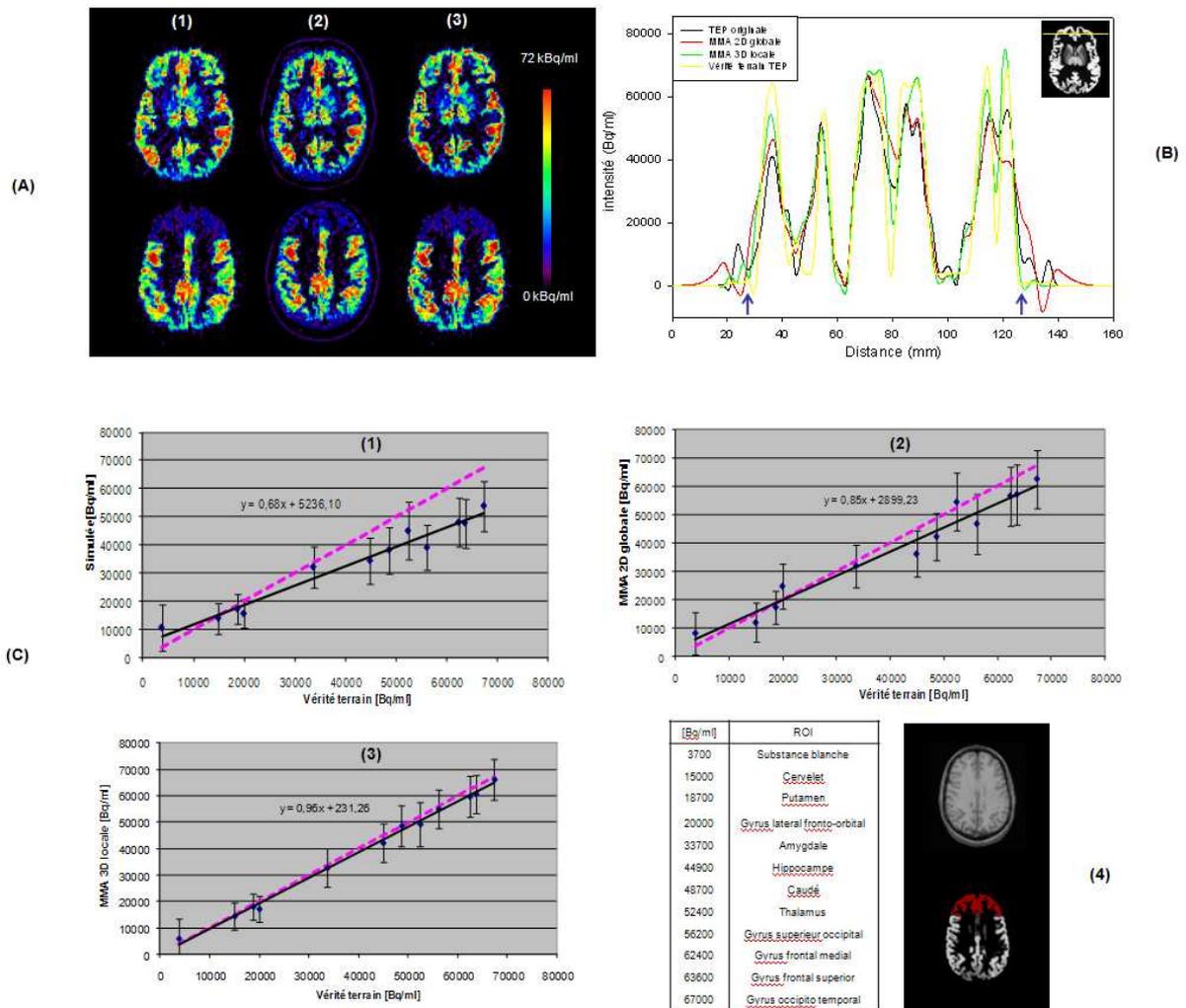


Figure 4. 10 : (A) images TEP (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale pour le jeu de données simulées TEP ^{18}F -FDG / IRM pondéré T1 (figure 4.6(A)). (B) Profils passant par le cortex frontal. (C) Comparaison de la quantification dans différentes RDI par rapport aux valeurs vraies (moyenne ± écart type): (1) image simulée, images corrigées des EVP par (2) MMA 2D global, (3) MMA 3D local. Les lignes magenta représentent les activités vraies et les lignes continues noires l'interpolation linéaire des valeurs mesurées. (4) IRM pondéré T1 avec l'image vérité terrain segmentée associée utilisée pour la quantification RDI (région frontale en rouge) et liste des différentes RDI et concentrations d'activité vraies associées.

Les seconds résultats concernent des images simulées de cerveaux (figure 4.11). La figure 4.11-(A) démontre visuellement l'amélioration entre les approches MMA globales et locales. L'approche MMA 2D globale (figure 4.11-(A)-(2)) introduit un certain nombre d'artefacts dans les régions corticales où les détails IRM non présents dans l'image TEP d'origine. D'un autre côté, l'approche MMA 3D locale (figure 4.11-(A)-(3)) entraîne une correction plus précise, spécifiquement au niveau du striatum pour lequel il n'y a pas de correction observée avec la méthode MMA standard. Ces résultats qualitatifs sont confirmés par l'évaluation quantitative par mesures dans des RDI et comparaison avec les valeurs d'activité vraie associée aux volumes anatomiques labélisés de l'image IRM T1 (figure 4.11-(B)-(4)). Ce jeu de données représente un cas typique pour lequel il n'y a pas de corrélation globale entre les images anatomiques et fonctionnelles.

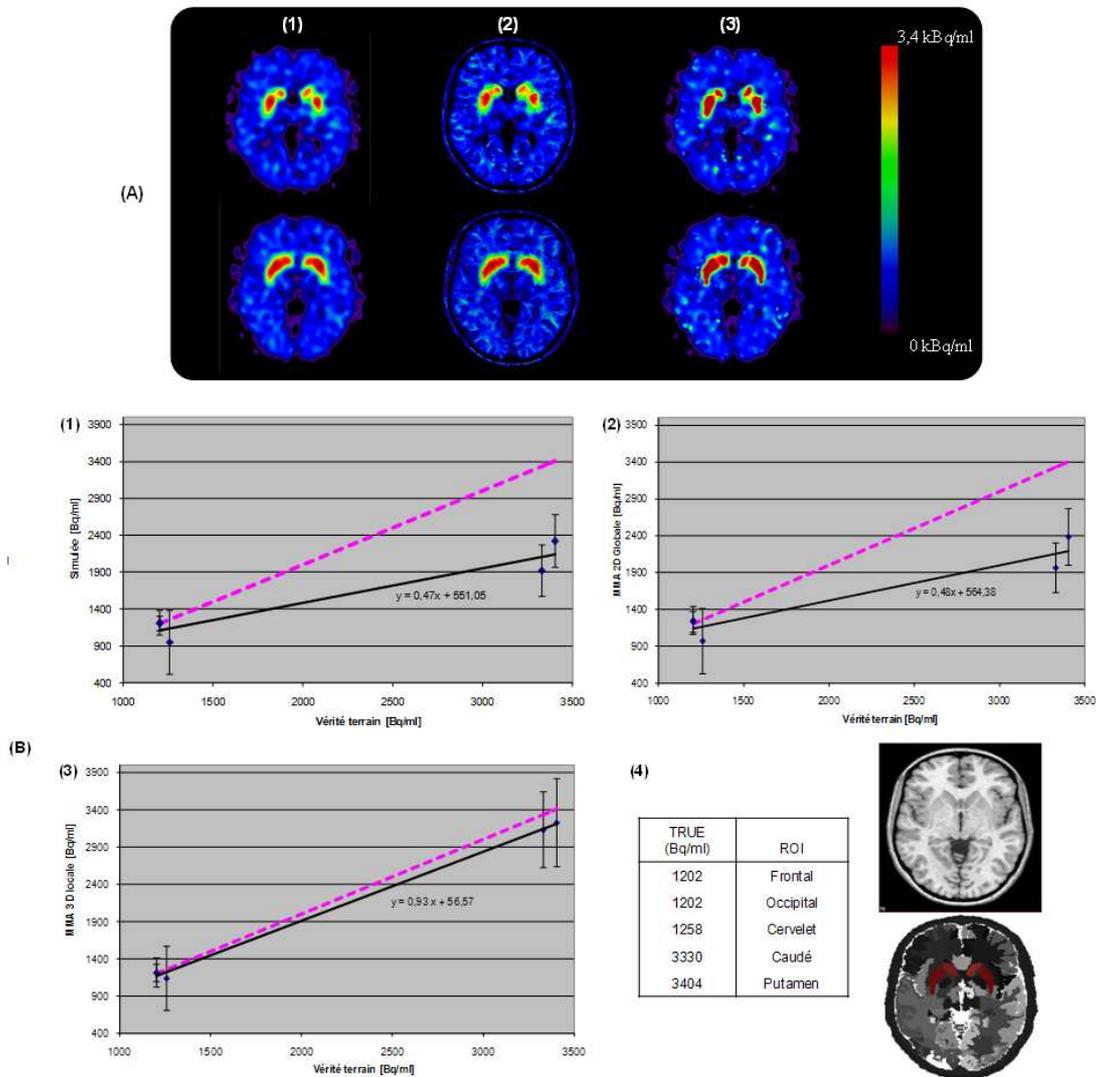


Figure 4. 11 : (A) images TEP (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale pour le jeu de données simulées TEP ^{18}F -Dopa / IRM pondéré T1 (figure 4.6(B)). (B) Comparaison de la quantification dans différentes RDI par rapport aux valeurs vraies (moyenne \pm écart type): (1) image simulée, images corrigées des EVP par (2) MMA 2D global, (3) MMA 3D local. Les lignes magenta représentent les activités vraies et les lignes continues noires l'interpolation

linéaire des valeurs mesurées. (4) IRM pondéré T1 avec l'image vérité terrain segmentée associée utilisée pour la quantification RDI (striatum en rouge) et liste des différentes RDI et concentrations d'activité vraies associées.

Les résultats présentés en figure 4.11-(B)-(2) et 4.11-(B)-(3) montrent que le MMA 2D global échoue dans la récupération d'intensité dans le striatum tandis que le MMA 3D local entraîne une correction plus précise dans les différentes régions. Par exemple, la récupération dans le putamen est de $94.8\% \pm 17.4\%$ pour l'approche 3D locale et de seulement $70.1\% \pm 11.3\%$ pour l'approche 2D globale. Il se passe la même chose pour le cervelet avec une récupération de la fixation de $90.4\% \pm 34.5\%$ par le 3D local et de $77.1\% \pm 35.2\%$ par le 2D global

4.3 Résultats cliniques

4.3.1 Jeu de données

L'algorithme a finalement été évalué sur des images cliniques. La première (figure 4.12-(A)) consiste en une image TEP FDG de cerveau (Philips GEMINI deux coupes TEP/TDM) et une image IRM T1 (GE 1.5T) améliorée par l'injection de gadolinium (agent de contraste). L'IRM contient un hyper signal dans le lobe occipital gauche et le cingulum postérieur dû à l'injection de gadolinium. L'image TEP est reconstruite en utilisant l'algorithme RAMLA 3D (2 itérations, paramètre de relaxation de 0.05 et FWHM 3D Gaussienne de 5 mm en post-filtrage) avec une correction d'atténuation basée sur le TDM. La dimension de l'image est $128 \times 128 \times 64$ avec des voxels de taille $1.41 \times 1.41 \times 2$ mm³. L'image IRM fait quant à elle $512 \times 512 \times 160$ (voxels de $0.47 \times 0.47 \times 1$ mm³). Les images TEP et IRM ont été recalées spatialement par maximisation de l'information mutuelle et en utilisant des transformations affines (MIPAV software, Center for Information Technology (CIT National Institutes of Health (NIH))). L'évaluation qualitative a été effectuée en utilisant des profils passant par les régions frontales et temporo occipitales. La précision quantitative a été évaluée par une quantification de la matière blanche et grise (activité moyenne et variance) avant et après correction des EVP en utilisant une segmentation automatique de l'image IRM par une approche de morphométrie basée sur le voxel utilisable via le logiciel SPM (Ashburner 2000).

Le second jeu de données est un corps entier 18F-FDG-TEP/TDM (figure 4.12-(B)) d'un patient atteint de cancer du poumon (GE Discovery STE 4 coupes TEP/TDM), acquis 55 minutes après injection de 355 MBq (CT: 80mA, 140kVp, PET: 3mins per axial field of view). Les images TEP ont été reconstruites en utilisant l'algorithme OSEM (2 itérations, 28 subsets) avec une correction d'atténuation basée sur l'imagerie TDM et des voxels de $4.68 \times 4.68 \times 3.27$ mm³ et une taille d'image de $128 \times 128 \times 47$. Une segmentation manuelle des régions sphériques centrées sur une lésion ($RDI_{\text{lésion}}$) et dans les poumons (RDI_{poumons}) a été utilisée pour l'évaluation quantitative. Une RDI supplémentaire dans la région spinale (RDI_{os}) a été utilisée afin d'évaluer la capacité de l'algorithme de correction

d'EVP à rejeter les structures non corrélées telles que les os dans l'imagerie TDM qui ne sont pas présents dans les images TEP FDG.

Finalement, un test a été effectué sur le jeu de données précédentes afin de mesurer la précision du recouvrement de la résolution dans un cas clinique. Comme il est difficile d'évaluer un cas clinique dans la mesure où nous ne disposons pas de vérité terrain, nous générons le résidu L_{q+p+1} à partir de l'image TEP d'origine L_{q+p} , correspondant à la première échelle de la décomposition en ondelettes et nous appliquons la correction des EVP par MMA 3D locale sur cette image dégradée de façon à récupérer l'image initiale, connue, L_{q+p} . Il est ainsi possible de comparer qualitativement et quantitativement les résolutions entre l'image initiale et celle récupérée afin d'obtenir une validation d'un point de vue clinique.

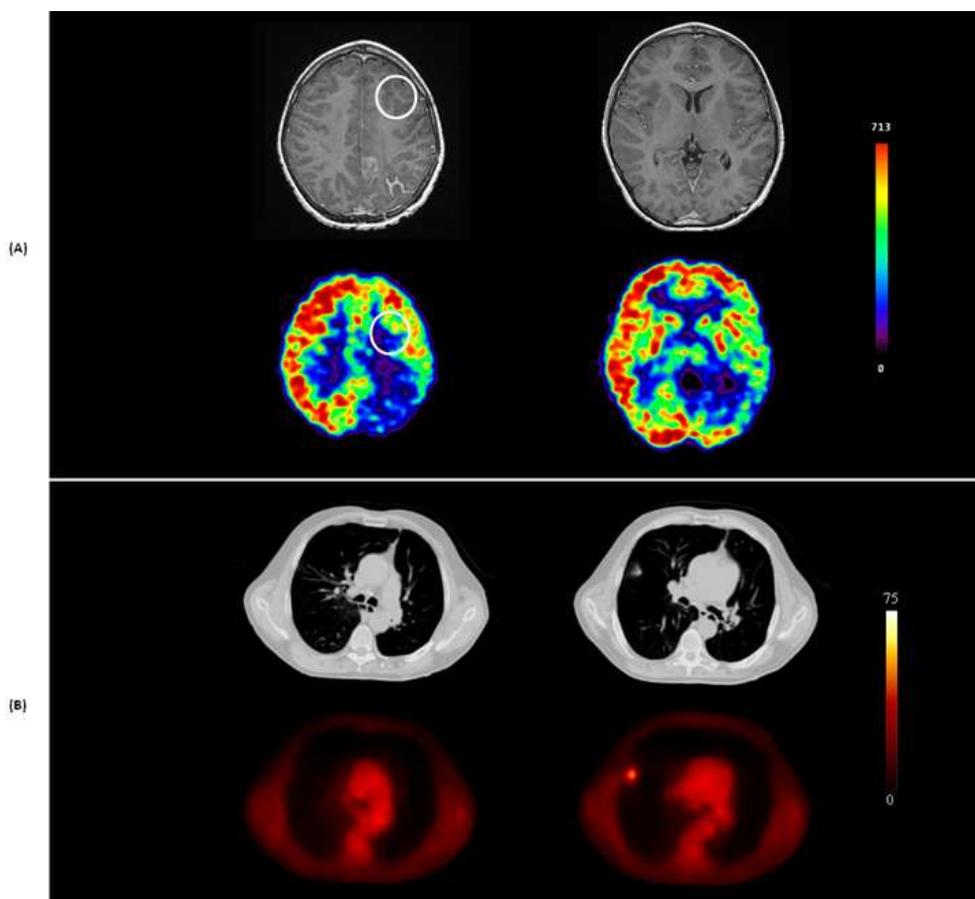


Figure 4. 12 : 2 jeux de données cliniques : (A) images cérébrales TEP ^{18}F -FDG / IRM pondérée T1 avec injection de produit de contraste (gadolinium) et (B) images corps entier TEP ^{18}F -FDG / TDM.

4.3.2 Résultats obtenus

Dans le premier jeu de données cliniques (figure 4.12-(A)) malgré la bonne corrélation entre les images TEP FDG et IRM T1 en considérant les matières grises et blanches, des structures non corrélées existent, telles que la peau et l'augmentation du signal par le gadolinium dans l'image IRM. Ces structures caractéristiques de l'IRM qui ne correspondent pas à une fixation FDG, sont introduites

dans l'image corrigée par le processus 2D global, tandis que l'approche 3D locale supprime ces détails non corrélés, amenant à une correction d'EVP plus fiable comme le montre la figure 4.13-(A). De plus, la nouvelle approche améliore la récupération de contraste comme le montre les profils figure 4.13-(B). De plus, en utilisant le logiciel SPM pour la segmentation de la substance blanche et grise à partir de l'image IRM, nous obtenons des résultats quantitatifs pour la comparaison des deux méthodologies. Le MMA 2D global entraîne un écart type plus grand dû à l'incorporation de détails additionnels non corrélés, avec une variation de l'intensité moyenne (comparée à l'image TEP initiale) dans la matière blanche et grise de $-0.8\% \pm 28.6\%$ et $3\% \pm 19.7\%$ respectivement. En comparaison, des variations plus grandes d'intensité moyenne et plus faible d'écart type sont obtenues avec la nouvelle approche : $3.5\% \pm 11\%$ dans la matière blanche et $10.2\% \pm 9.8\%$ dans la matière grise.

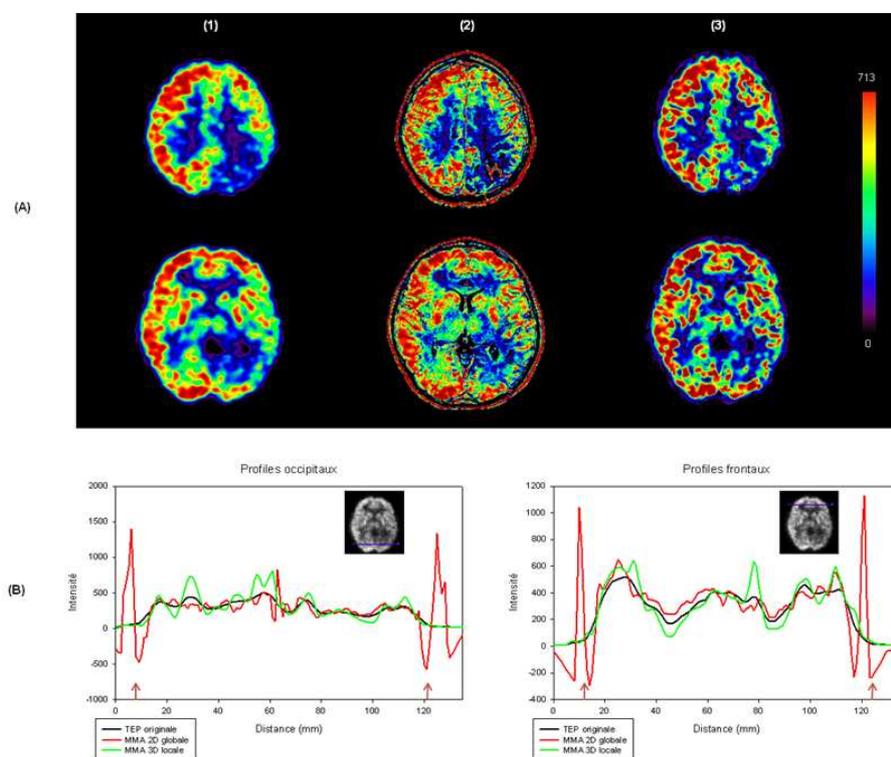


Figure 4. 13 : (A) images cliniques de cerveau (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale. (B) profils résultats passant par les régions frontale et occipitale pour respectivement l'image d'origine et les images corrigées par les deux approches.

Pour l'image TEP/TDM 18F-FDG corps entier d'un patient atteint d'un cancer des poumons a finalement été considéré pour évaluer le potentiel de la nouvelle approche pour les applications oncologiques. La figure 4.14 contient les résultats de correction en utilisant les deux approches démontrant l'incorporation de certains artefacts locaux (tels que la colonne vertébrale) avec l'approche globale (figure 4.14-(2)) tandis que le nouveau modèle évite ce genre de problème (figure 4.14-(3)). D'un point de vue quantitatif, la variation de fixation de $22\% \pm 33.4\%$ dans cette région a été obtenue avec l'approche 2D globale tandis que l'approche 3D locale entraîne une variation de fixation de $2.6\% \pm 12\%$.

Le tableau 4.1 contient les résultats de l'analyse quantitative en utilisant des RDI placées dans la tumeur et dans les poumons montrant une augmentation du ratio lésion sur poumons de 32.4% avec l'approche globale et de 52.6% avec la nouvelle méthodologie. De plus, une variation de la concentration d'activité dans les poumons de 28.3% a été mesurée, tandis que le nouveau modèle mène à une variation plus faible de seulement 2.7% due au fait qu'il ignore les structures anatomiques dans les poumons sans fixation de FDG correspondant en TEP.

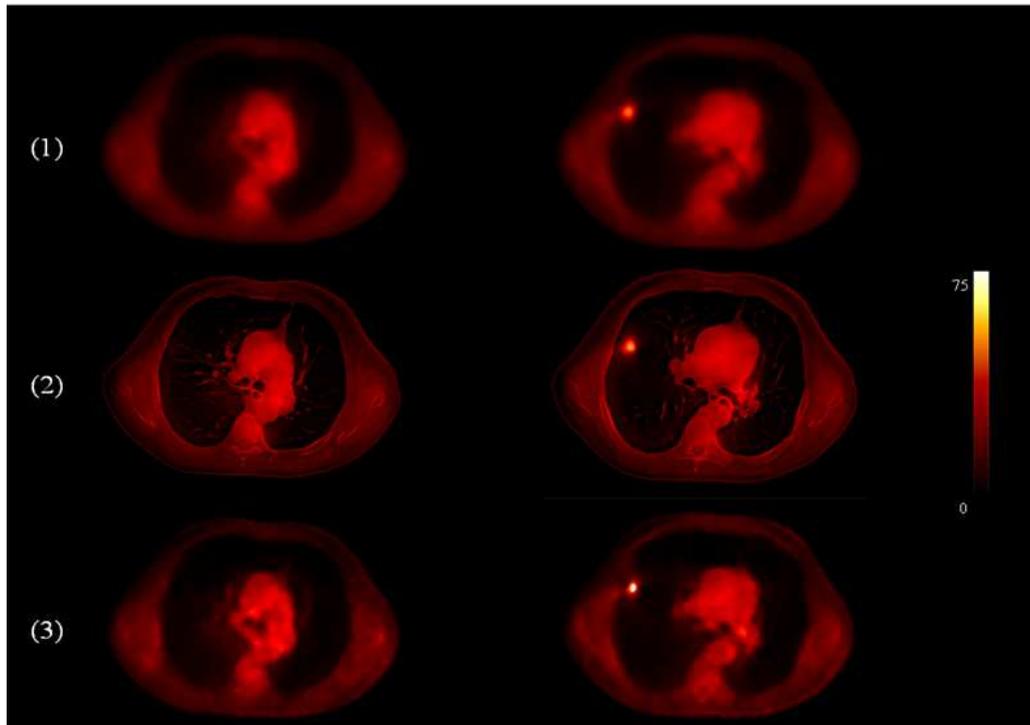


Figure 4. 14 : (A) images cliniques corps entier (1) d'origine et corrigées des EVP par MMA (2) 2D globale et (3) 3D locale.

Activité (kBq/ml)	RDI poumons	RDI lésion	RDI os
TEP originale	7.3 ± 0.5	44.4 ± 6.8	26.0 ± 2.3
MMA 2D globale	6.4 ± 1.3	51.4 ± 8.1	33.4 ± 8.7
MMA 3D locale	6.9 ± 0.6	64.1 ± 9.5	26.7 ± 3.1

Tableau 4. 1 : quantification dans différentes RDI (moyenne \pm écart type en kBq/ml) pour l'image clinique corps entier (image d'origine et images corrigées par les approches 2D globale et 3D locale).

Finalement, le jeu de données corps entier précédent a été traité une fois de plus de manière différente afin de contourner le fait que nous ne connaissons pas la vérité terrain (image TEP corrigée des EVP). La figure 4.15 contient les résultats de correction en utilisant l'approche MMA 3D locale sur le résidu (première échelle de la décomposition en ondelettes) de l'image TEP initiale pour voir si nous pouvons récupérer l'image TEP originale avec la même résolution spatiale en utilisant l'information anatomique. Nous ne traitons que le premier niveau dû au fait que nous commençons cette analyse avec une image TEP qui est de faible résolution. Au lieu des 5mm environ pour la FWHM de la TEP à

la résolution L_{q+p} nous devons considérer une image L_{q+p+1} de FWHM d'environ le double et l'échelle suivante l'image L_{q+p+2} aura une résolution 4 fois plus faible (FWHM d'environ 20 mm) et presque tous les détails de cette image auront disparu. La figure 4.15-(A)-(3) illustre le résultat obtenu après correction du résidu L_{q+p+1} (figure 4.15-(A)-(2)) corrigé des EVP par l'approche 3D locale. Il peut être visuellement comparé avec l'image TEP initiale (figure 4.15-(A)-(1)). Comme la correction utilise l'information anatomique pour récupérer la résolution, nous pouvons noter quelques différences (dans la zone de la lésion par exemple, ou concernant le niveau de bruit) dues au fait qu'à ce niveau de résolution l'image anatomique contient plus d'information (la forme de la lésion par exemple) et que nous avons perdu les détails de la partie de plus haute résolution en TEP avec une grande part de bruit (détails w_{q+p+1}) en procédant directement au premier niveau d'échelle.

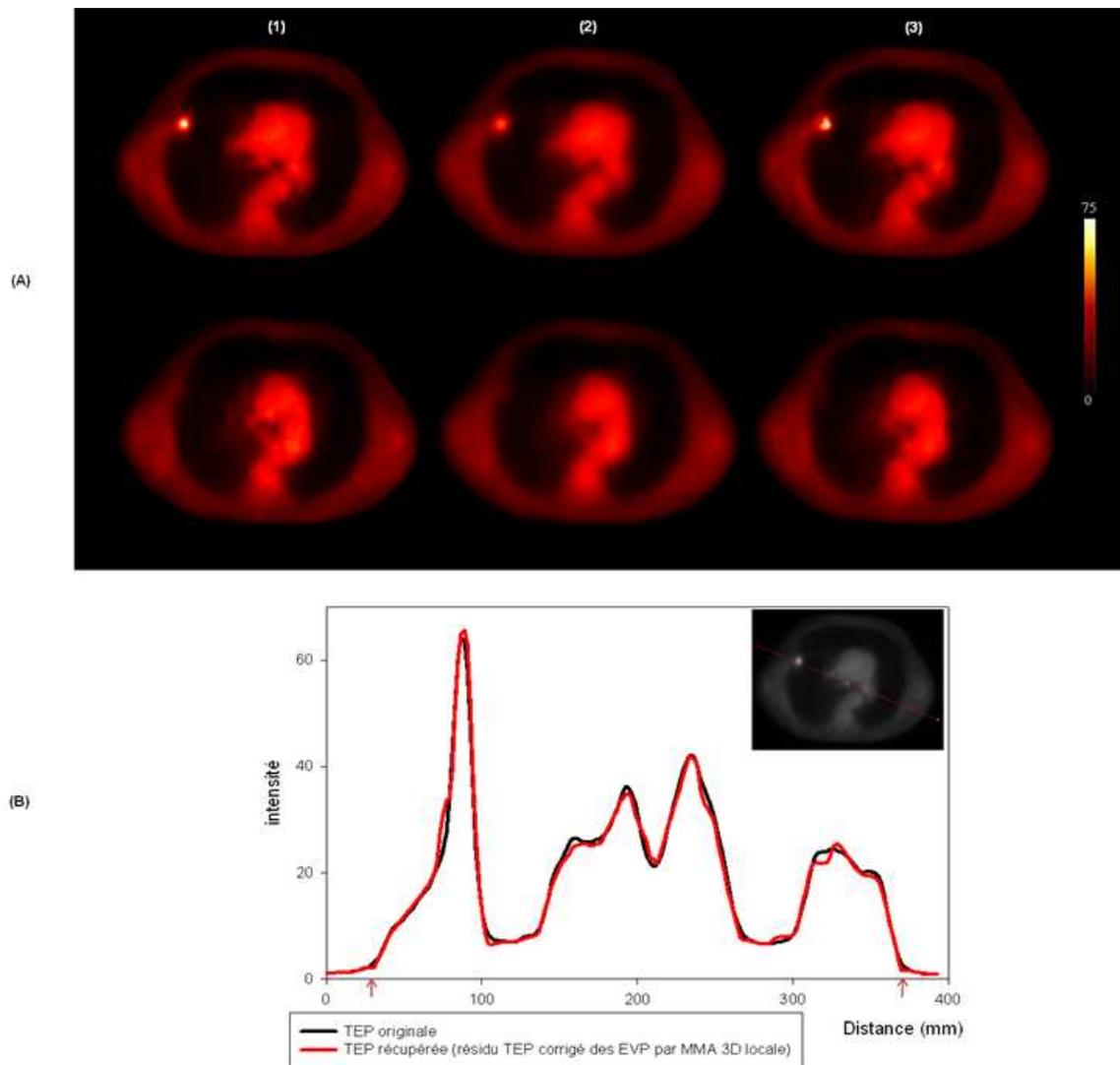


Figure 4. 15 : évaluation de la récupération de l'image initiale TEP (du jeu de données corps entier (figure 4.12(B)) en utilisant l'approche MMA 3D locale sur le résidu premier échelle de la décomposition en ondelette. (A) (1) L'image TEP d'origine, (2) le résidu à la première échelle de la décomposition en ondelettes et (3) le résidu corrigé des EVP. (B) Profils transverse pour respectivement l'image corps entier d'origine et le résidu corrigé des EVP.

La figure 4.15-(B) représente une comparaison quantitative par des profils et l'on peut voir que celui correspondant à l'image récupérée est très proche du profil de vérité terrain (image TEP initiale). Une quantification par RDI (moyenne \pm écart type) indique une variation d'activité (entre l'image d'origine et celle récupérée) de respectivement $0.9\% \pm 1.7\%$ dans les poumons, $0.3\% \pm 12.1\%$ dans la lésion et $1.1\% \pm 9.2\%$ dans la région de la colonne vertébrale.

4.4 Résumé concernant l'approche MMA 3D locale

Comme nous avons pu le constater dans ce chapitre, l'approche multi-résolution multi-modalité 3D locale basée sur l'imagerie anatomique (TDM ou IRM) permet de compenser des EVP en ne nécessitant que la connaissance de la FDP. L'approche proposée a été validée pour des données synthétiques, simulées mais également cliniques. Les artefacts et biais quantitatifs générés par l'approche 2D globale initiale ne sont plus présents avec la méthode proposée. Les images de tomographie d'émission générées présentent une résolution supérieure dans les zones corrélées avec un aspect quantitatif également corrigé.

Chapitre 5

Evaluation des approches de régularisation pour la déconvolution itérative

Nous présentons à présent les résultats relatifs à l'approche de déconvolution et plus précisément à l'étape de régularisation jouant un rôle majeur dans ce type de méthodologie. Nous présentons tout d'abord les jeux de données utilisés ainsi que le protocole d'évaluation avant de poursuivre avec les résultats obtenus pour l'algorithme de débruitage couplant ondelettes et curvelets présenté au paragraphe 3.3.3.

5.1 Jeux de données et protocole d'évaluation

La nouvelle approche de débruitage a été testée et comparée avec l'approche de débruitage par ondelettes seules et par filtrage. Dans cette étude, cette dernière a été implémentée comme la convolution de l'image par un filtre Gaussien isotropique de FWHM égale à 1.5 fois la résolution spatiale des images. Les tests ont été effectués sur une série d'images simulées et cliniques dans les domaines de la neurologie et de l'oncologie.

5.1.1 Images simulées

Les performances de l'algorithme de débruitage ont tout d'abord été évaluées en utilisant une simulation précise d'un fantôme (cylindre) rempli de FDG. Les images consistaient en une version numérique simplifiée du fantôme IEC (Jordan 1990) (cylindre de diamètre 20 cm, et de longueur 20 cm) contenant 6 sphères avec différents diamètres (respectivement 10, 13, 17, 22, 28 et 37mm). Différentes versions numériques ont été générées: un jeu de 64 coupes contiguës de 64x64 pixels de 4x4 mm et un jeu de 128 coupes de 128x128 pixels de 2x2 mm. Des acquisitions avec le scanner TEP Allegro Philips ont été simulées par Monte Carlo en utilisant une modèle du scanner valide sur GATE (Lamare 2006).

Un total de respectivement 20, 40 et 60 millions de coïncidences ont été simulées en considérant un ratio de concentration d'activité de 4 pour 1 et de 8 pour 1 respectivement. Les images ont été reconstruites en utilisant l'algorithme OPLEM (Reader 2002) (avec 7 itérations et 1 subset) et corrigées en utilisant les cartes de correction d'atténuation données par GATE.

Deux différentes configurations sont illustrées en figure 5.1 : 2mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et 4mm, 20 millions de coïncidences, ratio 4:1.

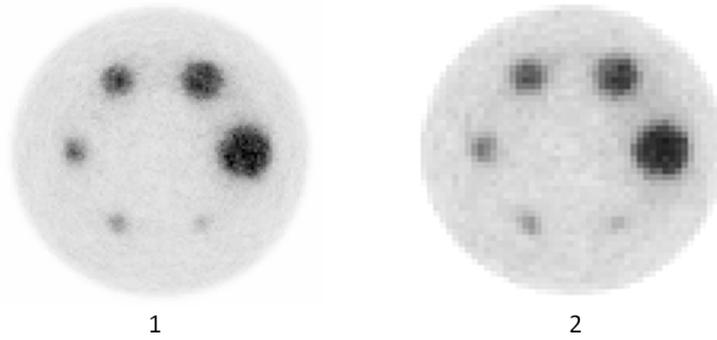


Figure 5. 1 : deux configurations d'images fantôme simulées : (1) 2mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et (2) 4mm, 20 millions de coïncidences, ratio 4:1

Le second jeu de données simulées consiste en une série d'images TEP [18F]Dopa produites par le simulateur SORTEO (Reilhac 2005). Les images font 181x217x181 voxels de dimension 1x1x1 mm³ et correspondant à un mode d'acquisition 3D dynamique d'un modèle de cerveau de patient. Le protocole consiste en 27 images de 600 secondes chacune. Les données d'émission sont normalisées, calibrés et corrigées du diffusé, de l'aléatoire, de l'atténuation, du temps mort, ainsi que de la décroissance d'activité du radioélément. Les données sont finalement reconstruites en utilisant l'algorithme de rétroprojection filtrée 3D avec un filtre de Hanning et une fréquence de coupure de 0.3 mm⁻¹. Les performances qualitatives et quantitatives peuvent être évaluées en utilisant la comparaison avec l'activité vraie dans différentes RDI du cerveau. Plusieurs coupes d'une des 27 images sont illustrées en figure 5.2 (volume numéro 27).

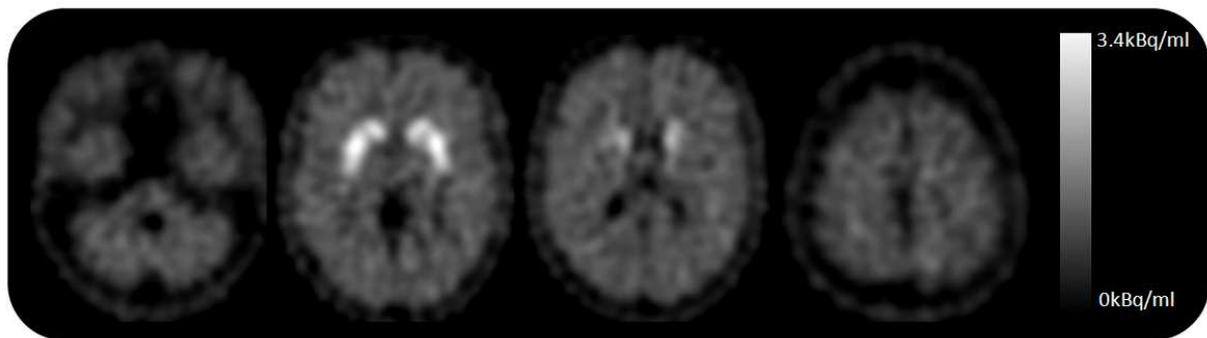


Figure 5. 2 : 4 coupes du volume cérébral 27 des données dynamiques TEP [18F]Dopa simulées par SORTEO

Le jeu de données suivant consiste en une simulation corps entier TEP [18F]FDG (illustration figure 5.3) effectuée en utilisant la plateforme SORTEO et incorporant une variabilité spécifique à chaque patient (vérité terrain basée sur des données TEP/TDM cliniques de patients en oncologie) (Le Maitre 2009). Les tests ont été effectués sur une série de 7 jeux de données différents (incluant des volumes avec différentes qualités statistiques) avec insertion de lésions parfaitement contrôlée et de fixation calibrée. Le jeu de données s'appuie sur un modèle complexe de patient au [18F]FDG basé sur le fantôme NCAT, ce dernier étant adapté aux acquisitions TDM de chaque patient tandis les acquisitions TEP correspondantes ont été utilisées pour dériver la distribution d'activité de chaque

organe d'intérêt. Des formes de tumeurs réalistes avec des distributions d'activité homogènes ou hétérogènes ont été modélisées en se basant sur la segmentation des volumes TEP tumoraux et ensuite incorporés dans les modèles spécifiques à chaque patient. Finalement, la respiration de mouvement a aussi été modélisée et incluse dans le processus. Les données brutes ont été corrigées pour tous les effets comme en routine clinique (normalisation, temps mort, décroissance radioactive, diffusé, et aléatoire en utilisant une approche de fenêtre de coïncidence décalée). Les données d'émission ont été corrigées de l'atténuation en utilisant une approche alternative similaire à l'utilisation des images TDM. Les cartes d'atténuation NCAT spécifiques au patient ont été filtrées afin de correspondre à la résolution des images TEP et ensuite projetées (forward projected) afin de dériver les facteurs de correction utilisés pour la correction d'atténuation. Les images ont été reconstruites avec l'algorithme AW-OSEM 3D (Reillac 2005). Le nombre de subsets et d'itérations utilisé en clinique a été utilisé pour la reconstruction des images simulées. Finalement, les images ont été post-traitées par l'utilisation d'un filtre Gaussien isotropique de 8mm. Les images reconstruites font 128x128x323 (voxels de 5x5x2.425 mm³). Différents niveaux de bruit ont été considérés en utilisant différents temps d'acquisition. Les images acquises de durée entre 7 à 14 minutes entraînant par exemple des diminutions d'écart type de 24 et 23% pour respectivement le foie et les poumons tandis que les concentrations d'activité moyenne restent inchangées ($\pm 1\%$).

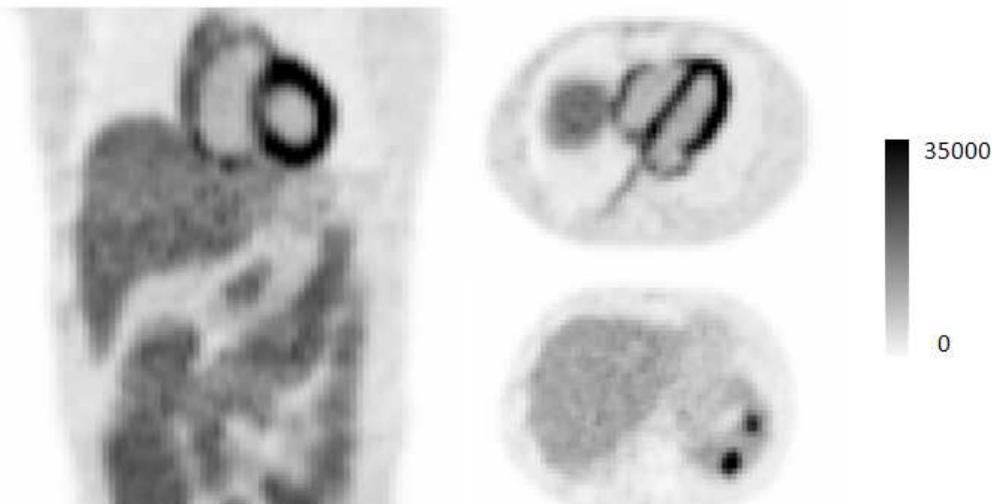


Figure 5. 3 : coupes d'une image simulée corps entier par SORTEO

5.1.2 Images cliniques

Le nouvel algorithme a aussi été testé sur 13 images cliniques FDG corps entier de patients sous suivi oncologique (illustration figure 5.4 pour un patient). Les images ont été acquises avec le scanner Philips GEMINI GXL TEP/TDM (7 patients) avec en moyenne un début d'acquisition à 54 min post-injection de 380 MBq avec 3 minutes par position de lit. D'autres images ont également été acquises par le scanner GE Discovery LS (GE Healthcare, UK) (6 patients) après l'injection en moyenne de 366 MBq et une acquisition de 5 minutes par position de lit. Les lésions ont été localisées dans les

poumons et/ou dans l'abdomen. Les images des patients acquises avec les systèmes Philips et GE ont été reconstruites en utilisant des paramètres optimisés pour les algorithmes RAMLA 3D (Visvikis 2004(b)) et OSEM (2 itérations, 28 subsets, 4.3x4.3x4.25mm³ voxels) respectivement. Les cartes TDM ont été utilisées pour la correction d'atténuation.

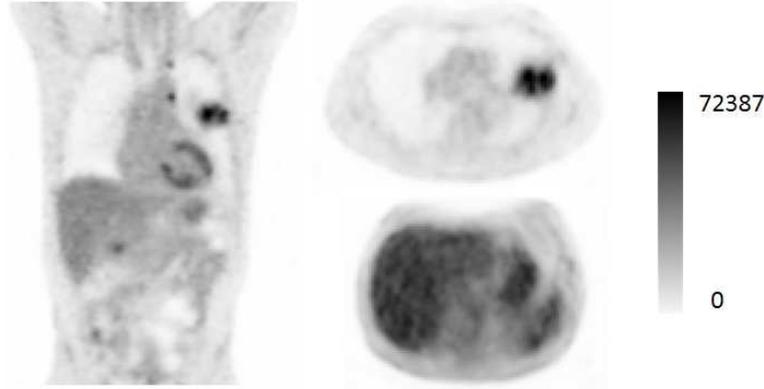


Figure 5.4 : coupes d'une image corps entier clinique [18F]FDG

Les images ont été analysées quantitativement en calculant avant et après l'étape de débruitage l'intensité au sein de RDI manuelles dans des structures bien identifiées ou dans des régions larges homogènes (telles que les poumons (RDI de 0.8dm³ en moyenne) ou le foie (RDI de 0.9dm³ en moyenne) pour les images de corps entier). Pour les RDI larges, le bruit est défini comme l'écart type (SD de l'anglais « standard deviation ») de la mesure d'intensité des voxels. Pour les petites structures/lésions identifiées, on considère le SNR (Webb 2003) dans des RDI les entourant via la formule suivante :

$$SNR = 20 \log_{10} \frac{\text{moyenne}}{SD} dB \quad (5.1)$$

De plus, pour évaluer l'effet de perte de résolution, nous avons utilisé des profils passant par divers régions. Nous avons aussi calculé le contraste moyen le long de profils d'intensité passant par le bord de tissus dans le but d'évaluer la quantité de lissage introduit dans les images débruitées. Pour chaque profil obtenu, le contraste a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$\text{Contraste} = 100 \frac{|x_j - x_i|}{x_j + x_i} \quad (5.2)$$

où x_i et x_j sont les valeurs de deux pixels adjacents le long de la pente du profil. Le contraste local a été calculé pour chaque pixel de la pente et le contraste moyen comme la moyenne de ces valeurs. Toutes ces mesures ont été calculées pour les données simulées et cliniques.

La méthodologie combinée proposée dans les paragraphes précédents a été implémentée en programmation C++ sur un PC Pentium 4, monocore, 2 Go de mémoire. En termes de temps de calcul, la technique requiert moins de 5 minutes pour débruiter une image de tomographie d'émission de 128x128x128. L'implémentation de la transformée de curvelet discrète 3D est basée sur la librairie C++ curvelab (Ying 2005(b)).

5.2 Résultats pour le débruitage par Ondelettes/Curvelet

5.2.1 Images simulées

Les résultats concernant la simulation du fantôme IEC (figure 5.1) sont illustrées en figure 5.5 pour les cas 2 mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et 4 mm, 40 millions de coïncidences, ratio 4 :1 et ce avant et après débruitage par les 3 approches décrites précédemment (Gaussienne, ondelettes et ondelettes/curvelet combinées). Comme on peut le voir sur la figure, l'application de l'algorithme combiné n'entraîne pas de perte de résolution visible contrairement aux approches en ondelettes seules et gaussienne.

Des profils aux bords des sphères (illustrés en figure 5.6 pour les 2 configurations) nous permettent d'estimer la perte locale de contraste induite par les processus de débruitage. De façon générale, le seul profil montrant une perte significative d'intensité et des contours flous est celui correspondant au filtrage gaussien. Les deux autres approches donnent des profils correspondant approximativement à celui de l'image d'origine où le débruitage en ondelette entraîne une perte de résolution.

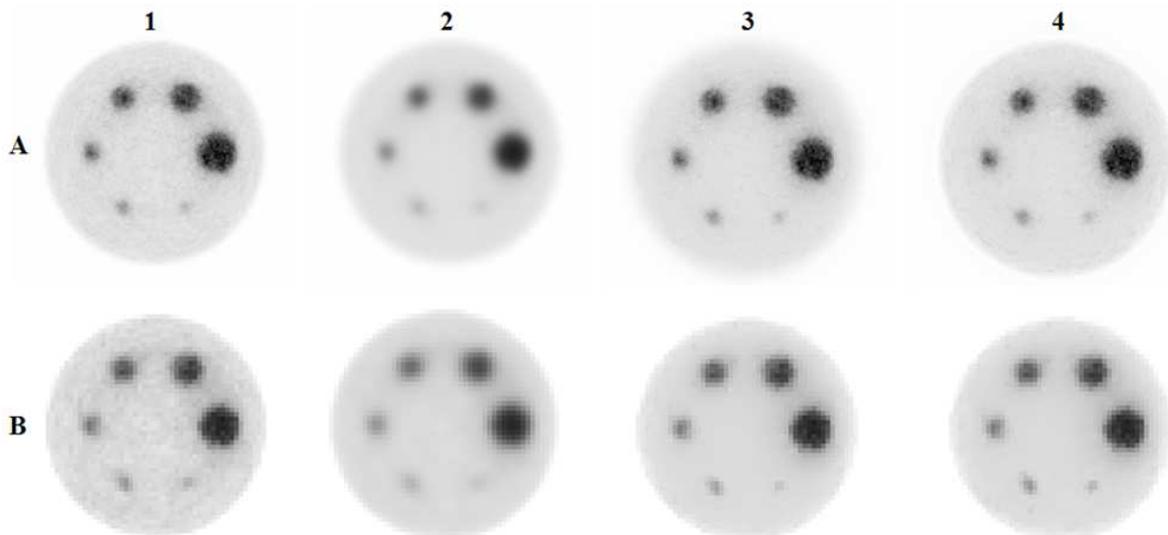


Figure 5.5 : images d'origine (1) et résultat de débruitage par (2) filtrage gaussien, (3) ondelettes et (4) algorithme ondelettes/curvelet proposé pour les deux configurations différentes d'images fantômes simulées de la figure 5.1 : (A) 2mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et (B) 4mm, 20 millions de coïncidences, ratio 4:1

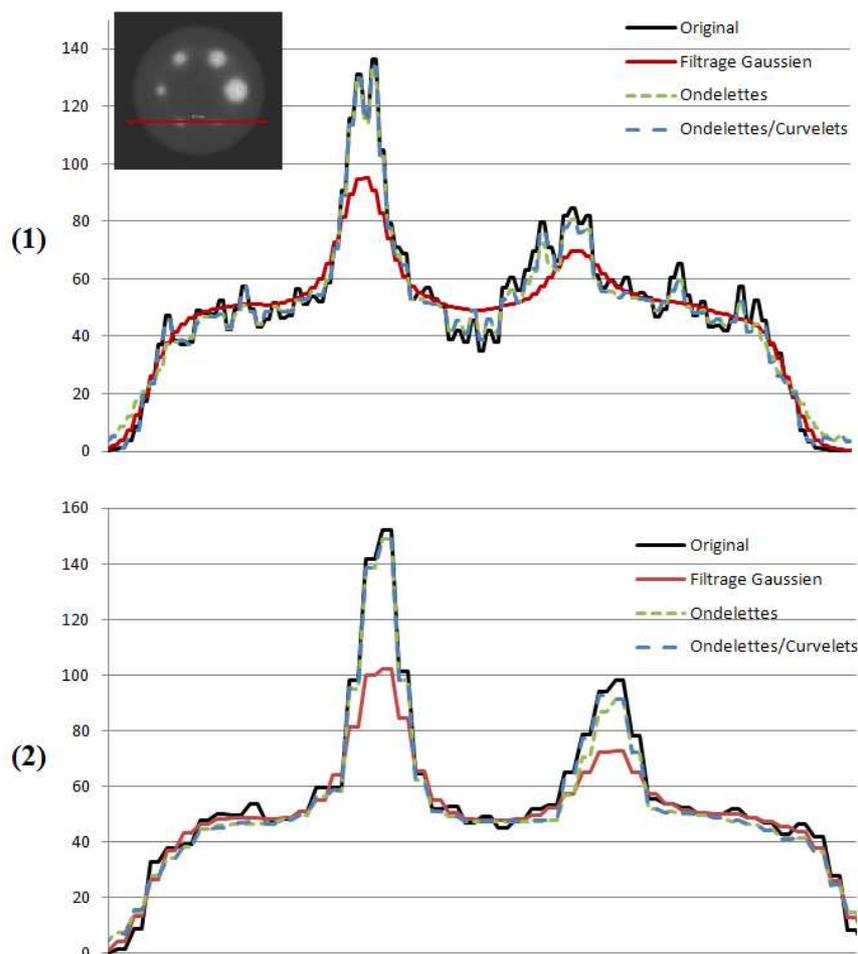


Figure 5. 6 : profils sur les images simulées d'origine, filtrées par gaussienne et débruitées par ondelettes et ondelettes/curvelets couplées pour les configurations de la figure 5.1 : (1) 2mm, 60 millions de coïncidences, ratio 8:1 et (2) 4mm, 20 millions de coïncidences, ratio 4:1

Le contraste moyen aux bords calculé sur ces profils est indiqué en dans le tableau 5.1. L'approche combinée entraîne les meilleurs résultats tandis que le filtrage Gaussien, comme attendu génère les plus mauvais.

	Gaussienne	Ondelettes	Ondelettes/Curvelets
37mm	20.6	2.2	2.0
22mm	15.4	3.3	2.1
10mm	40.1	1.7	1.6

Tableau 5. 1 : diminution de contraste aux bords des 3 sphères pour la simulation du fantôme IEC (valeur moyenne pour toutes les configurations en %)

L'étude quantitative effectuée sur cette image simulée est indiquée en figures 5.7, 5.8 et 5.9.

La réduction du bruit a été mesurée comme le pourcentage de réduction de l'écart type dans une région carrée (28x28 pixels et 14x14 pixels pour respectivement les voxels de 2mm et 4mm) placée au

centre de chacune des coupes du cylindre. La réduction du SD due au débruitage est illustrée en figure 5.7. Elle était de 49.1% (maximum 67.1%; minimum 33.8%) pour l'approche combinée comparée à 50.0% (maximum 68.5%; minimum 35.0%) pour l'approche en ondelettes seules et 68.2% (maximum 80.7%; minimum 53.5%) pour l'approche par filtrage gaussien.

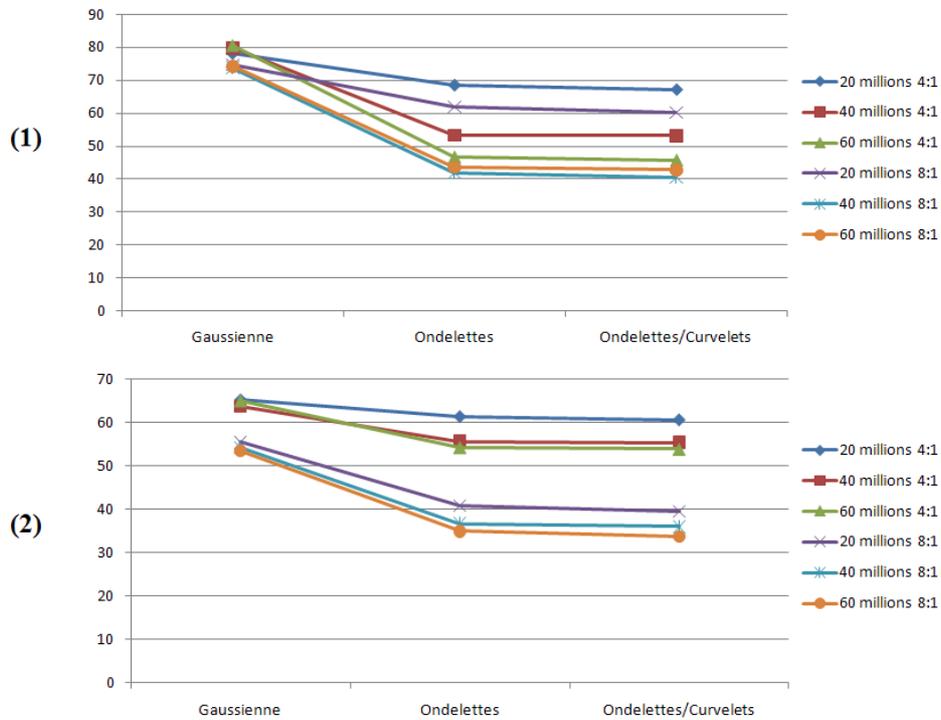


Figure 5. 7 : mesures de réduction du bruit comme le pourcentage de réduction de l'écart type pour les configurations avec des voxels de taille (1) 2mm et (2) 4mm

On peut aussi voir que le SNR (figure 5.8) dans les sphères de diamètre 37mm, 28mm, 22mm et 17 mm n'a pas été modifié pour les approches par ondelettes seules ou approche couplée contrairement au filtrage gaussien. Seules les plus petites sphères (10mm et 13 mm de diamètre) ont été affectées dans certaines des configurations par chacune des approches. Dans le fond (i.e. en dehors des sphères), toutes les méthodologies entraînent une augmentation significative du SNR. Cependant, ces résultats doivent être analysés en gardant à l'esprit les aspects quantitatifs suivants : l'approche gaussienne altère de façon significative la moyenne d'intensité dans la plupart des RDI évaluées. Même si les performances en termes de débruitage apparaissent satisfaisantes pour ces 3 approches, la diminution significative de l'intensité observée en même temps reste un problème majeur, car une technique de débruitage ne doit pas altérer la valeur moyenne (surtout en tomographie d'émission où l'aspect quantitatif joue un rôle essentiel). Cet aspect est illustré Fig. 5.9 et on peut voir que l'algorithme couplé entraîne l'altération de la moyenne la plus faible.

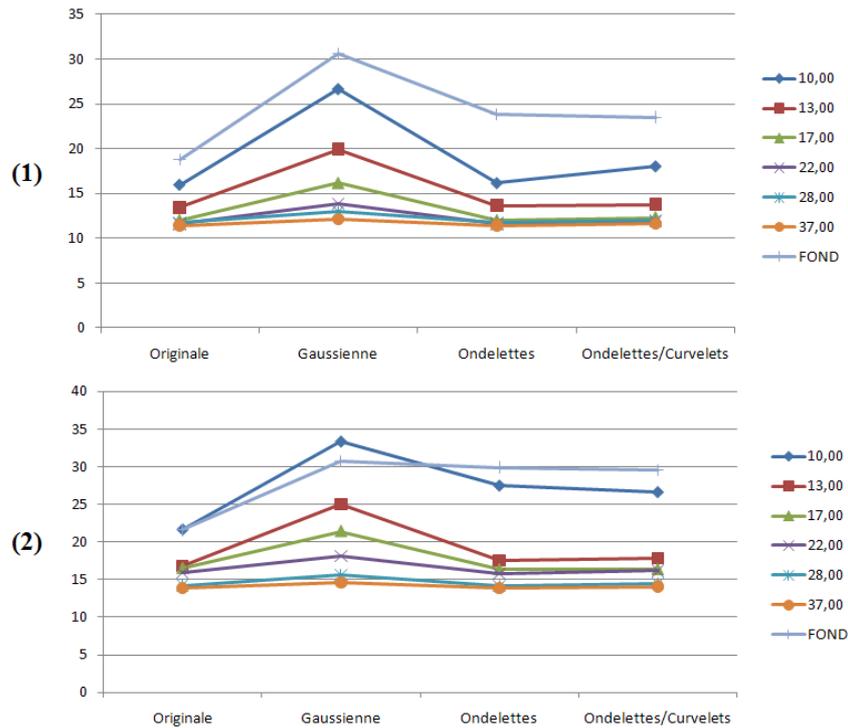


Figure 5. 8 : SNR pour les images d'origine, filtrées par gaussienne et débruitées par approche ondelettes et ondelettes/curvelets pour les configurations (1) 2mm, 60 millions, 8 :1 et (2) 4mm, 20 millions, 4:1.

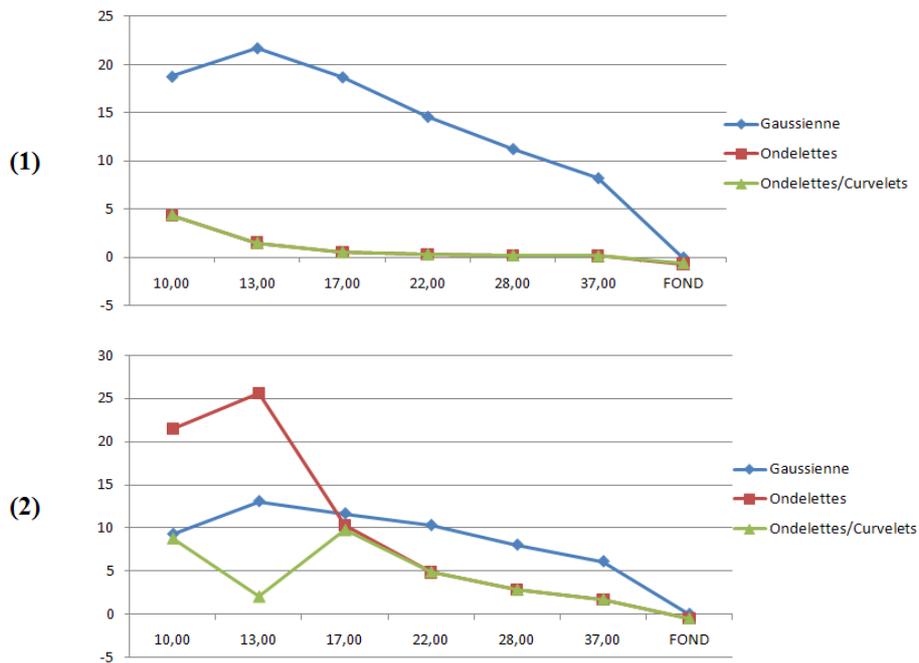


Figure 5. 9 : % de diminution d'intensité dans les différentes sphères pour les deux configurations considérées : (1) 2mm, 60 millions, 8 :1 et (2) 4mm, 20 millions, 4 :1

Les images d'origines et résultats pour la simulation du cerveau sont illustrées en Fig. 5.10 pour le dernier volume de la série dynamique (volume numéro 27).

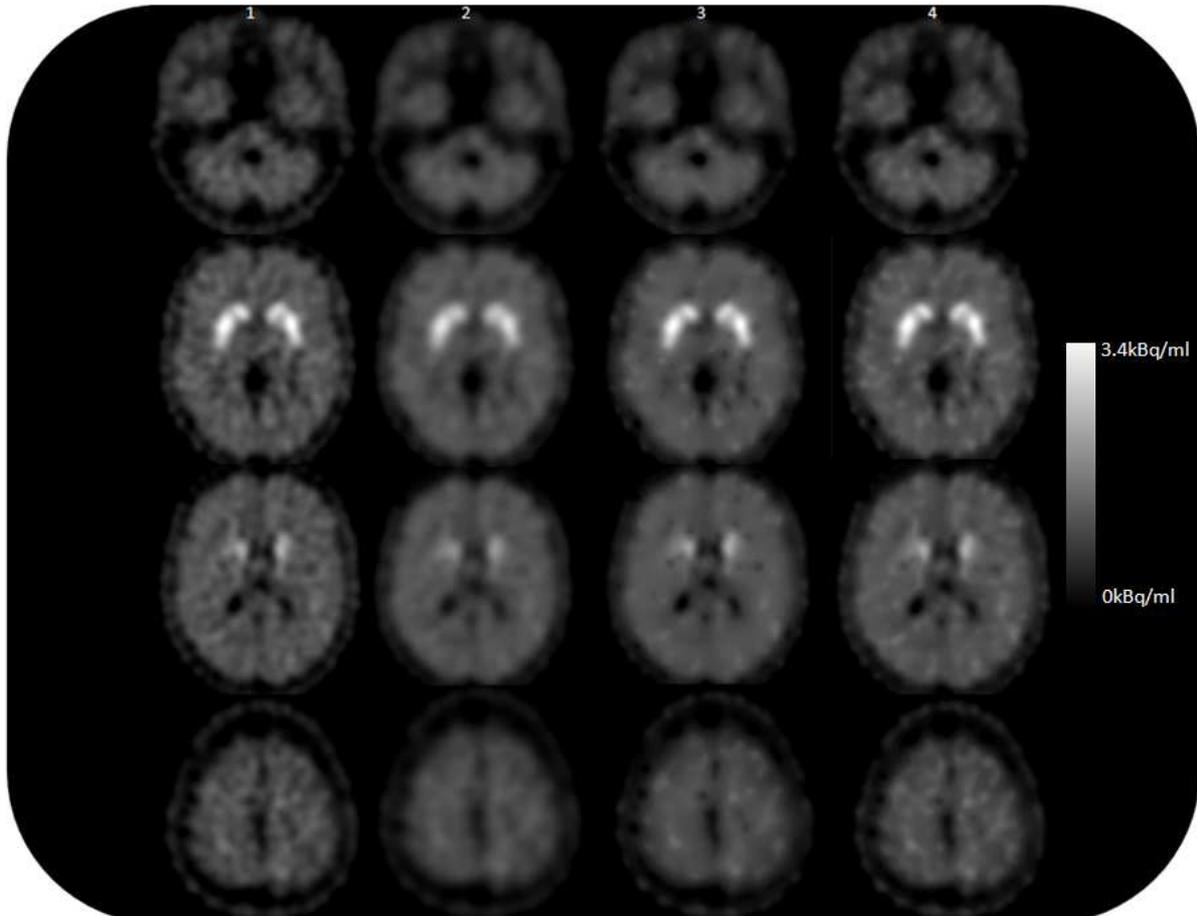


Figure 5. 10 : (1) image simulée d'origine et images débruitées par (2) filtrage gaussien, (3) ondelettes et (4) ondelettes/curvelets couplées pour le volume 27 de la série TEP dynamique.

Comme on peut le voir, l'application de l'algorithme combiné n'entraîne pas de perte de résolution visible contrairement aux 2 autres méthodologies.

Des profils tracés sur les volumes 27 sont illustrés en figure 5.11. D'un point de vue général, on peut voir une perte significative d'intensité et de contraste pour la courbe correspondant à l'approche de filtrage Gaussien. Les deux autres méthodologies donnent des résultats similaires et respectent le profil de l'image d'origine. Cependant, si on se concentre sur différentes parties des profils par ondelettes et approche combinée, on peut voir que la perte de résolution est plus faible avec la seconde approche.

La perte moyenne de contraste calculée pour les mêmes profils (passant par le striatum) appliqués à chaque image de l'acquisition dynamique est d'environ 21.5%, 5.5% et 3.4% pour respectivement le filtrage gaussien, les ondelettes et l'approche combinée. La dernière approche génère le meilleur résultat tandis que l'approche gaussienne génère la plus grande perte de contraste.

Les résultats quantitatifs obtenus pour cette image simulée sont illustrés en figure 5.12, 5.13 et 5.14. La réduction de bruit a été mesurée comme le pourcentage de réduction du SD dans différentes régions homogènes larges (frontal, occipital et cervelet) pour chacune des images de l'acquisition dynamique. La figure 5.12 illustre la diminution de SD pour l'image dynamique 27 ainsi que la diminution moyenne de SD pour toutes les images dynamiques. On peut noter que les méthodologies par ondelettes et combinées entraîne approximativement les mêmes résultats en terme de moyenne et d'écart type de la diminution de SD avec des valeurs allant de 2 à 20% de réduction en fonction du niveau de bruit au sein de l'image et de la RDI concernée. La même observation peut être faite concernant l'investigation de l'augmentation du SNR dans différentes RDI (caudé, putamen, frontal, occipital et cervelet), illustré en figure 5.13 avec des valeurs allant jusqu'à 11% pour les deux approches. L'approche par gaussienne donne les meilleurs résultats (de 7.5% à 38% de réduction du SD figure 5.12) et jusqu'à 29% pour l'augmentation du SNR (figure 5.13) mais en altérant la valeur moyenne d'intensité dans le plupart des RDI analysées comme illustré en figure 5.14 contrairement à l'approche par ondelettes seules et à l'approche couplée. Cette dernière illustre le fait qu'une approche combinant les ondelettes et les curvelets n'altère pas les valeurs de l'image d'origine.

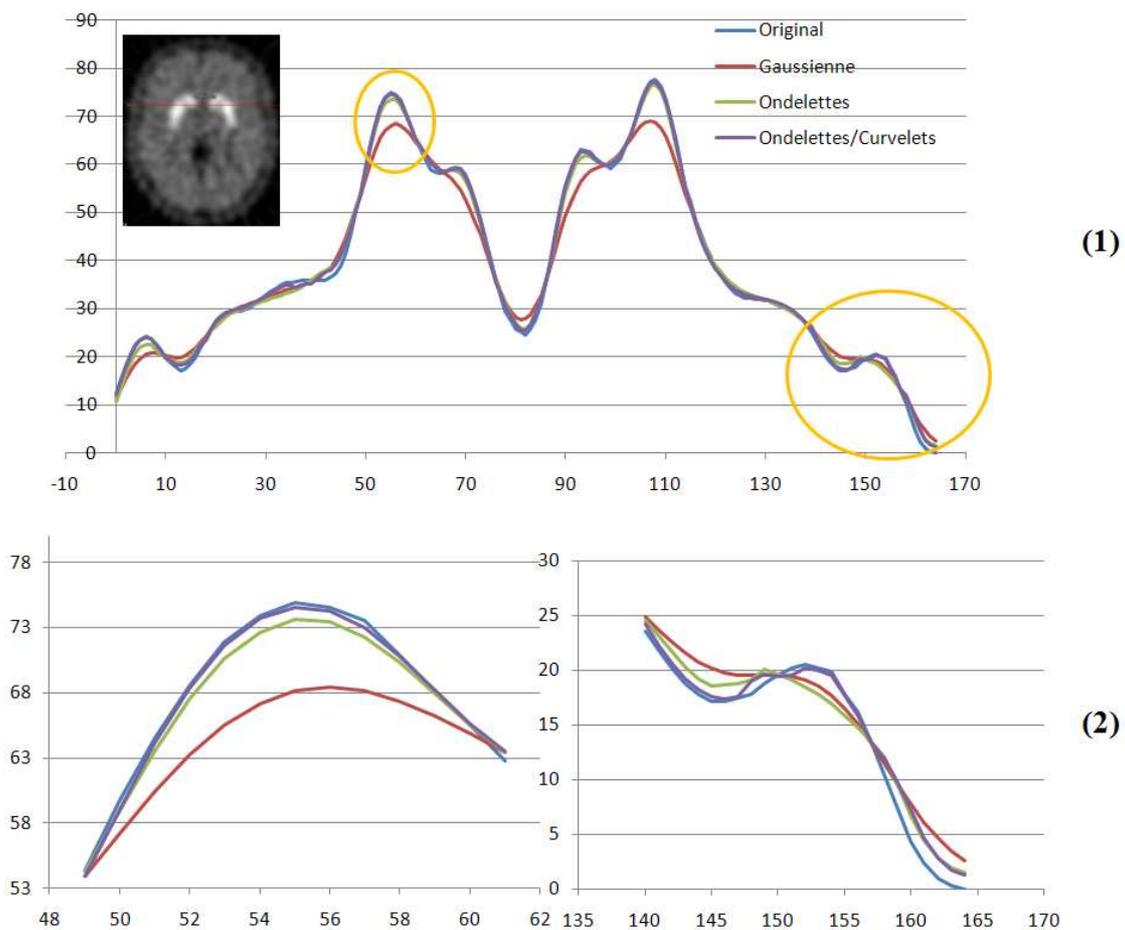


Figure 5.11 : (1) Profils sur le volume 27 de la série dynamique simulée cerveau SORTEO. (2) Deux zooms correspondant aux régions entourées sur le profil (1)

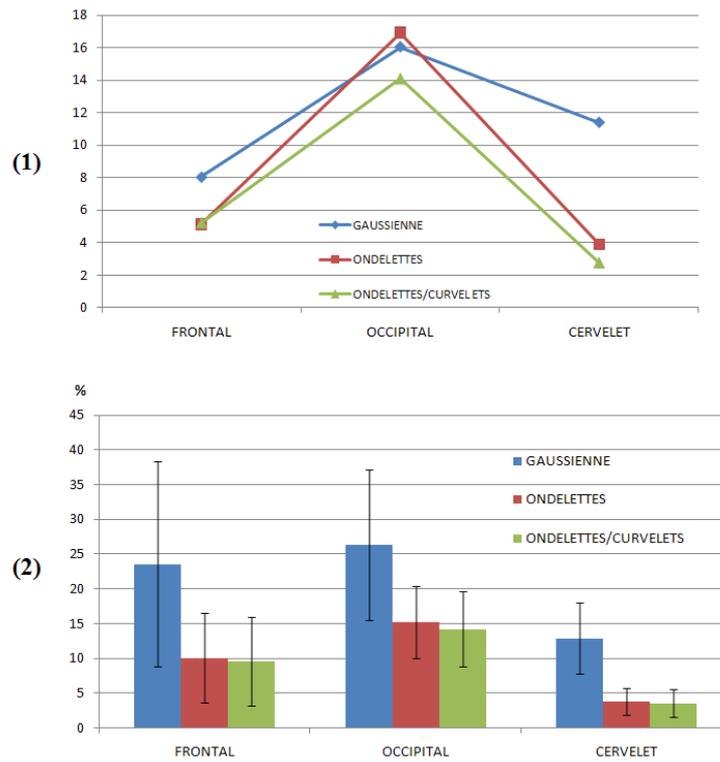


Figure 5.12 : (1) réduction de bruit mesurée comme le pourcentage de réduction du SD dans différentes régions homogènes pour un volume dynamique et (2) moyenne de la diminution du SD pour tous les volumes dynamiques. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la diminution du SD pour tous les volumes dynamiques.

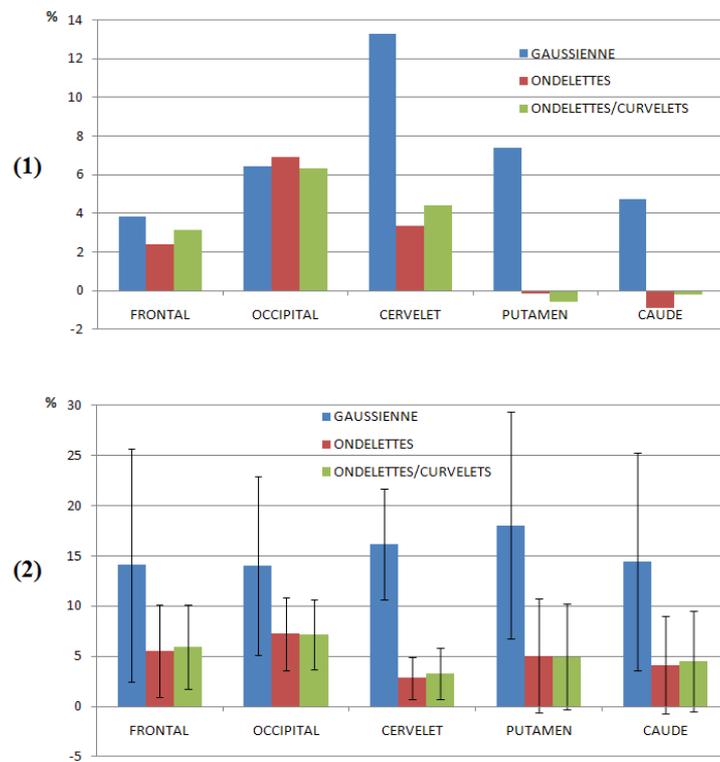


Figure 5.13 : (1) augmentation de SNR par les différentes méthodologies et pour différentes RDI, pour une des images dynamiques et (2) moyenne d'augmentation pour les différents volumes. Les barres d'erreurs représentent les écart-types de l'augmentation de SNR pour les différents volumes.

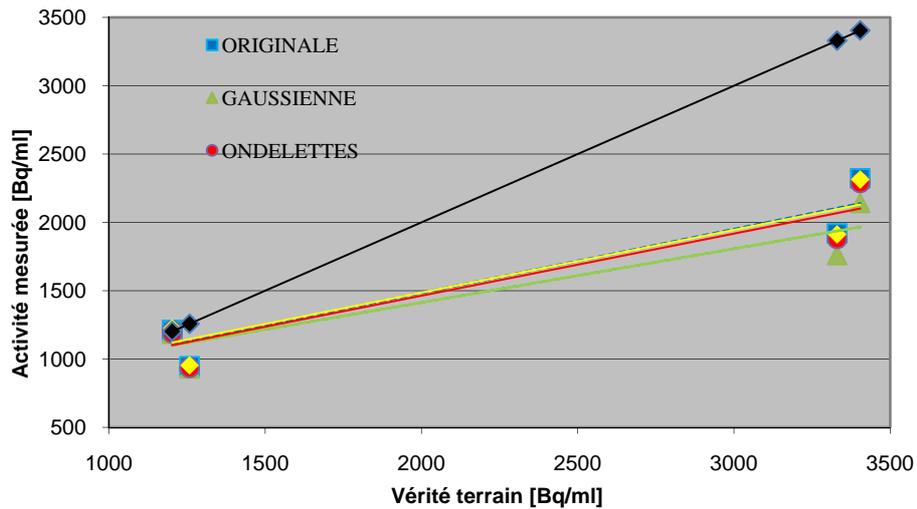


Figure 5. 14 : comparaison des valeurs après débruitage avec les valeurs vérité terrain pour différentes RDI. Les droites représentent des interpolations linéaires.

Les images obtenues pour la simulation corps entier sont illustrés en figures 5.15 pour un des jeux de données (temps d'acquisition de 14 min) avant et après débruitage. On peut noter que l'apparence qualitative de l'image n'est pas dégradée par l'approche couplée et que le débruitage a le même effet pour les tissus de forte comme de faible fixation de telle sorte que l'image traitée garde une homogénéité globale. On ne note pas visuellement de perte de résolution importante contrairement aux approches par ondelettes seules et par gaussienne.

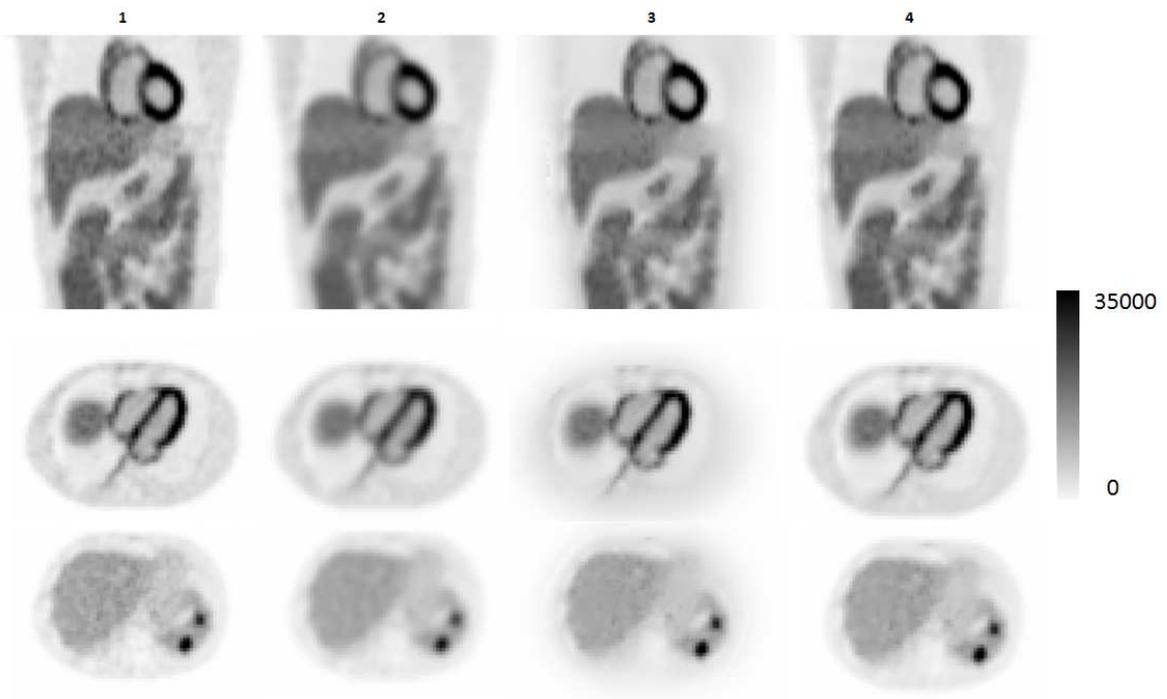


Figure 5. 15 : (1) image corps entier simulée d'origine, images après (2) filtrage gaussien, débruitage en (3) ondelettes et (4) ondelettes/curvelets.

Des profils sont illustrés en figure 5.16 et permettent d'estimer la perte locale de contraste induite par le processus de débruitage. Une fois de plus, on peut noter que l'approche couplée respecte le contraste de l'image d'origine contrairement aux approches par ondelettes seules et par gaussienne. La diminution de contraste moyenne calculée pour un même profil transverse (passant par le foie) appliqué à chaque image du jeu de données est d'environ 9.4%, 3.1% et 1.4% pour respectivement l'approche Gaussienne, les ondelettes et l'approche couplée. Cette dernière entraîne les meilleurs résultats tandis que l'approche par gaussienne entraîne comme attendu la plus grande perte.

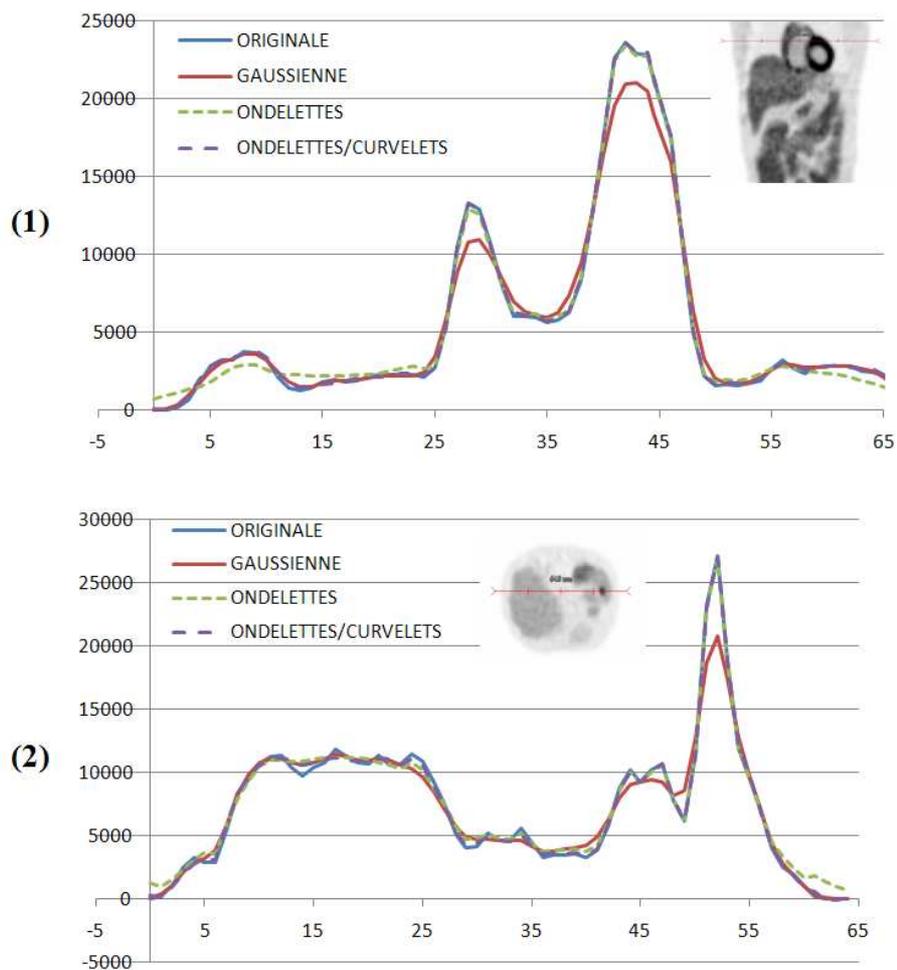


Figure 5. 16 : profils (1) coronal et (2) transverse sur une image simulée corps entier d'origine, filtrée par gaussienne et débruitée par les approches en ondelettes seules et ondelettes/curvelets couplées.

Les résultats quantitatifs obtenus sont illustrés en figures 5.17, 5.18 et 5.19 pour les images illustrés en figure 5.15 ainsi que pour l'ensemble des jeux de données (moyenne de la diminution de SD).

La réduction du bruit a été mesurée comme le pourcentage de réduction du SD dans différentes régions larges homogènes (cœur, reins, foie et poumons). Les méthodologies par ondelettes seules et couplées entraînent environ les mêmes résultats en terme de moyenne et d'écart type de la diminution de SD (voir figure 5.17) avec des valeurs allant jusqu'à 30% de réduction dépendant du niveau de bruit au sein des images et des RDI concernés. La même conclusion est observée figure 5.18 en ce qui

concerne l'augmentation de SNR évaluée dans différentes RDI (lésion, cœur, reins, foie, poumons) avec des valeurs allant jusqu'à 26% pour les deux approches. L'approche gaussienne entraîne une fois de plus les meilleurs résultats pour différentes RDI mais altère l'intensité moyenne comme montré en figure 5.19, contrairement à l'approche par ondelettes seules et combinées. On peut voir sur ces figures que l'approche combinée tend à garder la valeur originale de l'image initiale.

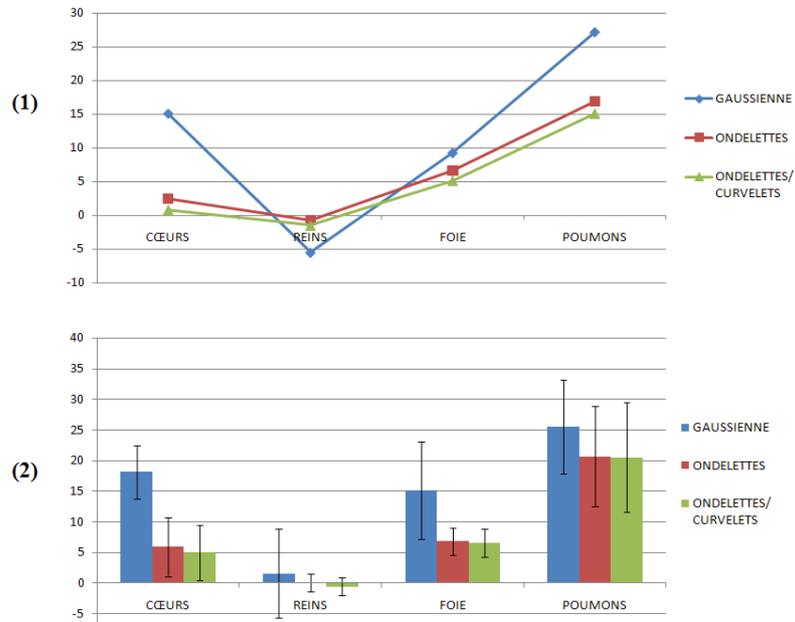


Figure 5. 17 : mesures de la diminution du bruit (SD) dans différentes régions homogènes pour (1) un patient donné et (2) moyenne de la diminution de SD pour l'ensemble des patients. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la diminution du bruit (SD) pour l'ensemble des patients.

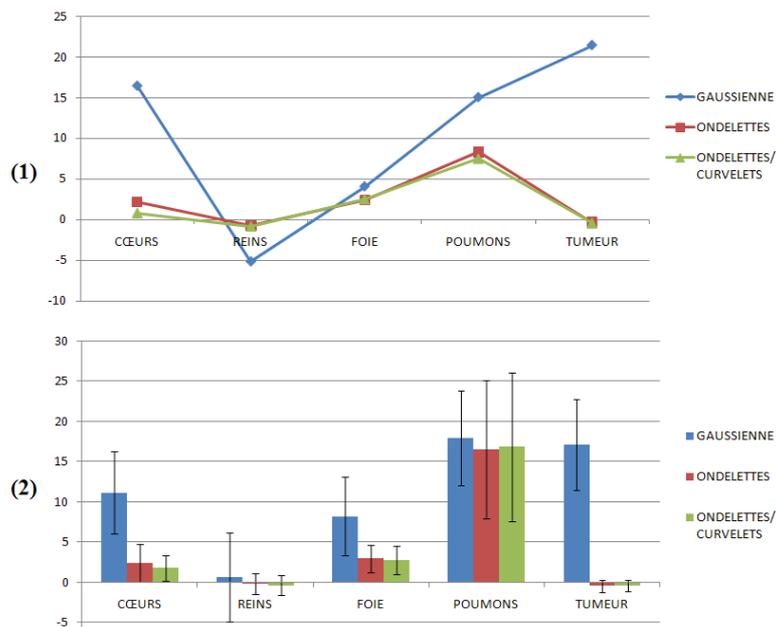


Figure 5. 18 : mesure de l'augmentation du SNR dans différentes régions homogènes pour (1) un patient donné et (2) moyenne de l'augmentation de SNR pour l'ensemble des patients. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de l'augmentation du SNR pour l'ensemble des patients.

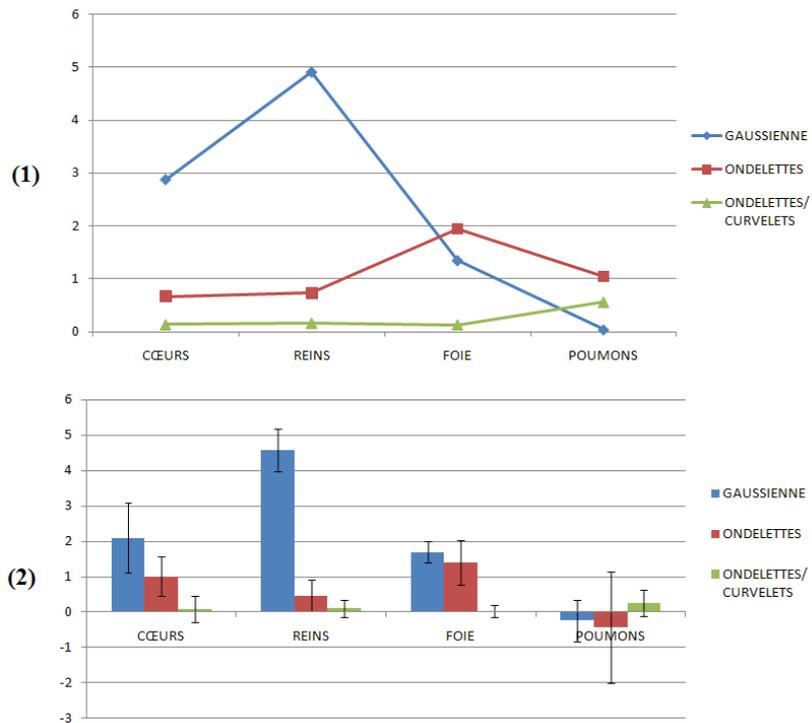


Figure 5. 19 : mesure de la variation de la valeur moyenne pour différentes RDI pour (1) un patient donné et (2) moyenne de la variation de la valeur moyenne pour l'ensemble des patients. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la variation de la valeur moyenne pour l'ensemble des patients.

5.2.2 Images cliniques

Les données suivantes illustrent les résultats pour les 13 images [18F]FDG corps entiers cliniques.

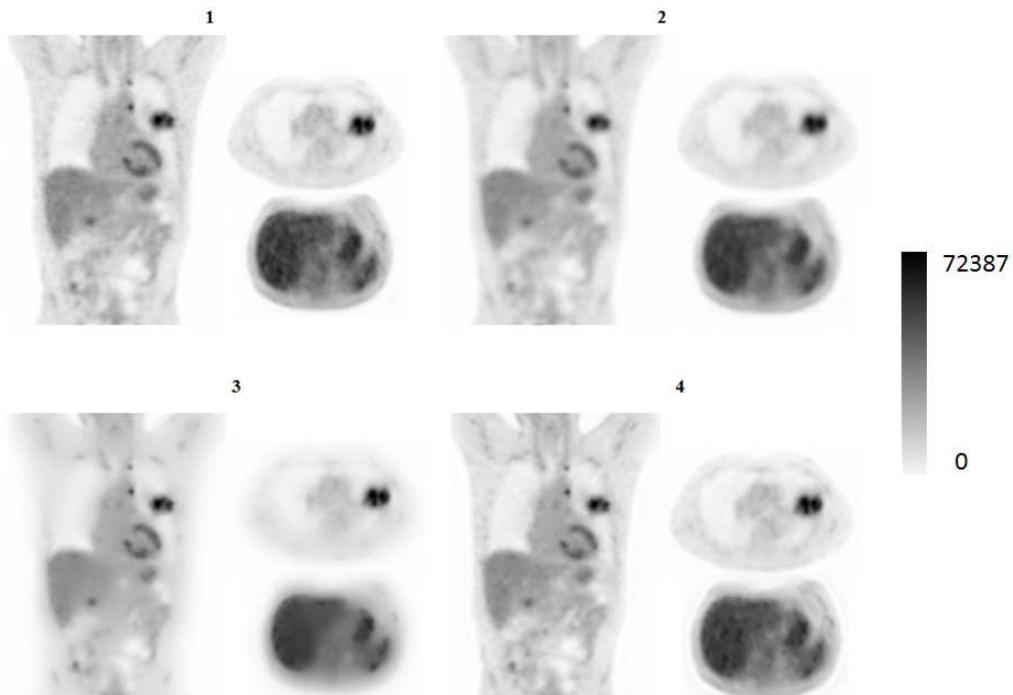


Figure 5. 20 : images clinique corps entier (1) d'origine, (2) filtrée par gaussienne et débrutée par (3) ondelettes et (4) ondelettes/curvelets couplées

Un exemple d'image est donné en figure 5.20 avant et après débruitage par les approches proposées. Qualitativement, les images apparaissent comme étant effectivement débruitées quelque soit la méthode utilisée.

Un profil en figure 5.21 illustre le fait que les approches par ondelettes seule et gaussienne tendent à entraîner une perte d'intensité et de contraste contrairement à la méthodologie combinant ondelettes et curvelets.

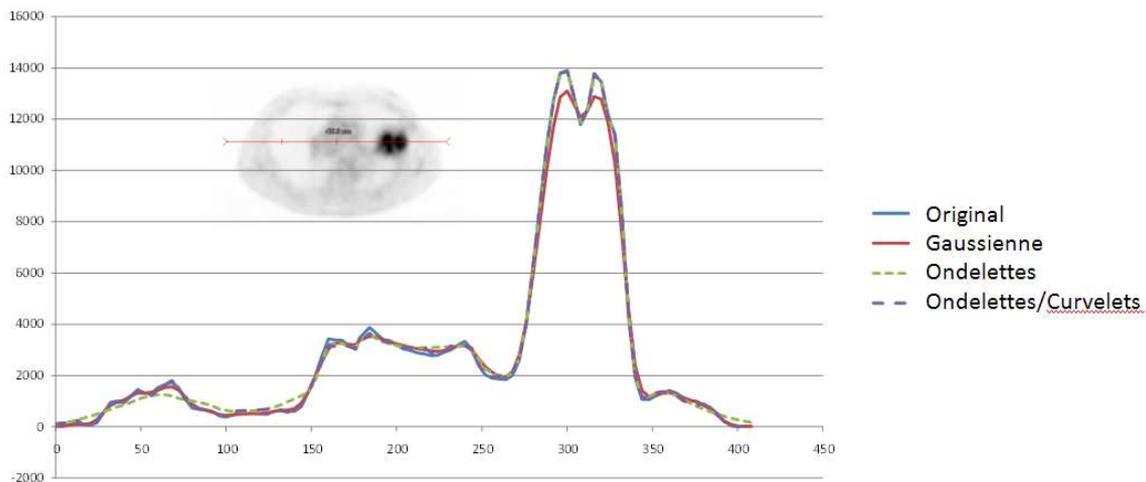


Figure 5. 21 : profil sur une image clinique corps entier pour les différents débruitages considérés

En ce qui concerne l'analyse quantitative (figures 5.22 à 5.24), la plus petite diminution de l'intensité moyenne est obtenue avec les deux approches utilisant les ondelettes. On peut noter par exemple que pour les petites lésions l'approche par gaussienne diminue l'intensité moyenne contrairement aux deux autres méthodologies et que pour les autres régions telles que les poumons le cœur ou le foie, l'approche combinée donne les meilleurs résultats.

La réduction de bruit dans les grandes régions homogènes au sein des tissus (poumons, foie et cœur) est illustrée en figure 5.22. Le débruitage est significatif dans la mesure où il atteint environ $12\% \pm 4\%$ pour la nouvelle approche avec une valeur minimale de 2% et une valeur maximale de 16%. L'augmentation du SNR après débruitage dans les RDI données en figure 5.23. Comme pour les autres jeux de données de l'étude, on peut voir que le SNR n'est pas augmenté pour les petites lésions avec les ondelettes et l'approche combinée, contrairement au débruitage par filtrage gaussien (qui entraîne un débruitage plus important mais associé à une diminution de l'intensité moyenne dans de telles régions). L'augmentation de SNR est efficace pour les ondelettes seules (augmentation moyenne de $8.8\% \pm 3.4\%$) et l'approche couplée (moyenne de $7.1\% \pm 2.7\%$). Toutefois si la première technique surpasse la seconde c'est au prix d'une modification plus importante de l'intensité moyenne comme on peut le voir en figure 5.24.

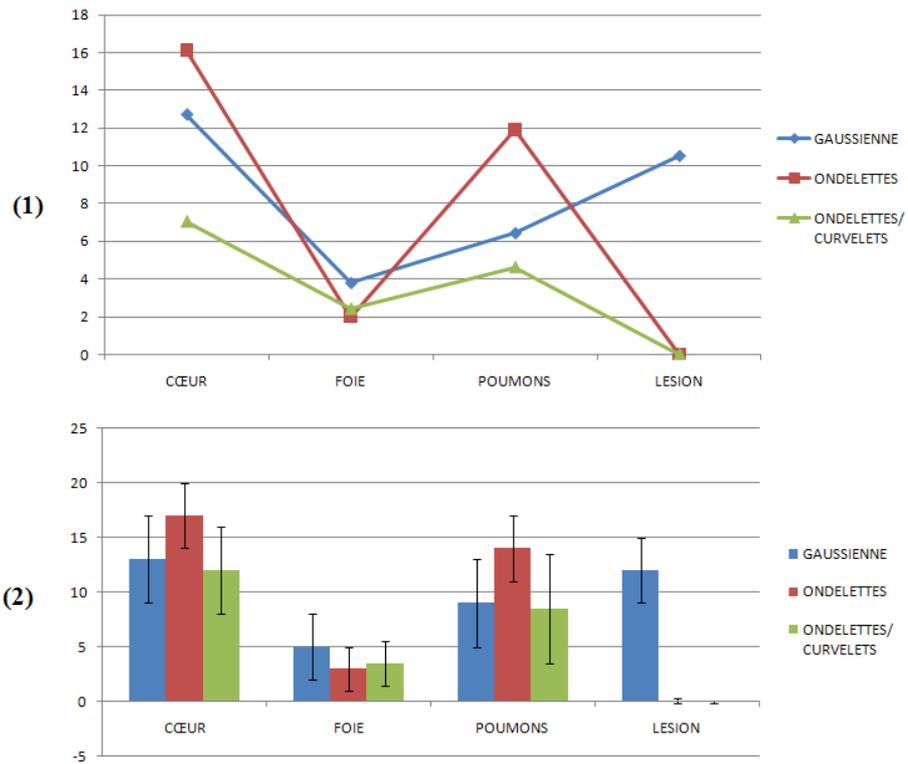


Figure 5. 22 : variation de SD dans différentes RDI pour (1) une image et pour (2) l'ensemble des images considérées. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la diminution du bruit (SD) pour l'ensemble des images considérées.

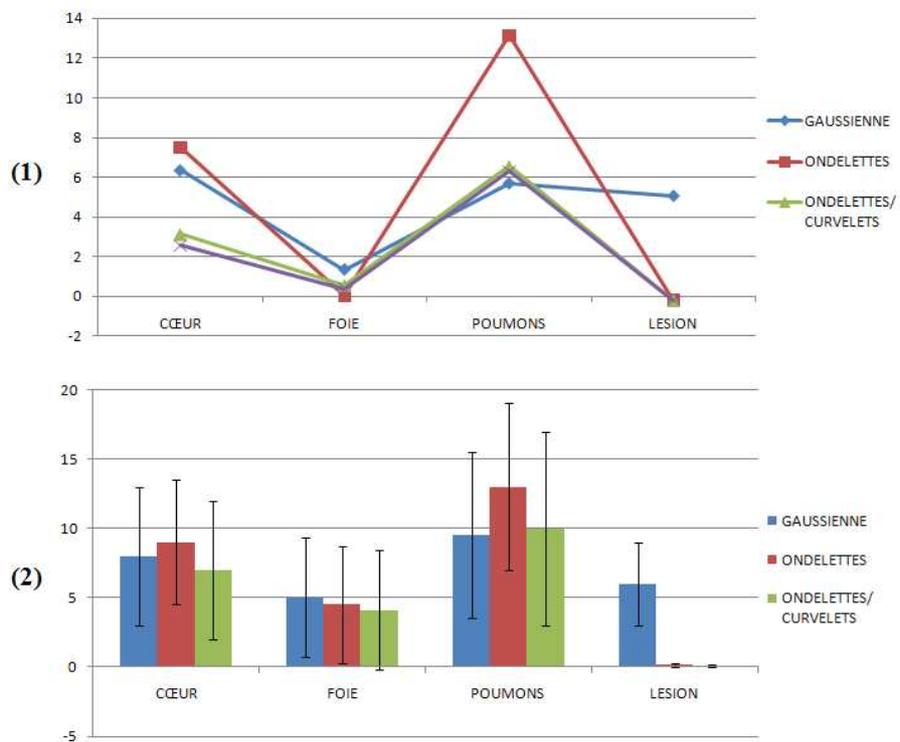


Figure 5. 23 : variation du SNR dans différentes RDI pour (1) une image et pour (2) l'ensemble des images considérées. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la variation du SNR pour l'ensemble des images considérées.

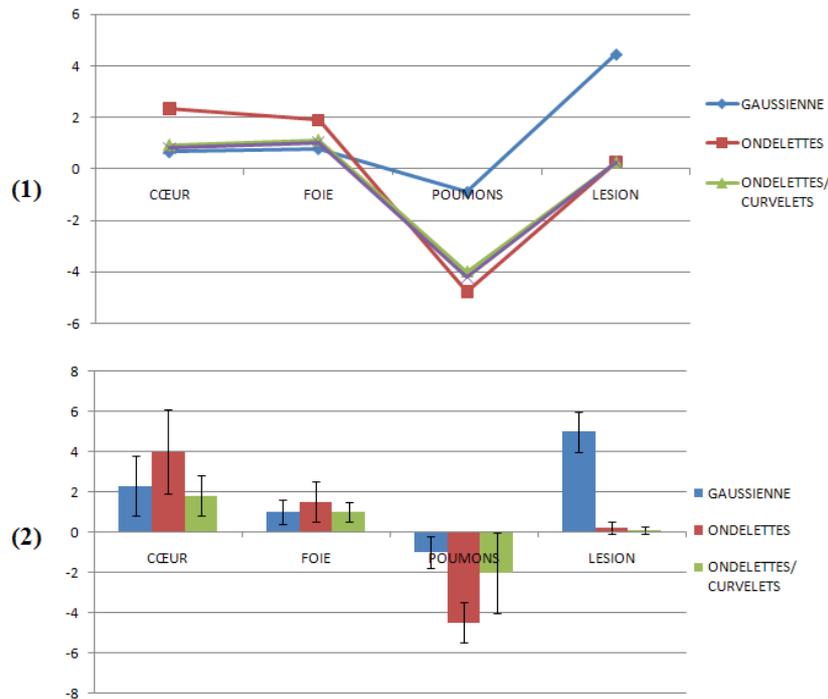


Figure 5. 24 : variation de la valeur moyenne dans différentes RDI pour (1) une image et pour (2) l'ensemble des images considérées. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type de la variation de la valeur moyenne pour l'ensemble des images.

5.3 Résumé de la partie amélioration des approches par déconvolution

Nous avons pu souligner dans ce chapitre l'apport de la multi-résolution directionnelle (transformée en curvelets et algorithme couplé ondelettes/curvelets) en termes de représentation des images fonctionnelles et par conséquent de débruitage. Les propriétés des ondelettes et curvelets étant complémentaires (ondelettes adaptés pour les structures isotropiques et curvelets pour celles curvilignes) nous avons évalué un algorithme couplant ces deux transformées (présentées au paragraphe 3.3.3). Les résultats nous montrent qu'en terme de débruitage (évaluation du SNR et diminution du SD dans des régions homogènes) l'approche proposée est très proche de celle en ondelettes seules. Cependant, si l'on considère deux aspects également importants en débruitage, à savoir la conservation de la valeur moyenne et de la résolution, nous avons pu constater que l'approche en ondelettes seule peut dans certains cas entraîner une dégradation de l'image par la perte de structures d'intérêt. L'algorithme proposé est plus efficace présentant un niveau de débruitage relativement similaire à celui obtenu par les ondelettes seules tout en préservant les contours des structures (par récupération des structures d'intérêt perdues) et donc la résolution de l'image. Cette approche peut par conséquent être utilisée en remplacement du débruitage en ondelettes seules dans un algorithme de déconvolution tel que celui de Lucy Richardson avec régularisation par débruitage multi-résolution.

Chapitre 6

Etude comparative entre approches post-reconstruction et approches incorporées à la reconstruction

Un intérêt de plus en plus grand est porté aux approches de correction des EVP en clinique. Les constructeurs incorporent à présent des méthodologies de compensation des effets de résolution dans leurs systèmes (cf. paragraphe 2.6.2) comme à titre d'exemple une modélisation de la FDP lors de la phase de reconstruction des images en TEP ou des modèles plus complexes incorporant entre autre la FDP, le collimateur et l'atténuation en TEMP et ce pour chaque caméra. Nous évaluons ici ce type de correction, incorporées à la reconstruction et donc système dépendant avec une approche post-reconstruction. Nous avons choisi la déconvolution pour cette dernière afin de s'affranchir de la nécessité de disposer d'une image anatomique pour la correction. Notre comparaison a porté sur des images fantômes et cliniques pour des acquisitions TEP/TDM et TEMP/TDM.

6.1 Etude comparative en TEMP

Dans cette étude, nous avons comparé le logiciel TEMP PHILIPS AstonishTM de compensation des effets de résolution comme méthode de minimisation des EVP incorporés à la reconstruction avec l'algorithme de correction des EVP par déconvolution de Lucy-Richardson incorporant notre méthodologie de débruitage couplant ondelettes et curvelets. Ces deux méthodologies ont été éprouvées sur des acquisitions fantômes et cliniques TEMP/TDM au ^{99m}Tc.

6.1.1 Le logiciel AstonishTM comme algorithme de compensation des effets de résolution incorporé à la reconstruction

Ce logiciel est disponible sur les caméras hybrides PHILIPS TEMP/TDM. Sa particularité est qu'il intègre un algorithme de reconstruction tenant compte de la résolution spatiale de la caméra (principe présenté au paragraphe 2.6.2). Il se base sur un algorithme itératif 3D Ordered Subset Expectation Maximum (3D-OSEM) incorporant principalement une correction de la résolution, du diffusé et de l'atténuation. Son objectif est de supprimer les effets de flou par l'utilisation d'un modèle (de chaque caméra, collimateur et de la profondeur pour chaque angle d'acquisition) appliqué aux données acquises, durant le processus de reconstruction. L'implémentation des corrections de diffusé et d'atténuation nécessite la présence d'une carte d'atténuation basée sur l'imagerie anatomique TDM.

6.1.2 Correction des EVP par déconvolution régularisée en post-reconstruction

Nous utilisons ici l'algorithme de Lucy-Richardson (présenté au paragraphe 3.3.2) incorporant une approche de débruitage du résidu à chaque itération comme élément de régularisation pour le contrôle de la propagation du bruit. Le débruitage est basé sur l'approche (présentée au paragraphe 3.3.3) couplant ondelettes et curvelets. Nous avons utilisé l'algorithme BiShrink (introduit au paragraphe 3.3.3) comme débruitage en ondelettes et couplé ce dernier avec le débruitage en Curvelets (présenté au paragraphe 3.3.3). Le critère d'arrêt est ici basé sur l'erreur quadratique moyenne et on choisit un

seuil de 1% de variation. Les paramètres associés aux ondelettes et curvelets sont ceux par défauts indiqués au paragraphe 3.3.3.

6.1.3 Analyse des images

Les algorithmes PHILIPS AstonishTM et de déconvolution régularisée ont tout d'abord été comparés en se basant sur des images TEMP/TDM au ^{99m}Tc pour le fantôme IEC (décrit au paragraphe 5.2.1) avec un rapport d'activité de 4:1 entre les sphères et le fond. Les images reconstruites par OSEM (avec ou sans incorporation de la FDP) sont de taille 128x128x51 avec des voxels de dimension 3.97mm³. Les deux approches ont ensuite été éprouvées au moyen d'un fantôme de contraste (fantôme MARKII, illustré figure 6.1) rempli au ^{99m}Tc. Ce fantôme comporte différents compartiments permettant de calculer des ratios d'activité entre les cylindres (définis par l'espace E) et le fond du fantôme (défini par les compartiments A à D). Nous avons considéré 2 ratios différents de 4:1 et 15:1 entre respectivement les compartiments E-A et E-C. Les images reconstruites par OSEM (avec ou sans compensation de la résolution) sont de taille 128x128x58 avec des voxels de dimension 3.97mm³. Les RDI ont été définies à partir de l'acquisition TDM en considérant les contours de chaque compartiment.

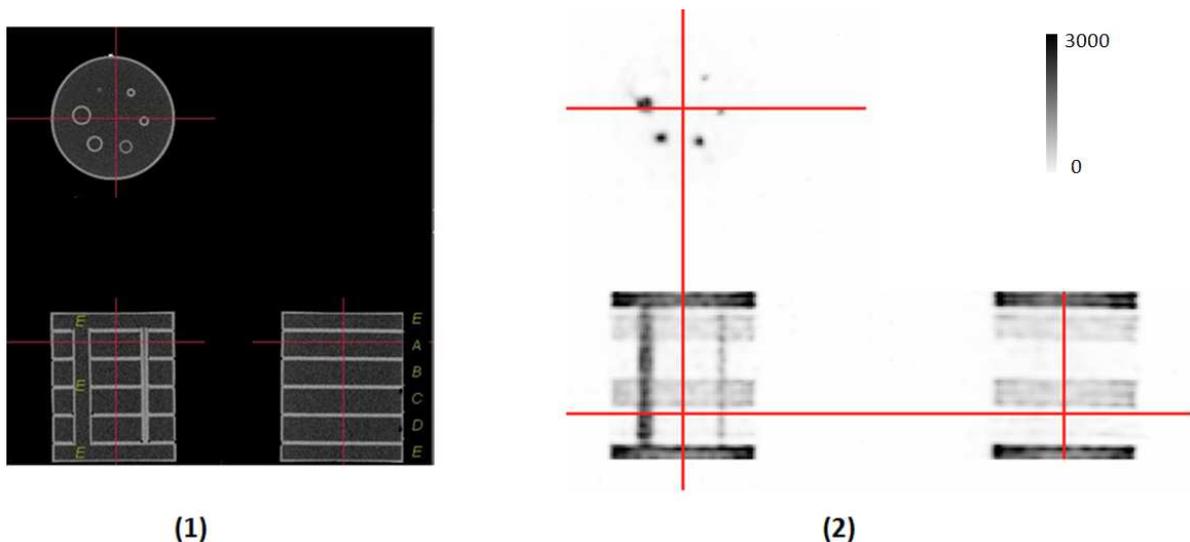


Figure 6. 1 : (1) TDM du fantôme de constraste et (2) acquisition TEMP de ce dernier

La comparaison a également été faite au moyen d'images cliniques de TEMP osseuse. Nous avons considéré 3 patients injectés aux diphosphonates technétiés pour l'étude de la pathologie osseuse. Les acquisitions ont été faites 3 heures après injection de ^{99m}Tc-MDP (avec une dose adaptée en fonction du poids du patient de 10MBq/kg) avec un pas de 6° sur 360° et 40s par pas. Les images ont été reconstruites en utilisant plusieurs configurations (variation du nombre d'itérations de 1 à 40 avec un nombre de subsets de 4 ou de 8). Les images corrigées ont été analysées d'un point de vue qualitatif au moyen de profils et quantitatif par des mesures dans différentes RDI afin d'obtenir une estimation du bruit (variation de SD dans une région homogène), le pourcentage d'augmentation de la concentration

d'activité par rapport à l'image OSEM initiale, une mesure de la variation du SNR ou encore une mesure de la variation des mesures par rapports aux valeurs théoriques.

6.1.4 Résultats

Une illustration d'un résultat obtenu pour le fantôme IEC (reconstruction OSEM 5 itérations, 8 subsets) est présenté en figure 6.2 permettant de comparer les approches post-reconstruction et incorporées à la reconstruction des images. La première constatation qui peut être faite est que le contraste de l'image corrigée par l'approche de déconvolution semble être supérieur à celui dans les images reconstruites avec et sans incorporation de la FDP.

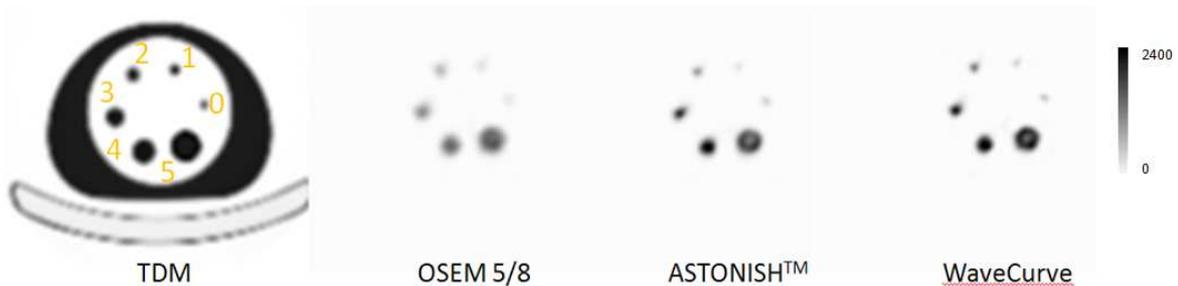


Figure 6. 2 : comparaison visuelle des corrections incorporées à la reconstruction (ASTONISH™) et en post-reconstruction (Deconvolution Lucy Richardson avec régularisation WaveCurve) appliquées à une acquisition fantôme IEC. L'image OSEM 5/8 représente la reconstruction classique de l'acquisition avec 5 itérations et 8 subsets sans incorporation de la FDP.

Ce dernier aspect peut être vérifié en figure 6.3, cette dernière illustrant le recouvrement de résolution au moyen de profils passant par les différentes sphères pour l'image d'origine et les celles corrigées des EVP par les 2 méthodologies proposées.

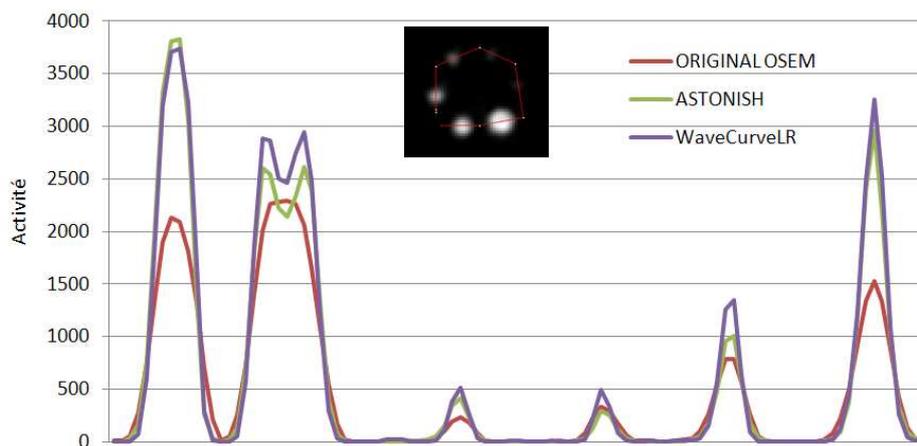


Figure 6. 3 : comparaison des profils passant par les différentes sphères pour l'image OSEM 5/8, l'image OSEM 5/8 avec FDP incorporée, et OSEM 5/8 corrigée des EVP par déconvolution itérative de Lucy Richardson régularisée

Les aspects quantitatifs sont également évalués pour la configuration OSEM 5/8 et sont illustrés en figure 6.4 où l'on peut voir que les deux approches de correction entraînent des augmentations de concentration d'activité importantes (par rapport à la concentration d'activité dans l'image OSEM d'origine) et assez proches avec des valeurs entre 30 et 180% en fonction des sphères.

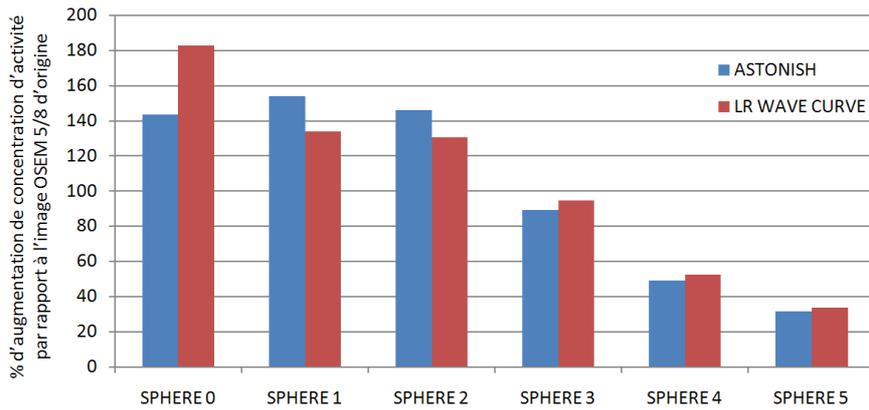


Figure 6. 4 : % d'augmentation de la concentration d'activité par rapport à l'image OSEM 5/8 d'origine pour les approches de correction incorporées à la reconstruction et en post-reconstruction

Les résultats suivants concernent le fantôme de contraste présentant différents contrastes (cylindres/fond) en fonction de la position dans le volume du fantôme. Une illustration d'un résultat obtenu pour ce fantôme (reconstruction OSEM 5 itérations, 8 subsets) est présentée en figure 6.5.

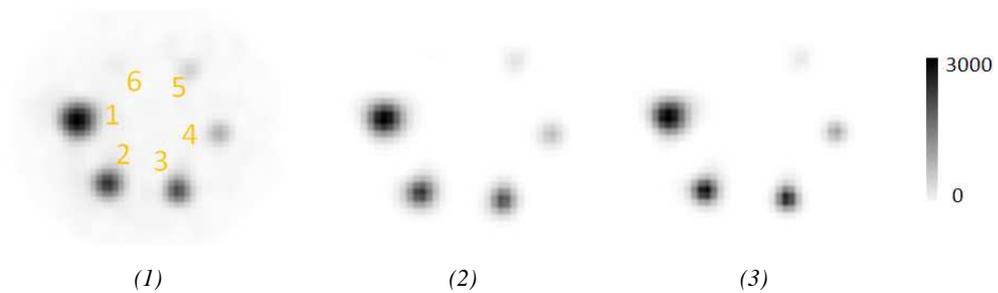


Figure 6. 5 : comparaison de la correction ASTONISHTM incorporée à la reconstruction (2) avec la déconvolution Lucy Richardson avec régularisation WaveCurve en post-reconstruction (3) appliquées à une acquisition fantôme de contraste (1)

La figure 6.6 montre quant à elle les ratios (RDI cylindrique/Centre du fantôme) moyens (pour différentes configurations de reconstruction OSEM 1/4, 2/4, 5/4, 10/4, 20/4 et 40/4) pour deux configurations de contraste (15:1 et 4:1) et pour chaque RDI cylindrique du fantôme. On peut constater que les deux méthodologies de correction entraînent des résultats similaires.

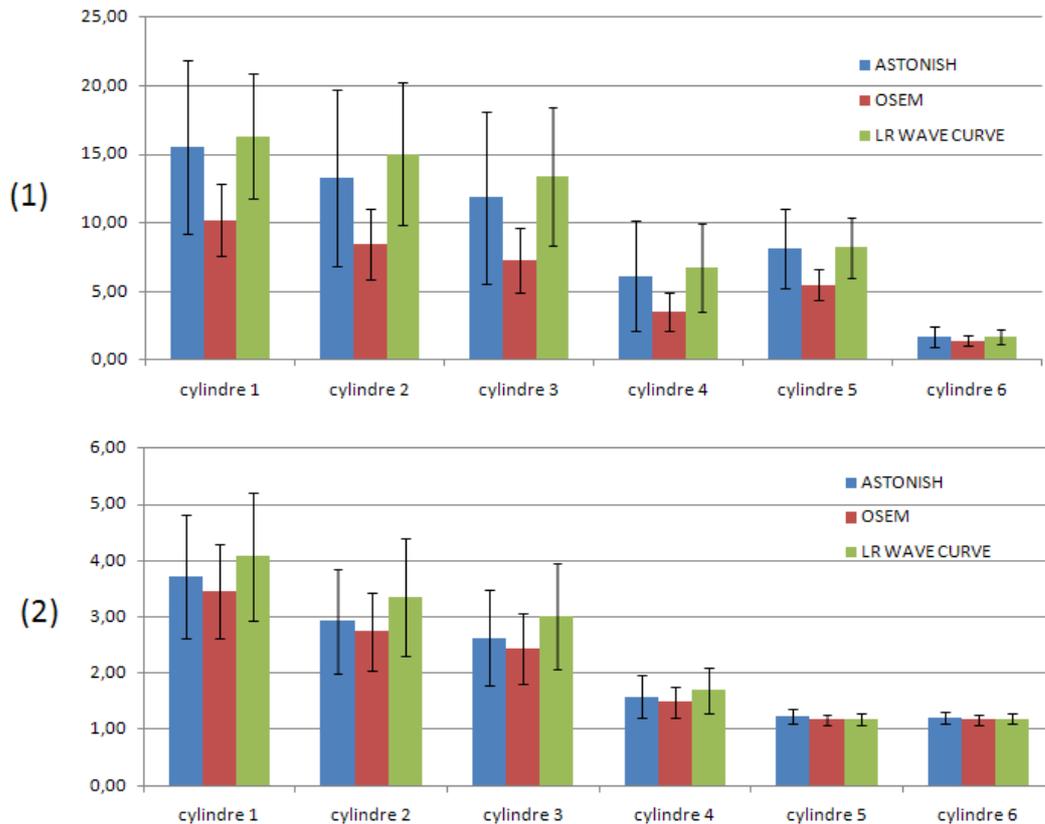


Figure 6. 6 : comparaison des moyennes des ratios RDI cylindre / RDI centrale pour l'ensemble des configurations de reconstruction OSEM considérées et pour deux contrastes différents 15:1 et 4:1. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type des ratios (pour les différentes configurations) par rapport à la moyenne.

Les barres d'erreurs expriment l'écart type des ratios (pour les différentes configurations) par rapport à la moyenne. Les ratios les plus faibles correspondent constamment à la configuration OSEM 1 itération 4 subsets. Si l'on se réfère aux valeurs théoriques que l'on doit obtenir pour les contrastes 4:1 et 15:1 on peut donc constater que cette configuration génère une sous évaluation systématique des ratios et qu'elle n'est pas adaptée. Les configurations générant les ratios les plus proches des valeurs théoriques sont le plus souvent OSEM 5/8 ou 10/4.

Si on considère à présent les résultats cliniques (illustration d'images figure 6.7 et profils associés figures 6.8) on peut conclure que l'approche de reconstruction incorporant la FDP peut entrainer un résultat plus lissé en comparaison de l'approche post-reconstruction par déconvolution.

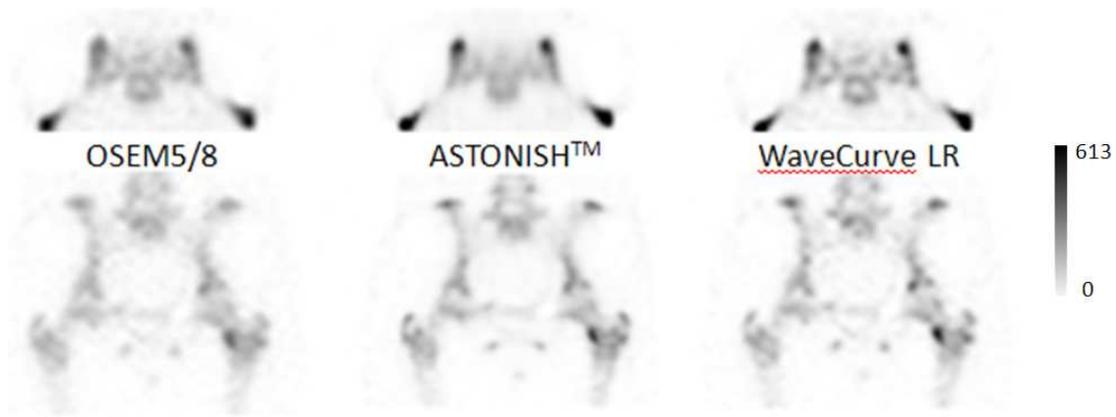


Figure 6. 7 : TEMP clinique osseuse au 99mTc, comparaison des résultats de correction des EVP par les approches de reconstruction incorporant la FDP et de post-reconstruction par déconvolution.

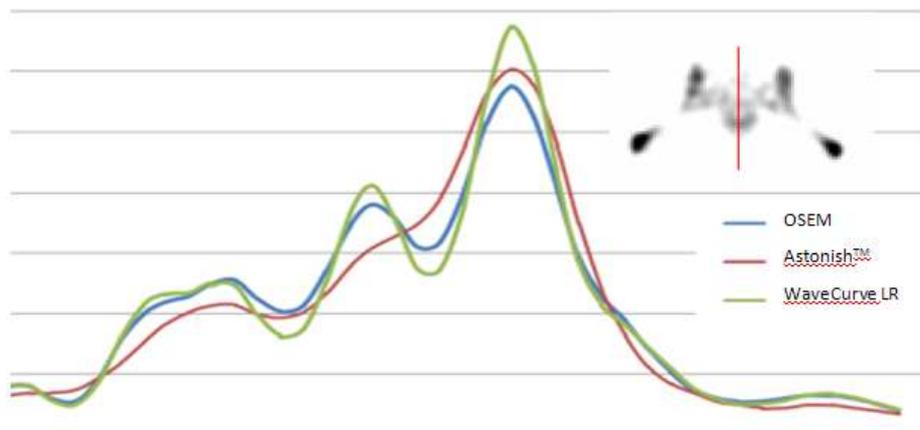


Figure 6. 8 : comparaison de profils sur l'image TEMP clinique

Une analyse quantitative dans une large région homogène au sein de l'image indique une diminution du SD (reflétant une diminution du bruit dans l'image) d'environ 32,4% pour l'approche Astonish™ et une augmentation d'environ 5.1% pour l'approche par déconvolution.

6.1.5 Conclusions

Cette étude en TEMP démontre que l'approche de correction des EVP en post-reconstruction par déconvolution et l'algorithme de compensation des effets de résolution incorporé à la reconstruction des images présentent des améliorations globalement similaires d'un point de vue quantitatif et qualitatif pour les jeux de données fantôme. Une évaluation préliminaire sur des jeux de données clinique démontre toutefois que l'approche incorporée à la reconstruction génère des images d'aspect lissé par rapport à celles générées par l'algorithme post-reconstruction. Il semble cependant possible d'envisager un nombre plus grand d'itérations dans la reconstruction OSEM Astonish™ dans la mesure où l'algorithme semble gérer le bruit de façon efficace. On peut également souligner le fait que les approches incorporées à la reconstruction sont « système et reconstruction dépendant » contrairement aux approches post-reconstruction.

6.2 Etude comparative en TEP

Dans cette étude, nous avons comparé un système de reconstruction incorporant la FDP en TEP, basé sur le principe décrit par Alessio *et al.* (Alessio 2006) avec l'algorithme de déconvolution de Lucy-Richardson incorporant notre méthodologie de débruitage couplant ondelettes et curvelets. Ces deux méthodologies ont été comparées pour des acquisitions fantômes et cliniques TEP au ^{18}F -FDG.

6.2.1 Le système de reconstruction incorporant la FDP

Comme nous l'avons décrit au paragraphe 2.6.2, différentes configurations peuvent être considérées. L'inclusion de la FDP peut par exemple se faire lors de l'étape de forward projection seule, ou lors des deux étapes de forward et backward projection. Dans cette étude nous utilisons l'approche proposée par Alessio *et al.* (Alessio 2006). Les données ont été acquises sur une caméra GE Discovery STE et sont reconstruites soit par une approche OSEM classique, soit par une approche OSEM incorporant une modélisation de la FDP. Les étapes de projections directes (« forward ») et inverses (« backward ») ont été modifiées avec l'ajout d'une composante (facteur multiplicatif). La FDP est en 3D, variante dans l'espace et obtenue par simulation Monte Carlo. L'algorithme utilise également une reconstruction via l'approche FORE pour accélérer le processus.

6.2.2 Correction des EVP par déconvolution régularisée en post-reconstruction

Nous utilisons ici le même principe que pour l'étude comparative en TEMP. L'algorithme de Lucy-Richardson incorpore l'approche de débruitage du résidu à chaque itération comme élément de régularisation. Le débruitage est basé sur l'approche couplant ondelettes et curvelets. Nous utilisons l'algorithme BiShrink couplé au débruitage en Curvelets. Le critère d'arrêt est basé sur l'erreur quadratique moyenne et on choisit un seuil de 1% de variation. Les paramètres associés aux ondelettes et curvelets sont ceux par défauts indiqués au paragraphe 3.3.3.

6.2.3 Analyse des images

Les algorithmes précédents ont été comparés en se basant sur des acquisitions TEP/TDM au Ge68 pour le fantôme IEC (décrit dans le paragraphe 5.2.1) avec un rapport d'activité de 4:1 entre les sphères et le fond et en considérant différentes configurations (5, 10 ou 15 minutes d'acquisition, avec ou sans post filtrage gaussien de 5mm de FWHM, OSEM avec 4 ou 6 itérations). Les deux approches ont également été comparées au moyen de 10 images cliniques ^{18}F -FDG corps entiers. Les images corrigées ont été analysées d'un point de vue qualitatif par des profils et quantitatif au moyen de mesures dans des RDI permettant d'évaluer le bruit dans les images (diminution de SD dans différentes régions sphériques dans le fond du fantôme et dans les poumons pour les images cliniques),

de calculer l'augmentation de SNR ou encore d'évaluer la variation des ratios d'activités mesurés par rapport au ratio théoriques.

6.2.4 Résultats

Les résultats relatifs au fantôme IEC sont illustrés en figures 6.9 à 6.13. Une illustration est présentée en figure 6.9 pour une des configurations étudiées (10 minutes d'acquisition, reconstruction OSEM avec 4 itérations et 28 subsets, pour les cas avec et sans post-filtrage gaussien de 5mm de FWHM).

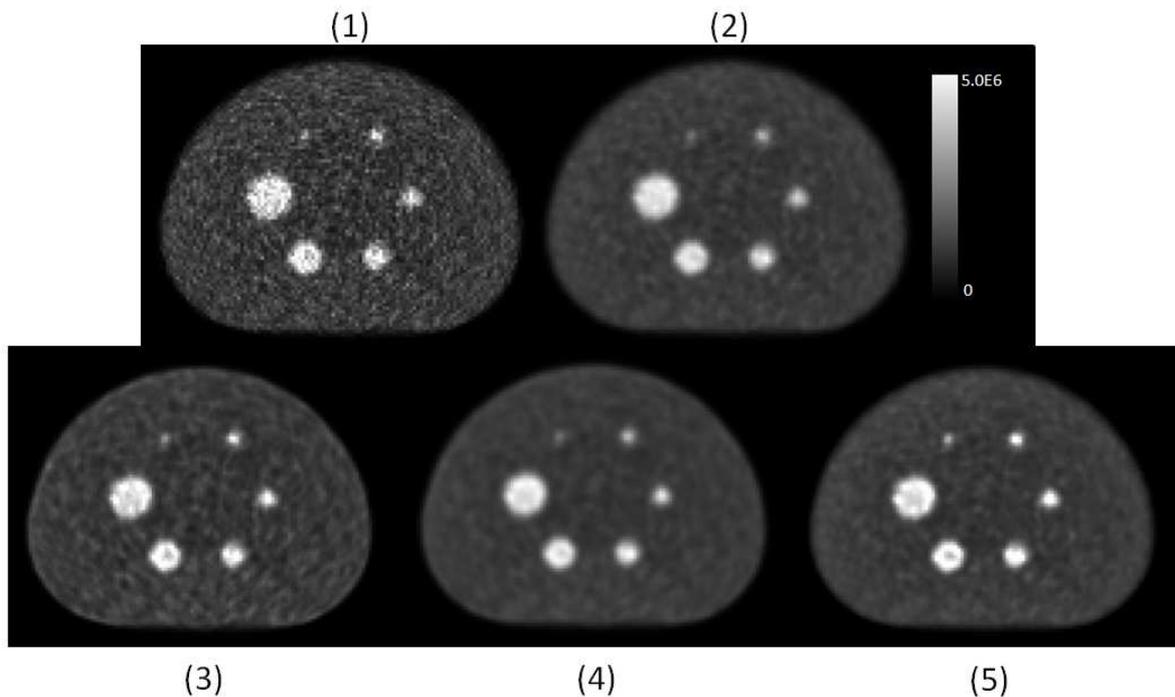


Figure 6.9 : comparaison des résultats de correction des EVP par approches incorporées à la reconstruction et post reconstruction par déconvolution. (1) et (2) représente les images OSEM initiales respectivement (1) sans et (2) avec post filtrage. (3) et (4) correspondent aux images OSEM avec FDP incorporée dans les cas sans et avec post filtrage.(5) représente le résultat de déconvolution de l'image (2)

D'un point de vue qualitatif, on peut constater que l'approche incorporée à la reconstruction génère une image corrigée avec un aspect lissé lorsqu'on considère le cas avec post-filtrage et une image relativement bruitée pour le cas sans post-filtrage. En routine clinique, le bruit introduit par la reconstruction OSEM des images fait qu'on utilise toujours un post-filtrage L'approche post-reconstruction par déconvolution ne peut quant à elle être appliquée que sur l'image OSEM avec post-filtrage comme nous l'avons explicité dans le paragraphe 3.3.1 sur la déconvolution dans la mesure où l'image OSEM initiale est trop contrastée et bruitée (l'image ne comporte pas de flou). Le résultat obtenu par déconvolution présente un compromis entre récupération de la résolution et bruit.

Ces impressions qualitatives sont supportées par des profils passant pas les différentes sphères. La figure 6.10 illustre le recouvrement de résolution pour les cas 10 minutes 4 itérations (images figure

6.9) et également 5 minutes 4 itérations et 15 minutes 4 itérations. Les profils indiquent clairement que l'approche incorporée à la reconstruction avec post-filtrage corrige moins (en termes d'intensité et de résolution au bord des sphères) que la même méthodologie sans post-filtrage et que la déconvolution en post-reconstruction. L'amélioration de contraste s'avère similaire ou plus élevée par l'approche par déconvolution (comparé à l'approche de reconstruction incorporant la FDP) en fonction des sphères considérées et des modes d'acquisition et de reconstruction.

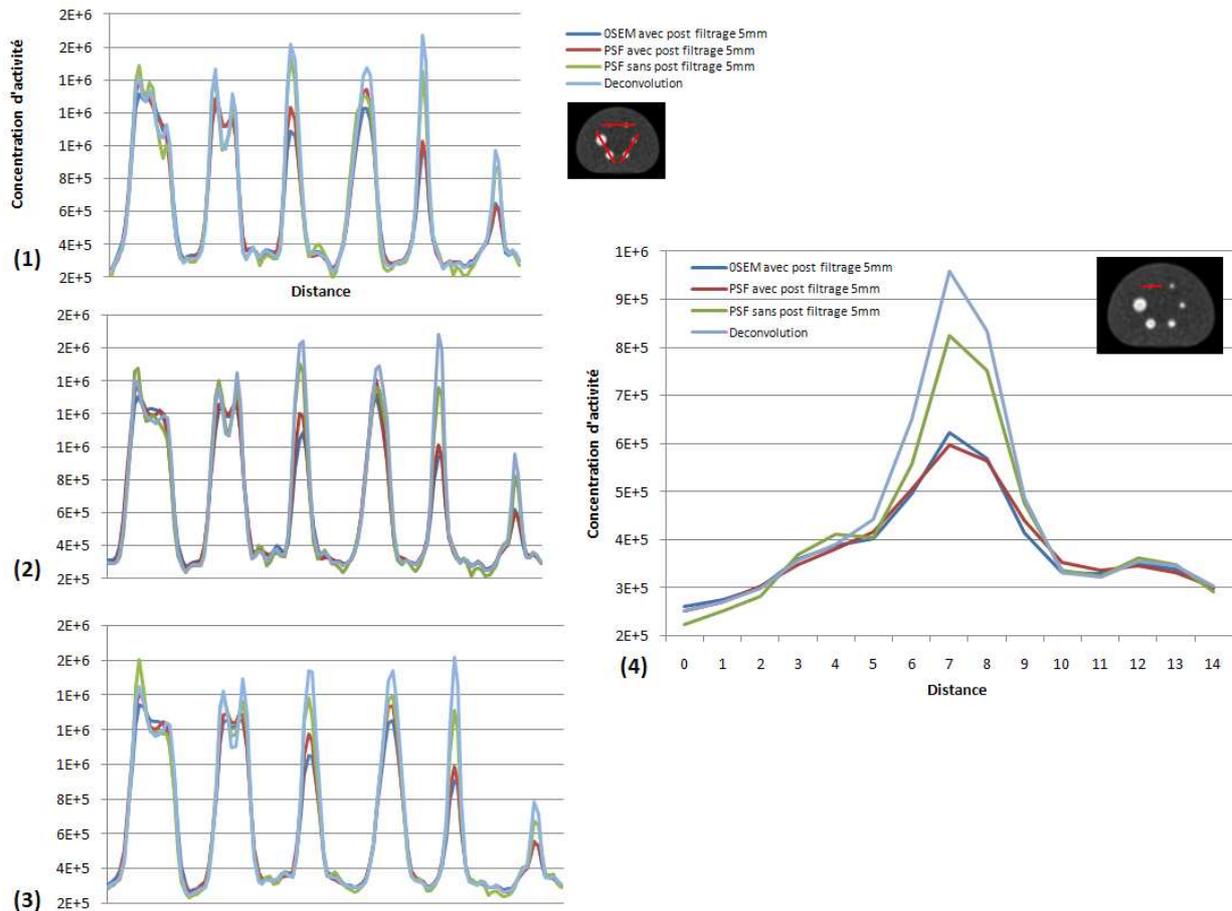


Figure 6. 10 : comparaison de profils passant par les différentes sphères. Profils pour les cas 4 itérations et (1) 5 minutes, (2) 10 minutes et (3) 15 minutes d'acquisition. Le cas (2) est illustré figure 6.9 et (4) représente un zoom sur le profil passant par la petite sphère pour cette configuration.

L'aspect quantitatif est tout d'abord évalué par l'évaluation du bruit au moyen de mesure d'écart type dans différentes régions sphériques homogènes dans le fantôme. La figure 6.11 illustre le % de variation du SD dans ces régions (valeur moyenne des résultats obtenus dans les différentes RDI) comparé au SD dans l'image OSEM initiale post-filtrée. On peut noter que l'approche intégrée à la reconstruction sans post-filtrage génère une augmentation très importante du bruit (supérieur à 80% en moyenne) comparée à la même méthodologie avec post-filtrage et à la déconvolution en post-reconstruction. En moyenne, l'approche incorporée à la reconstruction avec post-filtrage génère une

diminution du bruit de l'ordre de 15% tandis que l'approche par déconvolution aura tendance à introduire du bruit (de l'ordre de 7% en moyenne).

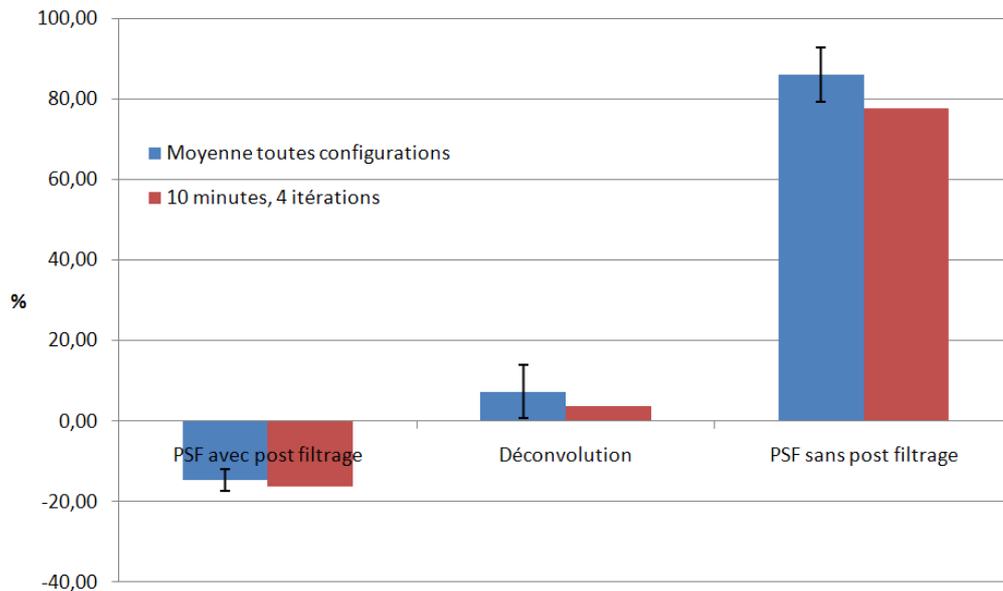


Figure 6. 11 : comparaison des % de variation de SD dans le fond du fantôme par rapport à l'image OSEM post-filtrée sans correction. Moyenne du % de variation pour les différentes configurations (nombre d'itérations, durée d'acquisition). Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % de variation pour les différentes configurations par rapport à la moyenne.

L'aspect quantitatif est également évalué par le calcul de l'augmentation du SNR entre l'image OSEM initiale avec post-filtrage et les images corrigées par les approches incorporées à la reconstruction et post-reconstruction. La figure 6.12 illustre le résultat obtenu pour les images figure 6.11 ainsi que le résultat moyen pour les configurations envisagées (4, 6 itérations, 5, 10, 15 minutes d'acquisition). Les résultats confirment les aspects qualitatifs constatés en figure 6.9. L'approche incorporée à la reconstruction sans post-filtrage dégrade le SNR de l'image pour toutes les sphères du fantôme. Les approches incorporées à la reconstruction avec post-filtrage et post-reconstruction par déconvolution entraînent quant à elles une augmentation du SNR, relativement constante dans le premier cas (augmentation d'environ 6%) et dépendant de la taille de la structure pour le second (jusqu'à 11% d'augmentation).

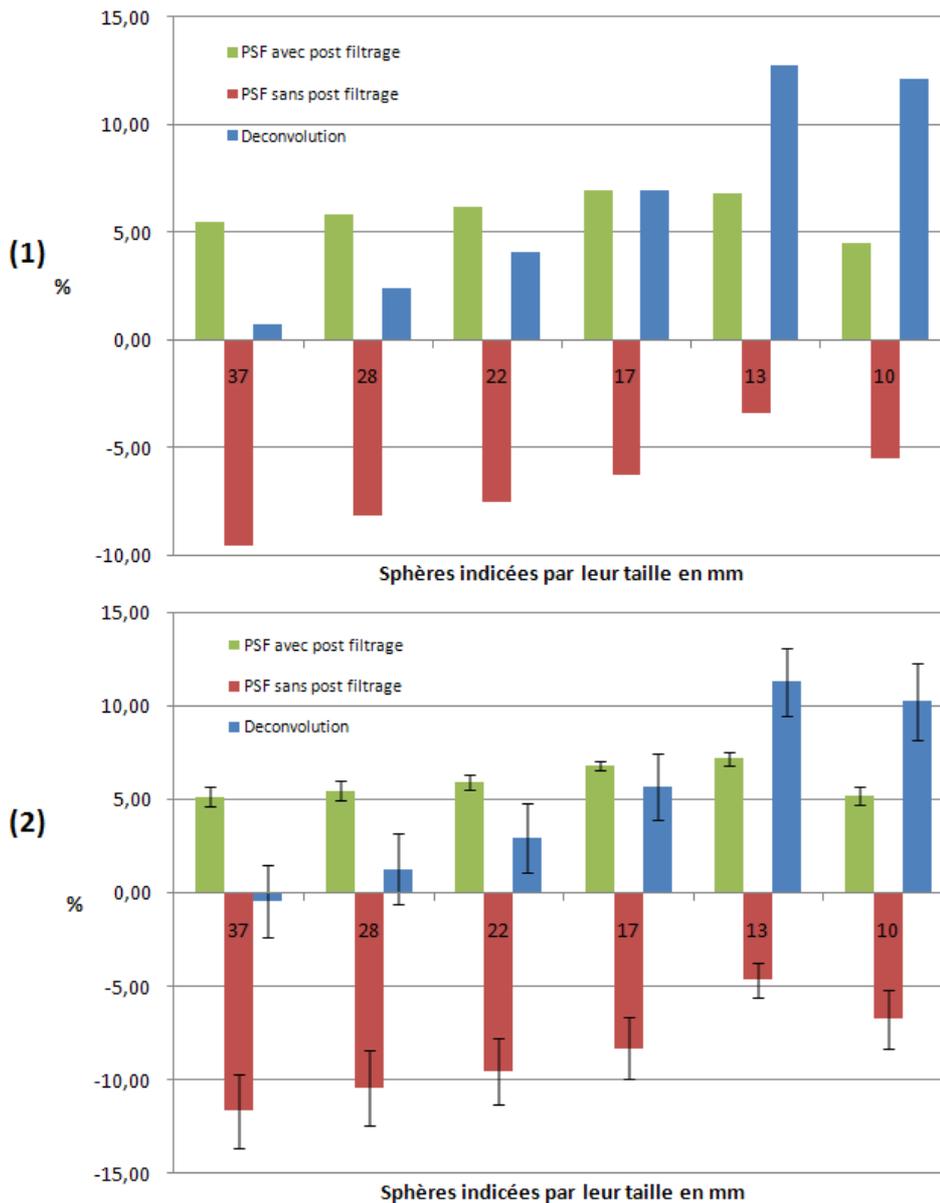


Figure 6. 12 : comparaison des augmentations de SNR dans les différentes sphères. (1) % d'augmentation pour les images présentées figure 6.9. (2) Moyenne du % d'augmentation du SNR pour les différentes configurations envisagées (nombre d'itérations et durée d'acquisition). Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % d'augmentation du SNR pour les différentes configurations par rapport à la moyenne.

Connaissant le ratio d'activité théorique de 4:1 entre les sphères et le fond, il est possible d'évaluer la récupération d'activité au moyen de mesures par les différentes méthodologies. La figure 6.12 illustre les résultats obtenus pour le cas présenté figure 6.9 ainsi que la moyenne des résultats pour les différentes configurations étudiées. On peut constater que l'erreur est plus grande pour les sphères de petites tailles du fait que les EVP sont plus importants, et ce quelle que soit la méthodologie de correction considérée. L'approche intégrée à la reconstruction avec post-filtrage permet d'obtenir une correction significative pour les sphères de tailles 37 et 28 mm en comparaison des autres techniques de correction. Pour les sphères de taille inférieure, cette approche présente les écarts les plus

importants et la correction s'avère faible par rapport aux autres approches. La même méthodologie mais sans post-filtrage entraîne quant à elle une meilleure correction mais reste cependant, en moyenne, inférieure à la déconvolution pour les petites sphères de 22 à 10 mm.

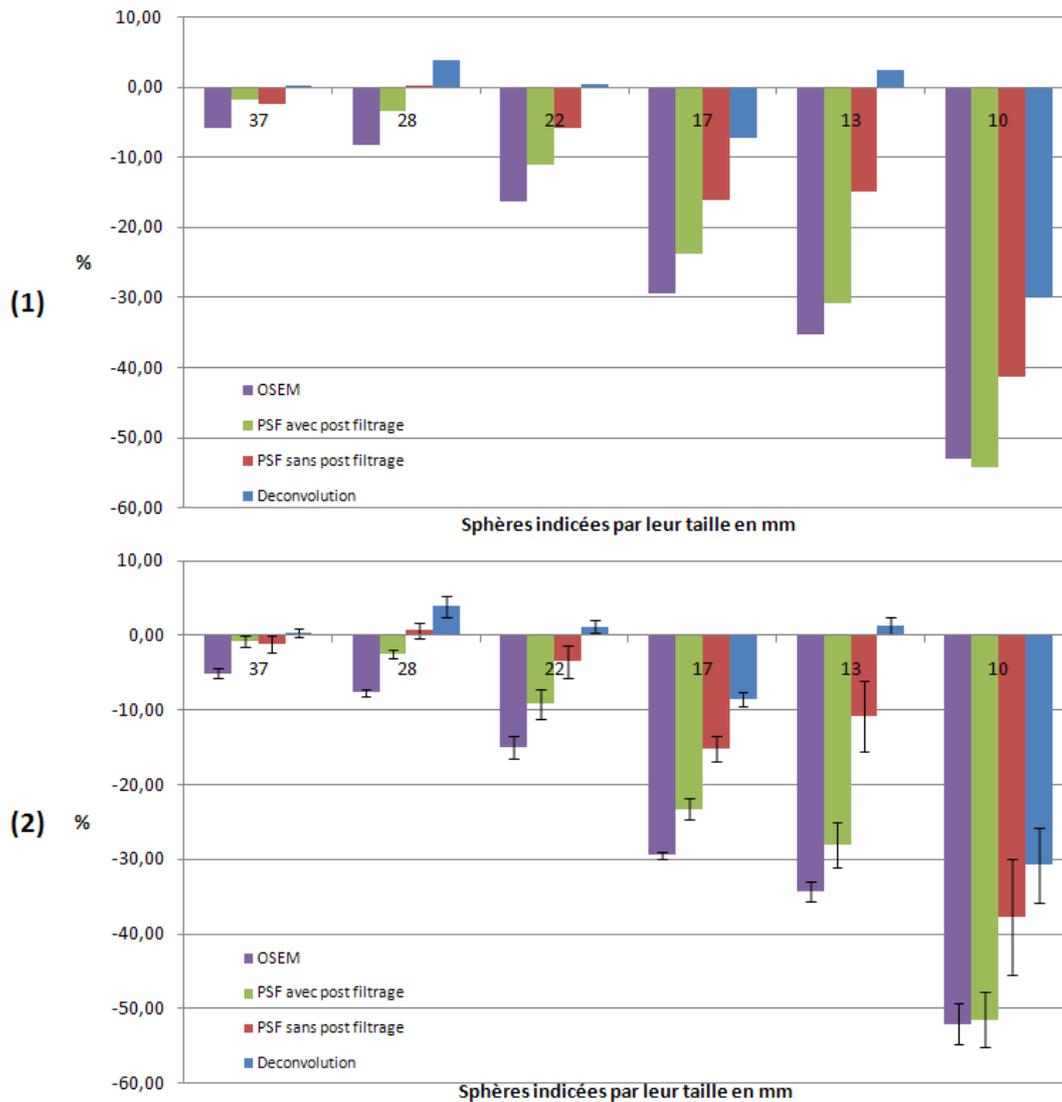


Figure 6.13 : comparaison des % de différence entre les valeurs mesurées et la vérité terrain pour les différentes sphères (différence par rapport au ratio théorique (1) pour les images présentées en figure 6.9. (2) Moyenne du % de différence pour les différentes configurations envisagées (nombre d'itérations et durée d'acquisition). Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % de différence pour les différentes configurations envisagées (nombre d'itérations et durée d'acquisition) par rapport à la moyenne.

Si on considère les récupérations de contraste et de concentration d'activité (figures 6.10, 6.12 et 6.13) dans les différentes sphères par rapport à l'augmentation globale du bruit (figure 6.11), la déconvolution amène au meilleur compromis.

Les images cliniques étudiées ont été obtenues via une caméra TEP/TDM GE Discovery STE. 10 patients ont été inclus dans l'étude. Les acquisitions faites 60 minutes après injection de ^{18}F -FDG à

raison de 5MBq/kg comportaient 3 minutes par pas. La reconstruction des images par OSEM a été traitée avec un nombre d'itérations de 4 ou 6 et avec ou sans post filtrage gaussien de FWHM 5mm. Les résultats sont illustrés en figures 6.14 à 6.17. Une illustration est présentée en figure 6.14 pour une des configurations étudiées (reconstruction OSEM avec 4 itérations et 28 subsets, pour les cas avec et sans post-filtrage gaussien de 5mm de FWHM). On peut constater, de la même manière que pour l'analyse des images synthétiques, que l'approche incorporée à la reconstruction avec post-filtrage de 5mm génère une image avec un aspect certes débruité mais lissé donnant l'impression d'une légère perte de résolution par rapport à l'image d'origine. La même approche, sans post-filtrage génère quant à elle une image beaucoup plus contrastée, mais également plus bruitée que l'image OSEM d'origine. Finalement l'approche post-reconstruction par déconvolution semble représenter un compromis entre niveau de bruit dans l'image et recouvrement de la résolution.

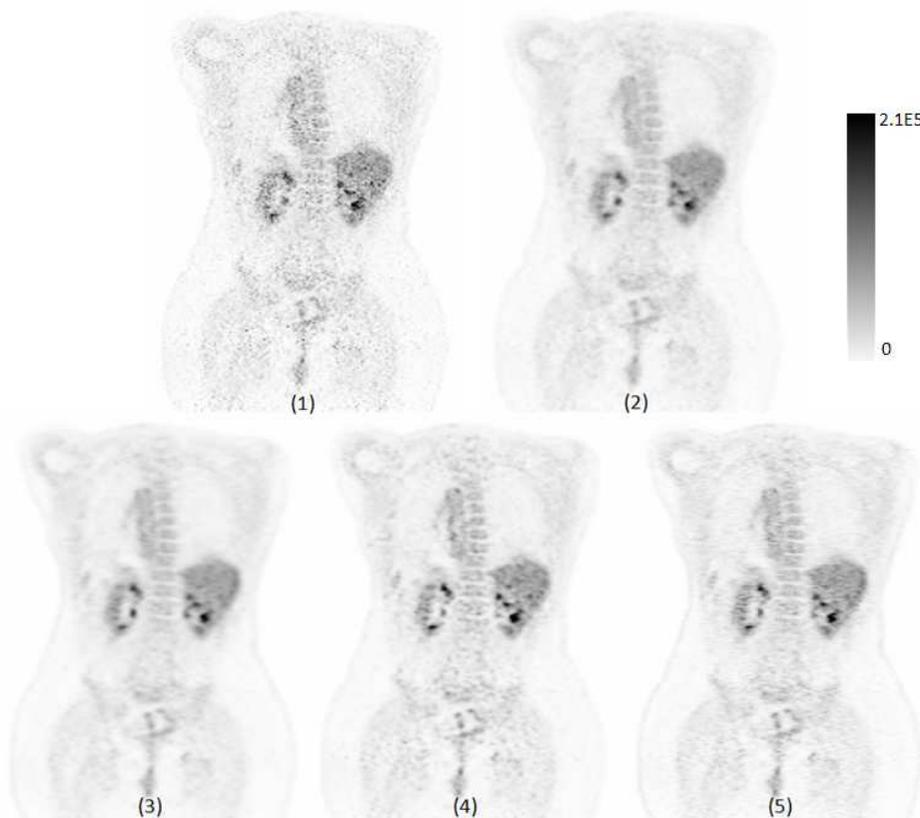


Figure 6. 14 : comparaison visuelle des résultats de correction des EVP par les approches incorporées à la reconstruction des images TEP et en post-reconstruction par déconvolution. Images(1) OSEM reconstruction standard 4 itération 28 subsets, (2) OSEM avec post-filtrage gaussien de 5mm, (3) reconstruction OSEM incorporant la FDP (3) avec et (4) sans post-filtrage de 5mm, (5) déconvolution de l'image OSEM (2)

Il est possible d'évaluer le recouvrement de résolution au moyen de profils passant par les lésions détectées dans les images corps entier. La figure 6.15 illustre le recouvrement de résolution pour le cas 4 itérations pour 4 patients différents. Les profils indiquent clairement que l'approche incorporée à la reconstruction avec ou sans post-filtrage corrige moins (en terme d'intensité et de résolution au bord des sphères) que la déconvolution en post-reconstruction.

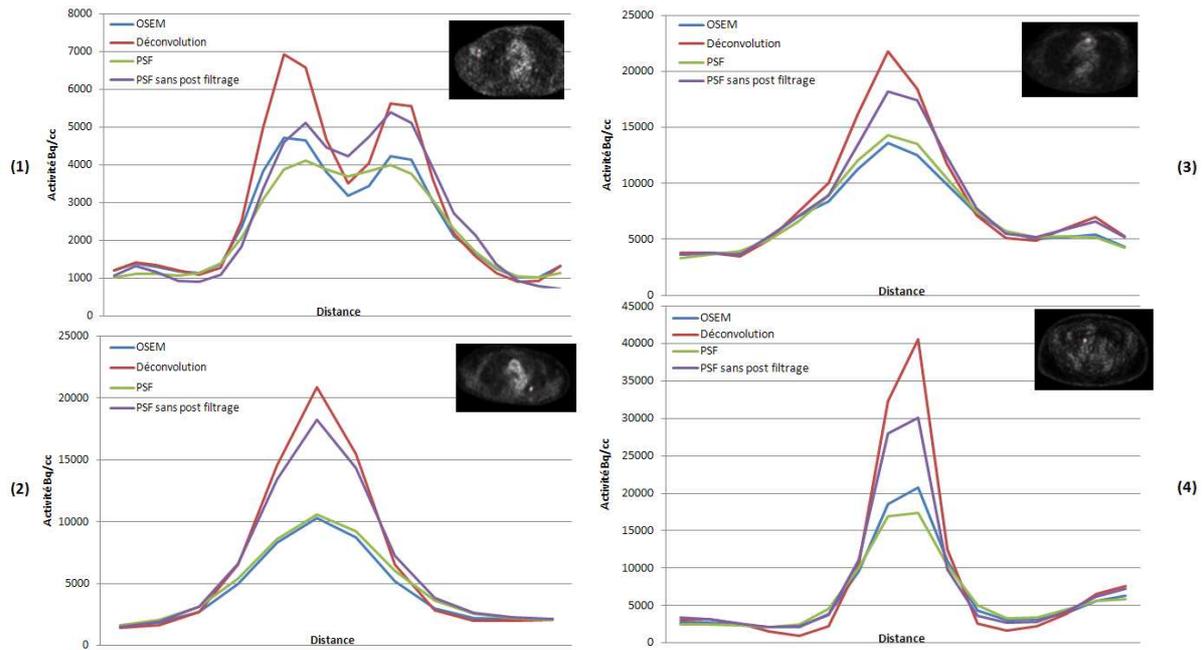


Figure 6. 15 : comparaison de profils passant par des lésions détectés dans les images corps entier. (1) à (4) : différents profils correspondant à des images de patients différents. (2) Représente le profil pour le cas illustré figure 6.14.

L'aspect quantitatif est tout d'abord évalué par le calcul de la variation de l'écart type dans une région homogène comme les poumons (figure 6.16), on constate que l'approche incorporée à la reconstruction entraîne une diminution du bruit (de l'ordre de 12%) dans l'image corrigée, pour le cas avec post-filtrage. Dans le cas de la reconstruction sans post-filtrage, l'amplification du bruit est assez importante (de l'ordre de 22% en moyenne) et supérieure à ce que l'on peut obtenir par une approche post-reconstruction par déconvolution de l'image (+ 10% d'augmentation en moyenne).

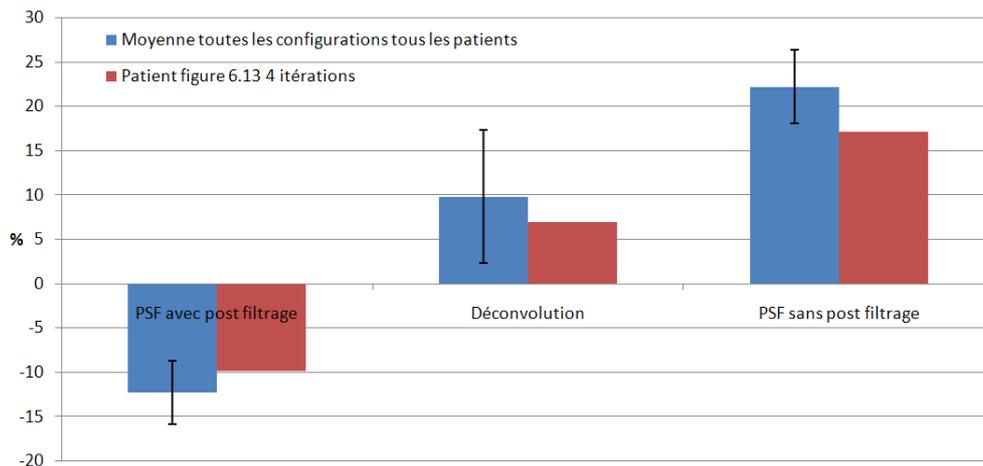


Figure 6. 16 : comparaison des % de variation de SD dans une région homogène (les poumons) par rapport au SD dans l'image OSEM post-filtrée sans correction. Comparaison pour le cas de la figure 6.14 et pour la moyenne des différentes configurations (nombre d'itérations) et des différents patients analysés. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % de variation de SD pour les différentes configurations envisagées par rapport à la moyenne.

L'augmentation du SNR entre l'image OSEM initiale avec post-filtrage et les images corrigées par les approches incorporées à la reconstruction et post-reconstruction est également calculée. La figure 6.17 illustre le résultat obtenu pour les images figure 6.14 ainsi que le résultat moyen pour les configurations envisagées (4 ou 6 itérations) et pour les différentes images traitées (jeu de données de 10 corps entiers). Le calcul du SNR est effectué en considérant le rapport entre une région fixante (lésion) et une région homogène (poumons). On peut constater que l'augmentation du SNR est la plus importante dans le cas de la figure 6.14 et que les résultats en moyennes (toutes images et toutes configurations confondues) sont relativement proches pour les approches incorporant la FDP (environ 6% d'augmentation) comparés à l'approche par déconvolution (augmentation moyenne de 9% environ).

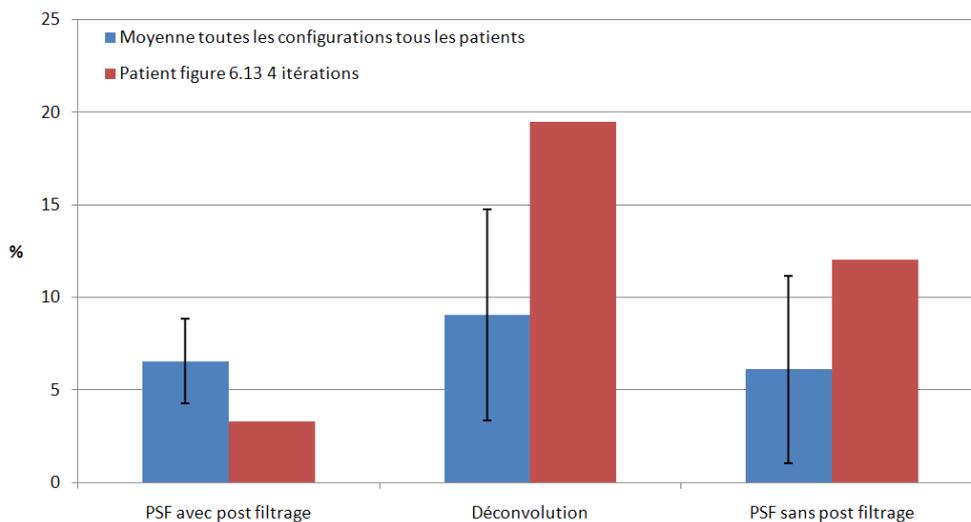


Figure 6. 17 : comparaison des % d'augmentation du SNR (calculés par le rapport entre la fixation maximale dans une lésion et l'écart type dans une région homogène, ici les poumons) par rapport au SNR de l'image OSEM initiale post-filtrée. Résultat obtenus pour un patient (figure 6.14, 4 itérations) et pour l'ensemble des configurations. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type du % d'augmentation du SNR pour les différentes configurations envisagées par rapport à la moyenne.

6.2.5 Conclusions

Les approches post-reconstruction basées sur le voxel pour la correction des EVP, en comparaison avec l'approche incorporant la FDP lors de la reconstruction montre :

- Des améliorations de contraste similaires ou plus élevés
- Un recouvrement de la résolution plus important
- Un processus indépendant du système et de la reconstruction des images
- Parfois une quantité de bruit plus élevée

D'après les résultats présentés obtenus pour des images d'acquisitions fantôme et des images de patients, on peut conclure que l'approche post-reconstruction correspond à un bon compromis entre recouvrement de la résolution, amélioration du contraste et impact du bruit.

Chapitre 7

Conclusions et Perspectives

7.1 Avantages & inconvénients de l'approche MMA 3D locale

L'imagerie multi-modalité est rapidement en train de devenir le gold standard pour les études diagnostiques. Les systèmes TEP/TDM sont à présent largement utilisés en pratique clinique grâce à la fusion automatique des informations anatomiques et fonctionnelles qu'ils fournissent. De plus, les développements de nouvelles technologies permettent des acquisitions simultanées d'images TEP et IRM pour les études cliniques cérébrales (Schlemmer 2008) et on peut s'attendre à ce qu'elles soient également étendues à l'imagerie corps entier.

Ces développements facilitent l'utilisation de l'information anatomique soit durant la reconstruction (correction d'atténuation (Kinahan 1998, Visvikis 2003(b)) ou l'incorporation d'information a priori (Comtat 2002, Nuyts 2005)) ou comme étape de post-processing pour l'amélioration de la précision quantitative et qualitative des images fonctionnelles pour par exemple le débruitage (Turkheimer 2008) ou la correction des EVP (Boussion 2006(a), Shidahara 2009).

La méthodologie MMA récemment introduite pour la correction des EVP (Boussion 2006(a)) est basée sur une analyse mutuelle multi-résolution d'une image fonctionnelle et d'une image anatomique correspondante. Contrairement aux approches standard de correction d'EVP utilisant l'information anatomique (Rousset 1998(a)), la MMA est basée sur le voxel et par conséquent ne requiert pas d'utilisation et donc de segmentation de RDI. Bien que l'algorithme ait été validé sur des jeux de données simulés et synthétiques avec une précision similaire à celle de la méthodologie de référence (Rousset 1998(a)), il existe un certain nombre de limitations associées à son implémentation 2D et au fait que le modèle soit global et linéaire nécessitant une parfaite corrélation entre données anatomiques et fonctionnelles. Ce modèle entraîne l'incorporation de tous les détails anatomiques dans l'image fonctionnelle et peut par conséquent entraîner des artefacts dans les images corrigées où il n'existe aucune corrélation entre détails anatomiques et fonctionnels. Par exemple, il a été montré que la méthodologie fonctionne bien pour un jeu de données TEP FDG / IRM T1 de cerveau (Boussion 2006(a), Boussion 2006(b)) mais ses performances concernant l'imagerie des récepteurs en TEP cérébrale n'a pas été démontrée.

Nous avons développé et évalué un modèle amélioré basé sur une analyse locale adaptative 3D afin de surmonter les limitations soulignées dans la méthode MMA classique. Un recalage précis est considéré comme pré-requis pour à la fois la méthode MMA globale et notre nouvelle méthodologie. L'implémentation est basée sur l'extension de l'analyse 2D au cas 3D et sur l'introduction d'un cube glissant centré sur chaque voxel. De plus, afin d'écarter les détails non corrélés, le modèle linéaire initial a été remplacé par un nouveau basé sur la valeur médiane des ratios voxel à voxel. Par conséquent, les détails anatomiques 3D dans le domaine 3D sont écartés dans les régions où il n'y a pas de correspondance fonctionnelle en terme de fixation. L'évaluation du nouveau modèle sur des jeux de données synthétiques et simulés, démontre d'un côté son efficacité dans les cas de données corrélées (figures 4.5-(A), 4.5-(B), 4.7-(A) et 4.7-(B)) et d'un autre côté, sa précision améliorée dans

les cas de non corrélation entre données structurelles et fonctionnelles (figures 4.5-(C) et 4.7-(C) pour les images synthétiques et figures 4.10 et 4.11 pour les simulées). Le nouveau modèle a aussi été évalué en utilisant des jeux de données cliniques de cerveau et corps entier. Pour ces deux jeux de données cliniques nous avons obtenu des résultats quantitatifs améliorés comparés à la correction MMA 2D globale avec une amélioration significative de la précision qualitative (amélioration de contraste et suppression des artefacts comme démontré en figures 4.13 et 4.14). La méthodologie a finalement pu être validée en clinique comme illustré en figure 4.15.

Bien que cette nouvelle approche permette d'améliorer qualitativement et quantitativement la correction d'EVP en utilisant l'information anatomique et qu'elle est applicable à la fois en imagerie du cerveau et en oncologie, il est cependant nécessaire de considérer ses défauts potentiels associés à toute approche de correction d'EVP en post-processing basée sur l'information anatomique.

Comme la correction est effectuée grâce aux détails de l'imagerie anatomique, s'il n'y a pas assez ou aucune information disponible pour une structure spécifique, la correction d'EVP sera incomplète voire impossible. Même si l'approche MMA 3D locale est capable de prendre en compte la différence anatomo-fonctionnelle, si l'image anatomique ne comporte pas d'information corrélée à une zone de fixation fonctionnelle, l'image corrigée ne comportera certes pas d'artefact mais elle restera également non corrigée dans cette région. Différents niveaux de résolution seront donc présents au sein de l'image corrigée avec des régions corrigées des EVP et d'autres restées intactes. On peut citer à titre d'exemple une hétérogénéité fonctionnelle due à une zone nécrotique non différenciée du reste de la région concernée dans l'image anatomique. La correction ne sera alors que partielle (e.g. le contour de la lésion) laissant une zone non corrigée des EVP (la zone nécrotique). Cet aspect de variation de la correction dans l'image peut être pris en compte par l'utilisation conjointe de la carte des médianes de ratios pour chaque voxel lors de l'interprétation des images corrigées. Cette carte représente en effet le degré de correction qui a été appliqué à chaque voxel de l'image TEP initiale. Une autre possibilité également, s'il n'existe pas de contraste anatomique significatif dans les lésions (e.g. imagerie TDM du foie où les tissus mous et une lésion apparaîtront avec la même densité rendant la lésion anatomique difficile à détecter) mais qu'il existe une relation entre le signal anatomique et le signal fonctionnel, est d'utiliser des protocoles d'acquisition alternatifs (séquences IRM différentes, injection d'un agent de contraste, ...). Une autre limitation potentielle des approches de correction d'EVP basées sur l'utilisation d'images anatomiques vient de la dépendance de l'algorithme au niveau de bruit à la fois dans les images anatomiques et fonctionnelles. Cependant, notre approche calcule un modèle de corrélation local de telle façon que l'information anatomique soit incorporée de façon conditionnelle et de façon que le voisinage de chaque voxel soit pris en compte grâce à la valeur médiane des ratios. Par conséquent, l'approche 3D locale est plus robuste au bruit que l'approche standard précédemment proposée. Le problème du recalage des images est également un facteur limitant pour les techniques de correction d'EVP basées sur la multimodalité. Bien que les approches

2D et 3D soient sensibles à une erreur de recalage spatial entre l'anatomique et le fonctionnel, les nouvelles techniques 3D réduisent l'impact de telles erreurs de part l'approche locale à l'aide d'un cube glissant 3D. Finalement, comme pour toute approche de post-traitement pour la correction des EVP, le nouveau modèle requiert la connaissance de la résolution spatiale des deux modalités afin de procéder au schéma de décomposition par ondelettes. Cependant, notre nouvelle méthodologie avec une erreur de FWHM allant jusqu'à 1mm semble entraîner une correction similaire due à l'analyse locale 3D par fenêtre glissante. Nous posons comme a priori le fait que la FDP soit constante dans chaque dimension pour notre processus 3D. Il s'agit là d'une simplification compte tenu des variations potentielle de la FDP dans le champ de vue dans le cas de l'imagerie corps entier. Cet aspect pourrait être amélioré en modélisant la FDP exacte dans chaque direction selon la position spatiale du voxel analysé.

Une méthodologie améliorée basée sur le voxel a été proposée pour corriger des EVP en tomographie d'émission, surmontant les limitations rencontrées avec la méthode MMA initialement proposée. Elle offre une approche plus universelle qui peut traiter toute combinaison d'images anatomiques et fonctionnelles. Notre nouvelle méthodologie étend le MMA 2D à une analyse MMA 3D locale dans laquelle les détails locaux peuvent être analysés et considérés de façon conditionnelle dans le processus de correction. La correction d'EVP a été appliquée avec succès aux images avec une forte corrélation dans des petites régions pour laquelle l'approche MMA 2D globale était déjà adéquate mais également aux régions plus larges où aucune corrélation n'existait et où l'approche MMA 2D globale échouait. L'approche locale 3D a été testée avec succès et validée sur images synthétiques, simulées et cliniques, évitant les artefacts générés par l'approche 2D globale montrant de plus une robustesse plus importante. L'approche de correction proposée semble être précise et reproductible sans pré-requis particulier concernant les corrélations structurelles en d'intensité entre les images fonctionnelles et anatomiques comme le montre les résultats obtenus sur images synthétiques, simulées et cliniques.

7.2 Avantages & inconvénients de l'approche de déconvolution avec régularisation

L'intérêt d'inclure une étape de régularisation dans le processus de déconvolution n'est plus à prouver et s'avère être un élément essentiel pour traiter les problèmes mal posés. Le débruitage du résidu afin de contrôler le phénomène d'amplification du bruit inhérent au processus de déconvolution est une des techniques possibles de régularisation. Meilleur sera le débruitage (suppression du bruit et préservation des structures d'intérêt) et plus le résultat de la correction des EVP par déconvolution itérative sera efficace, en évitant la divergence (par contrainte sur la solution) et en autorisant un nombre plus grand d'itérations. Les débruitages abordés dans ce manuscrit peuvent être intégrés à un

processus de déconvolution itérative en remplacement du débruitage par ondelettes proposé dans (Boussion 2009) dans l'algorithme de Richardson Lucy par exemple.

Nous avons présenté et testé deux différentes approches, une basée sur le débruitage par ondelettes et l'autre sur une approche combinant ondelettes et curvelets, les deux n'étant pas conçues initialement pour l'imagerie médicale quantitative. Les résultats obtenus ont également été comparés à une approche classique par filtrage gaussien.

Le but de cette étude consistait à obtenir un débruitage efficace en termes d'aspects quantitatifs et qualitatifs et également de souligner les limitations de techniques telles que le filtrage Gaussien ou l'approche par ondelettes.

Si le débruitage par ondelettes est considéré comme une méthode de référence il souffre cependant de quelques limitations dues au traitement non optimal des discontinuités des contours. Une nouvelle approche géométrique multi-échelle, la transformée de curvelet, permet d'étendre les propriétés des ondelettes pour tenir compte des propriétés directionnelles dans l'image, telles que les contours. Cependant, dès qu'un élément isotropique doit être analysé et débruité dans l'image, la transformée en ondelette reste optimal. Afin de traiter le problème de perte de résolution associée au débruitage standard, nous avons considéré une stratégie combinant les transformées en ondelettes et curvelets. L'image initiale est tout d'abord débruitée par une approche en ondelettes. Différentes transformées en ondelettes existent de même qu'il existe différentes approches de débruitage par ondelettes, telle que l'approche standard SureShrink proposée en TEP (Turkheimer 1999), actuellement considérée comme approche de référence. Nous avons cependant décidé d'implémenter un nouvel algorithme de débruitage en ondelettes, nommé BiShrink, et plus spécifiquement sa version locale adaptative (Sendur 2002(b)) qui surpasse l'approche SureShrink en terme de débruitage en prenant en compte les relations statistiques entre les coefficients d'ondelettes. Une fois l'image initiale traitée, les informations sur les contours, perdues lors de l'analyse sont extraites de l'image résiduelle (différence entre l'image initiale et l'image débruitée) par une approche locale de l'analyse par curvelet multiéchelle (Bao 2008). L'image finale est la combinaison du résultat de débruitage en ondelettes et des informations sur les bords obtenues par analyse en curvelet. On doit noter que d'autres techniques pourraient être appliquées en première étape de cette approche (avant l'analyse en curvelet) telle qu'une approche plus sophistiquée basée ou non sur les ondelettes. L'algorithme complet est rapide et automatique et le seul paramètre requis nécessitant d'être fixé est le nombre d'angles de l'analyse pour la transformée de curvelet. Cependant, notre étude n'a montré qu'une faible variation des résultats (de l'ordre de 4%) pour différents angles étudiés. Tous les résultats ont été présentés en utilisant 16 angles. Le paramètre le plus important dans cette approche est l'estimation du bruit. Nous avons utilisé une mesure automatique introduite par Donoho et faisant office de technique de référence. On doit cependant noter que si une meilleure mesure pouvait être obtenue, les approches par ondelettes et curvelet pourraient être améliorées car elles sont statistiquement dépendantes du niveau de bruit au

sein des images. Les résultats obtenus montrent clairement que l'approche gaussienne tout comme l'approche par ondelette seule peut entraîner une perte de contraste et une diminution de la valeur moyenne d'intensité au sein de RDI contrairement à la stratégie combinant ondelettes et curvelets. La transformée en curvelets fournit des résultats satisfaisants, proches de ceux obtenus par ondelettes seules en terme d'augmentation du SNR et de diminution de SD mais le plus important, avec une perte de résolution plus faible ce qui est important dans des modalités d'imagerie comme la tomographie d'émission. Le débruitage en ondelettes peut atténuer le contraste et diminuer l'intensité dans de grandes régions mais apparait cependant beaucoup plus fiable que le filtrage gaussien qui dégrade de façon très importante le contraste et l'intensité moyenne dans les petites lésions. Le filtrage gaussien agit comme un filtre lissant et on doit garder à l'esprit qu'il altère les valeurs des voxels de façon uniforme dans toute l'image. Le débruitage basé sur les ondelettes au contraire est beaucoup plus sélectif et permet de modifier les valeurs de voxels à différents niveaux de résolution, rendant possible la distinction entre le contraste au niveau des contours et le bruit. Cependant, comme il a pu être constaté sur des jeux de données synthétiques, simulées et cliniques, les méthodologies en ondelettes peuvent aussi entraîner la perte de contraste et de structure lors de l'étape de débruitage. Ces derniers peuvent être alors récupérés grâce à une analyse par curvelets.

7.3 Conclusions relatives aux études sur la comparaison des méthodes de corrections des EVP

Les comparaisons des méthodes incorporées à la reconstruction avec l'approche post reconstruction par déconvolution ont pu souligner différents aspects, que ce soit pour la TEMP comme pour la TEP. Si l'approche post-reconstruction par déconvolution introduit souvent du bruit dans les images corrigées, elle montre également systématiquement des améliorations de contraste similaires voire plus élevés ainsi qu'un recouvrement de la résolution plus important. Cette méthodologie post reconstruction peut par conséquent être considérée comme un bon compromis pour la correction des EVP d'autant qu'il s'agit d'un processus indépendant du système et de la reconstruction des images. Si l'on compare les résultats obtenus en TEP et en TEMP, on peut constater que cette dernière modalité d'imagerie n'est pas autant corrigée que la première. L'hypothèse que nous pouvons émettre à ce sujet est que le processus de correction des EVP incorporé à la reconstruction des images TEMP inclus également une modélisation et une correction des autres phénomènes tels que le diffusé et l'atténuation pouvant avoir un impact sur le résultat final. Finalement nous pouvons citer la possibilité d'utiliser la déconvolution sur les images reconstruites avec incorporation de la FDP. Un résultat est illustrée en figure 7.1, montrant un meilleur contraste que pour le résultat de déconvolution appliquée à l'image OSEM sans incorporation de la FDP.

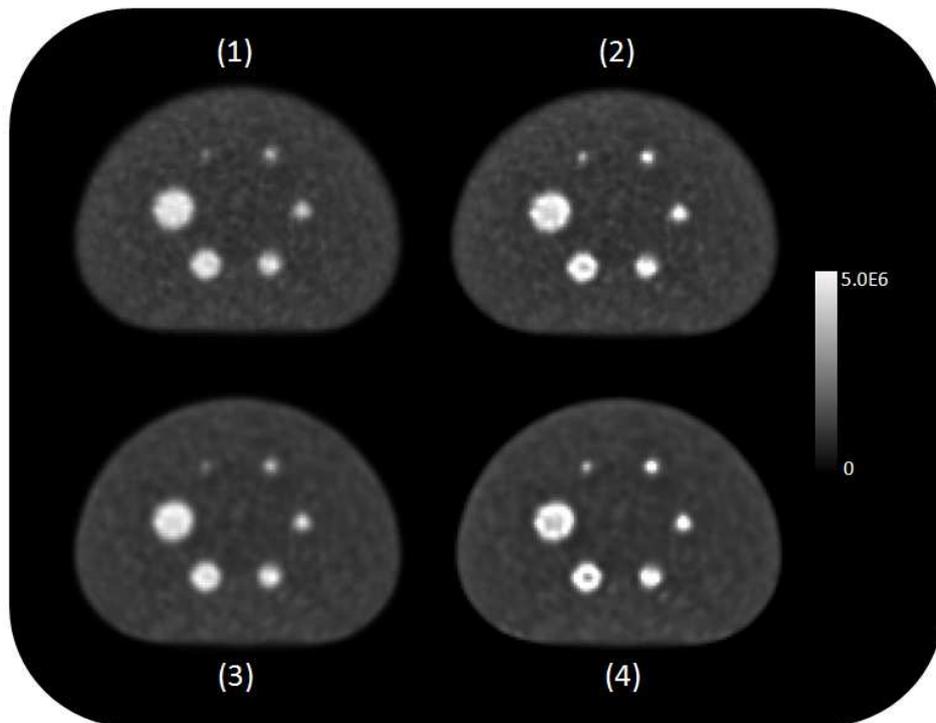


Figure 7.1 : comparaison des résultats de correction des EVP par déconvolution. Image originale OSEM 10 minutes, 4 itérations, 5mm post filtrage gaussien (1) avant et (2) après correction des EVP par déconvolution. Image avec reconstruction OSEM incorporant la FDP (3) avant et (4) après correction des EVP par déconvolution.

7.4 Perspectives

7.4.1 Approche locale de correction des EVP par matrice de contamination croisée

Comme nous l'avons vu lors dans le chapitre sur l'état de l'Art en correction des EVP en tomographie d'émission, les principaux facteurs limitant de l'approche par matrice de transfert géométrique (Rousset 2008) sont la nécessité de disposer d'une image anatomique et d'une méthode de segmentation automatique ainsi que la supposition que les valeurs sont constantes dans chacune des RDI identifiées.

Nous rappelons tout d'abord cette technique avant de détailler l'approche que nous proposons afin de l'améliorer et ce en prenant l'exemple de la correction des valeurs dans le striatum contaminé par les EVP.

Comme nous l'avons vu, les EVP sont liés au flou présent dans les images d'émission et ce dernier peut être caractérisé de façon simplifiée par la fonction de dispersion ponctuelle (FDP) qui peut être simulée par un filtre gaussien 3D. Lors d'une mesure d'activité dans une petite zone telle que le striatum (noyaux caudés et putamen) les EVP se caractérisent par une sous estimation de l'activité moyenne dans cette zone ainsi qu'une contamination des activités entre zones voisines. Dans

l'approche de Rousset (Rousset 2008), ces défauts peuvent être corrigés d'un point de vu quantitatif en ayant une connaissance a priori de la FDP du système ainsi que des zones anatomiques et nous émettons deux hypothèses :

- La concentration est homogène dans les structures considérées
- Le système est linéaire :

$$Y_i = A_{ij} \cdot X_j \quad \text{où} \quad \begin{array}{l} Y \text{ est la mesure d'activité (coups/pixel)} \\ X \text{ est la concentration des activités (Bq/ml)} \\ A \text{ est la matrice de correction} \end{array} \quad (7.1)$$

La matrice de correction s'obtient par une étape de simulation. Tout d'abord nous disposons de RDI anatomiques issues de la segmentation de l'image IRM ou TDM du patient si celle-ci est disponible ou bien d'un modèle anatomique statistique moyen, l'image fonctionnelle à corriger et l'image anatomique étant parfaitement recalées. Nous dégradons ensuite de manière indépendante ces zones anatomiques en effectuant une convolution par la FDP simulée par une gaussienne 3D. Les RDI dégradées ainsi obtenues sont géométriquement semblables à celles issues d'images de tomographie d'émission. Pour chacune de ces régions nous pouvons maintenant déterminer d'une part l'activité présente dans la zone mais surtout la contribution des autres zones dans cette activité en mesurant celle contenue dans les intersections entre la zone anatomique dégradée et les autres zones dégradées mais non seuillées (figure 7.2).

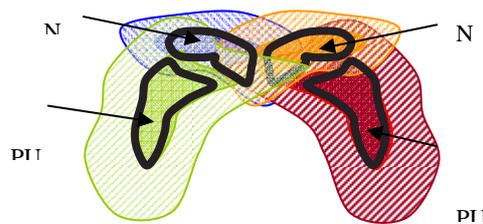


Figure 7. 2 : schéma de contamination croisée illustré pour les structures d'intérêt composant le striatum. Les zones pleines correspondent aux RDI anatomiques et celles hachurées aux RDI dégradées. On peut noter que l'activité de chaque région contribue à celle des régions voisines.

Les RDI dégradées indiquent la proportion du signal provenant d'une structure donnée et détecté dans les autres structures. En répétant cette étape pour chaque compartiment on peut calculer les coefficients de transfert A_{ij} correspondant à la fraction de signal provenant du compartiment i et

déecté dans le compartiment j . Les valeurs corrigées des EVP pour chaque compartiment j sont obtenues en résolvant le système de n équations à n inconnues ou en inversant la matrice :

$$X = A^{-1}Y \quad (7.2)$$

L'avantage de l'approche de Rousset (Rousset 2008) est qu'il n'est pas nécessaire de prendre en compte le bruit dans les calculs. Rousset *et al.* ont en effet montré que l'hypothèse de l'homogénéité de l'activité dans chacune des structures considérée permet de transformer un modèle plus général du type $Y = AX + N$ avec N un bruit additif, en un modèle de type $Y = AX$.

Comme nous l'avons vu la méthodologie GTM est limitée par la nécessité de disposer d'une segmentation manuelle ou automatique d'une image anatomique et bien souvent cette opération est manuelle donc le résultat dépend de l'utilisateur. En conséquence, ces méthodologies ne sont pas reproductibles pour atteindre une précision suffisante. Il faut aussi souligner que le temps nécessaire à une segmentation manuelle est trop long pour un usage en routine clinique. De plus ces approches sont organe-spécifiques, c'est-à-dire qu'elles ne sont développées que dans un contexte clinique défini, comme la neurologie, ou la cardiologie, et ne peuvent être appliquées à des tissus autres que ceux pour lesquels elles sont prévues. Enfin, ces méthodologies sont exclusivement quantitatives. Elles fournissent des valeurs d'intensité corrigées moyennes, à l'intérieur de régions homogènes. La correction ne peut fonctionner de façon globale en ce sens qu'elle ne s'intéresse qu'à des régions déjà classées comme normales ou pathologiques. Il n'existe pas d'images intégralement corrigées voxel à voxel et utilisables pour des analyses ou traitement a posteriori.

Nous avons essayé de passer outre ces difficultés en transformant l'approche de Rousset standard par une méthodologie locale ne nécessitant pas d'imagerie anatomique, d'hypothèse d'activité constante dans chaque région et générant une image corrigée des EVP et donc exploitable pour des traitements ultérieurs.

La première approche a consisté à considérer chaque voxel dans l'image comme une région spécifique d'intensité constante tout en conservant le même principe de correction. Cette version « locale » de l'approche GTM traite chaque voxel indépendamment en calculant la contamination qu'il génère dans les autres voxels adjacents dans l'image. Nous construisons ainsi une matrice A de la même manière que dans l'approche standard (figure 7.3).



$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \square \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{21} & \square & a_{n1} \\ a_{12} & a_{22} & \square & \square \\ \square & \square & \ddots & \square \\ a_{1n} & \square & \square & a_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \square \\ x_n \end{pmatrix}$$

Figure 7.3 : étalement d'un voxel en considérant la FDP du système d'imagerie et la matrice de contamination avec y_i l'activité observée dans le voxel i , a_{ij} , la contamination croisée (activité du voxel i étalée dans le voxel j) et x_i , l'activité vraie que l'on cherche à retrouver dans le voxel i

L'avantage est que l'on travaille au niveau du voxel et non de RDI. Toute l'image peut être corrigée des EVP avec un processus de correction qui ne requiert plus d'image anatomique et de segmentation de cette dernière. L'inconvénient majeur est toutefois la difficulté à résoudre un tel système linéaire à la fois en gestion de la mémoire et en temps de calcul. Si on considère typiquement une image de (128*128*30), la matrice A sera de taille (128*128*30) x (128*128*30), soit (491.520 x 491.520) éléments.

On peut cependant prendre en considération certains points concernant la matrice:

- Il s'agit d'une matrice Toeplitz (matrice à diagonales constantes) et par conséquent elle est symétrique
- elle ne comporte que des nombres positifs ou nuls
- elle est creuse (comporte beaucoup de 0 en dehors de la diagonale).
- elle peut être "définie positive"

De plus, tous les voxels subissent le même étalement (si l'on reste sur l'hypothèse d'une FDP stationnaire) donc la matrice A peut être générée très rapidement par décalage à partir de l'étalement d'un voxel.

Ces considérations permettent de simplifier la génération de la matrice A ainsi que la résolution du système d'équations linéaires en utilisant des méthodes adaptées (factorisation de Cholesky, Gradient conjugué ...). Mais l'implémentation reste toutefois délicate en terme de gestion de mémoire et de temps de calcul, le système linéaire étant de très grande taille).

La seconde approche a consisté à traiter la méthode GTM de façon locale mais en ajoutant une contrainte supplémentaire. On conserve le même principe que précédemment au niveau du voxel, mais

on traite chaque voxel en limitant l'analyse à une certaine distance autour de celui-ci de telle sorte que les autres voxels adjacents soient trop éloignés pour influencer sa valeur (figure 7.4 avec une illustration 1D de 2 voxels ne se contaminant pas entre eux).

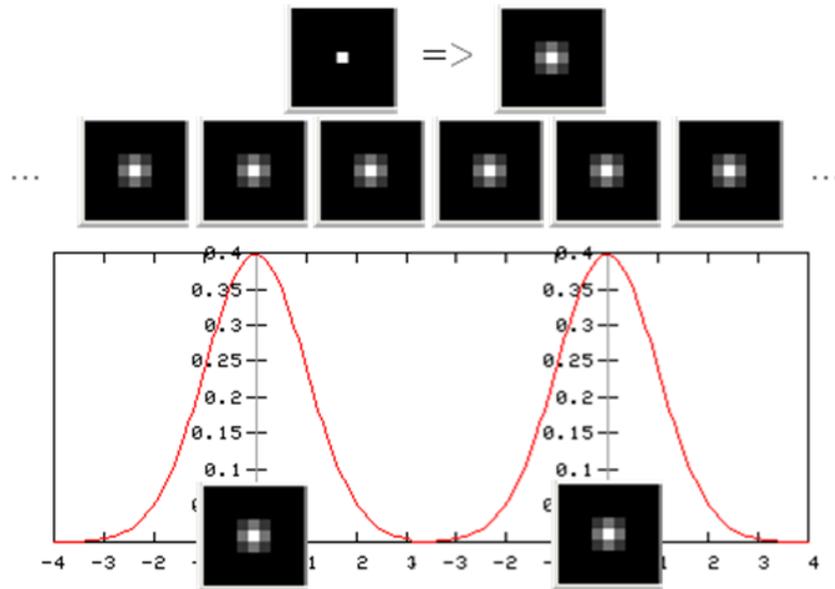


Figure 7. 4 : chaque voxel est étalé et on calcule la contamination qu'il génère dans les autres voxels adjacents dans l'image en se limitant à une fenêtre 3D centrée afin de générer la matrice A

En utilisant une fenêtre 3D glissante pour chaque voxel de l'image, on se retrouve donc à devoir résoudre typiquement $128 \times 128 \times 30$ (soit 491.520) systèmes linéaires de taille réduite. Typiquement $(13 \times 13 \times 13) \times (13 \times 13 \times 13)$ ($13 = 2 \times \text{largeur à mi hauteur de la gaussienne} + 1$) pour une FWHM de 6 voxels en TEP (si 1 voxel = 1 mm), soit de taille environ 2200×2200 . Le système linéaire est à présent de taille raisonnable, permettant une résolution rapide.

Cette méthodologie a été implémentée en C et en matlab et nécessite toutefois encore des ajustements pour une résolution efficace des systèmes linéaires et notamment la gestion de la taille de la fenêtre 3D afin d'éviter d'éventuels effets de bords. Il est de plus nécessaire d'évaluer l'impact du bruit dans une telle méthodologie. Un résultat préliminaire est illustré en figure 7.5.

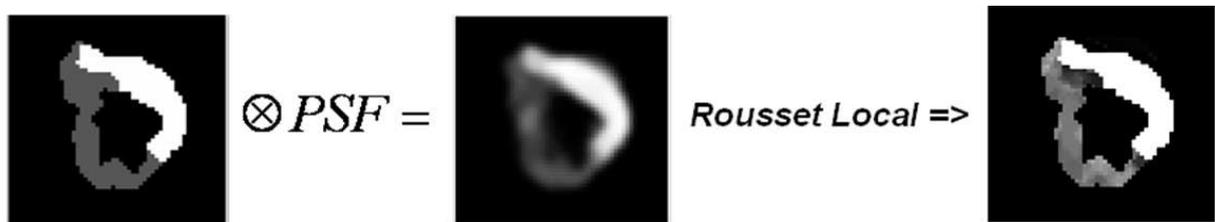


Figure 7. 5 : résultat préliminaire de l'application de l'approche locale de correction des EVP par matrice de contamination croisée

7.4.2 Correction des EVP par MMA 3D locale sans apport anatomique

L'avancée en terme de segmentation des images fonctionnelles permet actuellement de s'affranchir dans certains cas de l'imagerie anatomique lorsque celle-ci n'est pas disponible ou que le recalage ou la segmentation n'est pas satisfaisant. Une approche récente (Hatt 2009) permet en effet une détermination automatique précise des volumes fonctionnels en imagerie d'émission. La plupart des techniques proposées jusqu'alors sont basées sur des seuillages déterministes, peu robustes au bruit et aux variations de contraste et incapables de gérer les hétérogénéités dans la distribution d'activité (e.g. Nestle 2005, Krak 2005). L'approche proposée par Hatt *et al.* est fondée sur la segmentation statistique des images, couplée à une modélisation floue, permettant de prendre en compte à la fois l'aspect bruité et l'aspect flou des images de médecine nucléaire. Cette méthode a pu être validée et montre un comportement plus robuste par rapport au bruit, aux variations de contraste et aux paramètres d'acquisition et de reconstruction, comparé aux méthodes de référence basées sur des seuillages. Dans le cadre de la correction d'EVP, cette méthodologie peut par conséquent être utilisée pour se passer de l'imagerie anatomique autant pour les méthodes basées sur les RDI que pour les méthodes basées sur le voxel. A titre d'exemple, la méthodologie présentée par Hatt *et al.* a pu être utilisée en combinaison avec l'approche multirésolution mutuelle 2D globale (Boussion 2008) et a montré une amélioration significative du point de vue quantitatif et qualitatif (contraste) similaire à celle obtenue en considérant l'imagerie anatomique. Cette approche de segmentation peut considérer différentes classes ou niveaux de segmentation au sein d'une lésion identifiée (e.g. niveau de fixation hétérogène due à une partie nécrotique). Il peut être par conséquent d'intérêt d'appliquer la correction des EVP par approche 3D locale dans la mesure où un modèle global pourrait ne pas être parfaitement adapté dans un tel cas.

7.4.3 Utilisation des EVP pour l'amélioration de la détection et du diagnostic

Comme nous avons pu le voir à plusieurs reprises jusqu'à présent, les approches de corrections des EVP que nous avons présentées corrigent au moins partiellement les images fonctionnelles d'un point de vue qualitatif (diminution du flou dans les images, amélioration du contraste) et quantitatif (correction des valeurs sur ou sous estimée de part l'effet d'étalement de la FDP).

Ces méthodes de correction peuvent par conséquent permettre une amélioration de la détection des foyers de fixation lors de la lecture et de l'interprétation des images par un spécialiste. Comme on peut le voir sur la figure 7.6 dans le cadre de l'imagerie ORL en TEP, une approche de correction comme la déconvolution itérative avec régularisation présentée au chapitre 3 permet d'aboutir à une image de meilleure résolution spatiale, plus contrastée et où les lésions sont plus facilement détectables. La tâche du clinicien est par conséquent facilitée et son diagnostic peut être conditionné par l'amélioration quantitative apportée par les approches de correction (fixation ganglionnaire augmentée

comme illustré en figure 7.6). L'amélioration apportée par les approches de correction des EVP peut aussi concerner les approches de détection automatique des lésions en TEP basées sur des systèmes CAD (computer-aided detection pour détection assistée par ordinateur). Une étude est actuellement en cours afin de déterminer l'impact d'une approche de déconvolution sur les performances de détection d'un système CAD (Tomei 2008) sur une base de données 3D FDG TEP simulées réalistes (Tomei 2009).

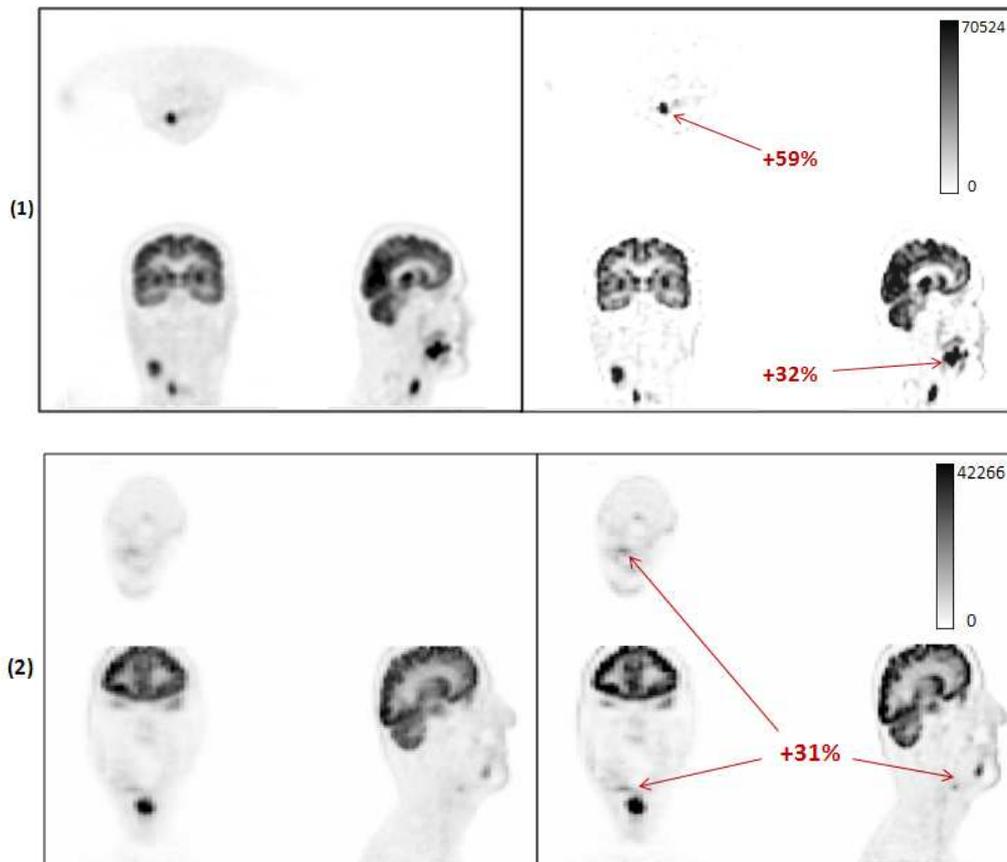


Figure 7.6 : illustration de l'amélioration qualitative et quantitative apportée par une approche de déconvolution itérative avec régularisation par ondelettes/curvelets (c.f. chapitre 3) en TEP ORL chez deux patients.

7.4.4 Déconvolution avec FDP non stationnaire

Si les approches de déconvolution vues précédemment se basent sur l'hypothèse d'une FDP stationnaire, il faut cependant noter qu'en tomographie d'émission cette supposition est rarement vérifiée. Si l'on considère une petite région au centre du champ de vue de la caméra, la variation spatiale de la FDP n'aura qu'un faible impact sur un résultat obtenu en utilisant une FDP stationnaire. Si l'on considère au contraire, à titre d'exemple, une image corps entier, la valeur de la FWHM de la FDP peut varier de quelques millimètres en fonction de la région considérée dans le champ de vue. Le résultat de la déconvolution pourra, en ne tenant pas compte de cette variation spatiale, générer des sous-évaluations de la correction voire même des artefacts. La figure 7.7 illustre un résultat

synthétique obtenu pour une source ponctuelle en considérant respectivement une FDP fixe et une FDP variant dans l'espace.

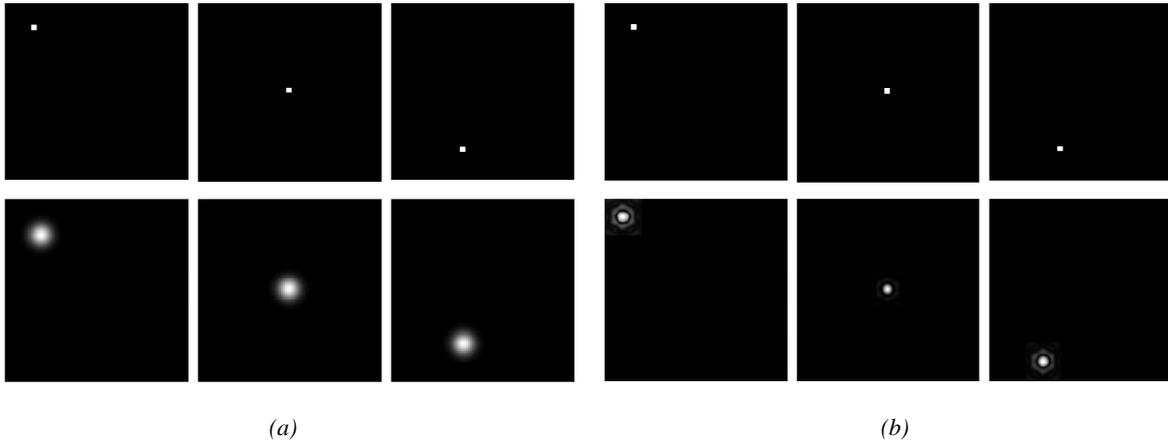


Figure 7. 7 : images synthétiques d'une source ponctuelle située en 3 points différents du champ de vue pour respectivement (a) une FDP stationnaire et (b) une FDP non stationnaire

Comme nous l'avons vu précédemment, un flou homogène peut être décrit par une convolution. Si on considère le cas continu d'une convolution d'une image 3D $f(x,y,z)$ par une FDP stationnaire 3D $h(x,y,z)$ nous obtenons le résultat suivant :

$$g(x, y, z) = f \otimes h = \int f(x - s, y - t, z - u)h(s, t, u)dsdtdu \quad (7.3)$$

Dans cette formule la FDP est identique pour chaque voxel. On ne tient donc pas compte de la variation de la résolution spatiale dans le champ de vue de la caméra.

Comme la quantité de flou que l'on peut trouver au sein d'une image TEP est différente pour chaque partie de l'image, cette variation de flou peut être décrite au moyen d'une opération de convolution plus générale comme suit:

$$g(x, y, z) = f \otimes h = \int f(x - s, y - t, z - u)h(x - s, y - t, z - u; s, t, u)dsdtdu \quad (7.4)$$

Dans cette équation, la FDP est différente pour chaque coordonnée (x,y,z) dans l'espace. On parle alors de convolution variant dans l'espace.

Dans le cadre de la déconvolution, cette approche peut être implémentée directement au sein des algorithmes itératifs en remplacement de la convolution stationnaire. Si le temps de calcul est plus important (vu que chaque point de l'espace requiert une analyse individuelle en fonction de la valeur de la FDP aux coordonnées spécifiées), une telle approche apporte cependant une précision supplémentaire et permet d'être plus fidèle à la dégradation réellement subie par la distribution d'activité.

Jeu de données

Nous avons considéré l'image synthétique suivante figure 7.8 (dimension 128x128x128, voxel $2 \times 2 \times 5 \text{mm}^3$) représentant une structure comportant deux niveaux d'activité. Cette image a été générée manuellement, coupe par coupe, en se basant (pour la forme et l'activité mesurée) sur une image clinique d'un patient atteint d'un cancer des poumons (tumeur de taille 8 par 6 cm environ).

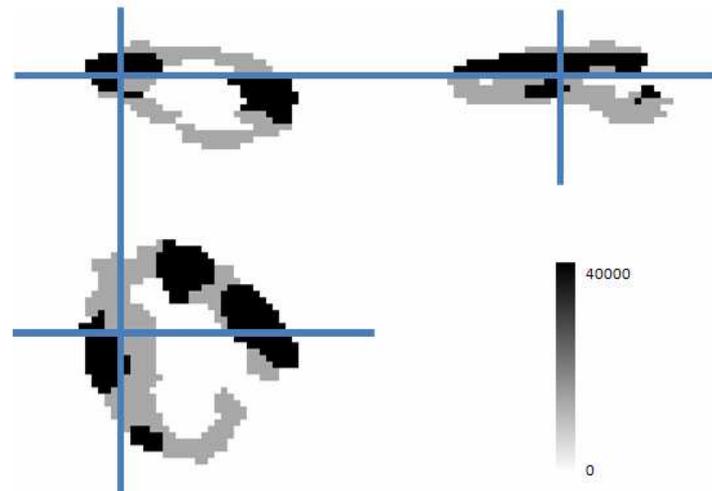


Figure 7. 8 : distribution d'activité vraie. Image synthétique comportant 2 niveaux d'activité différents

Pour le cas stationnaire, nous avons choisi une FDP de FWHM fixée à 4 mm et obtenu le résultat illustré figure 7.9 :

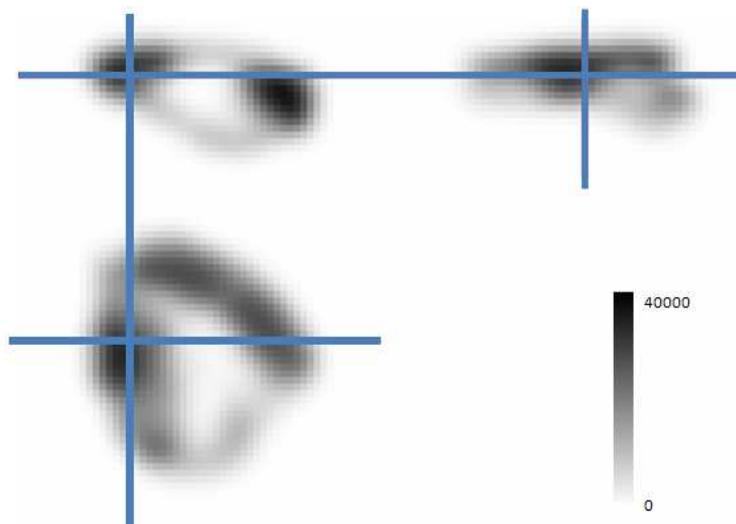


Figure 7. 9 : convolution de l'image par une FDP 3D invariante dans l'espace (FWHM 4mm)

Pour le cas non stationnaire, nous avons généré une distribution de FWHM fixée simplement comme suit, avec des valeurs allant de 4 au centre à 8 au bord, afin de représenter la diminution de la résolution spatiale avec l'éloignement du centre du champ de vue de la caméra comme illustré en figure 7.10.

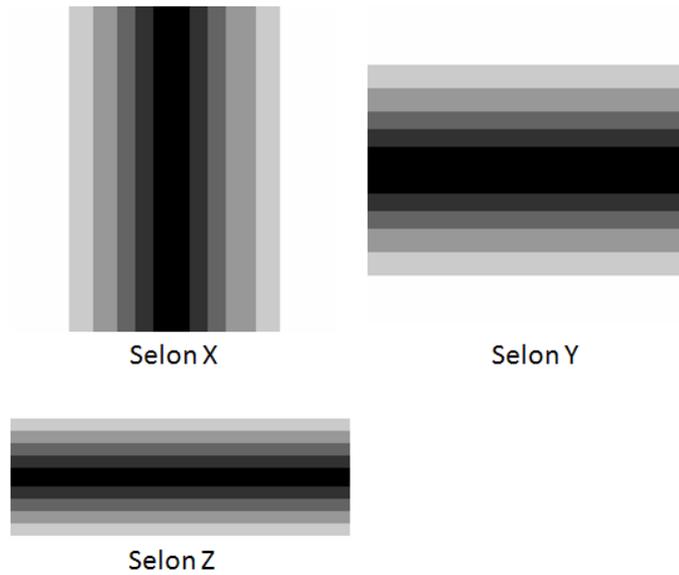


Figure 7. 10 : distribution de FWHM pour générer un cas non stationnaire

En utilisant une convolution non stationnaire de la distribution d'activité initiale par des FDP de FWHM variantes nous obtenons le résultat suivant :

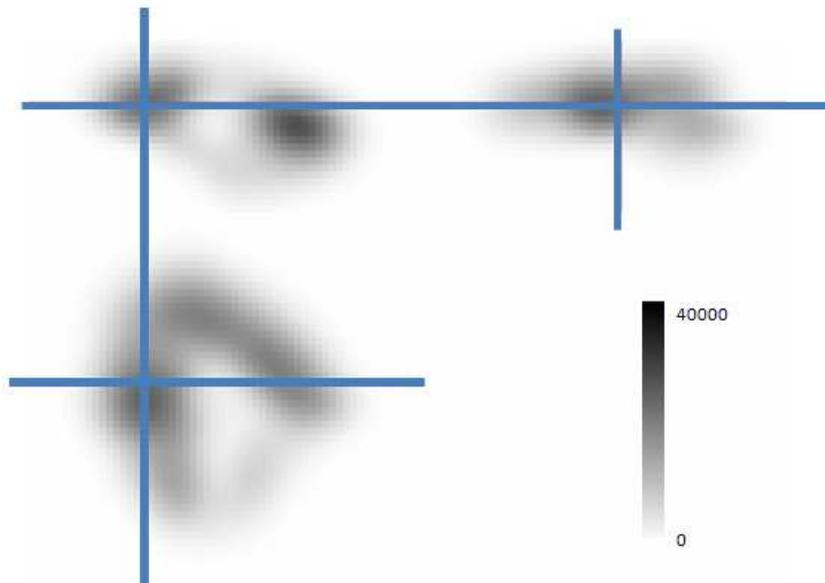


Figure 7. 11 : Convolution de l'image par une FDP 3D variant dans l'espace

On peut noter visuellement que la fixation est plus atténuée aux bords de la structure avec l'approche de convolution variant dans l'espace. De plus, aucun artefact n'a pu être constaté par l'application de cette méthode où la FDP varie pour chaque voxel dans l'image.

Si l'on considère la déconvolution à FDP variant dans l'espace, la seule différence avec la déconvolution classique repose sur le remplacement dans le processus itératif de la convolution à FDP unique par une convolution avec FDP variant pour chaque voxel.

Résultats

Si on applique une déconvolution (stationnaire et non stationnaire) de Lucy-Richardson sur l'image obtenue avec FDP variant nous obtenons les résultats suivants :

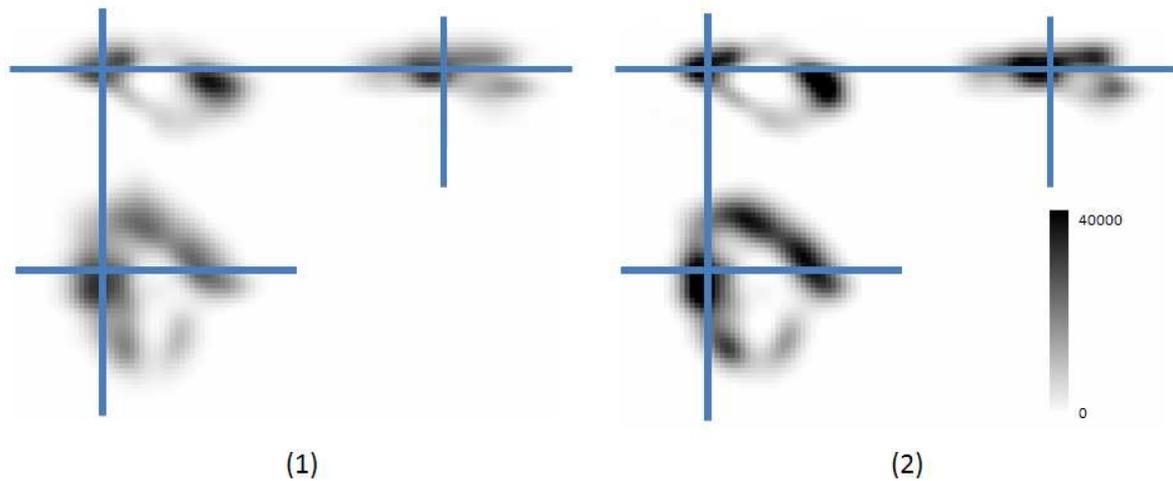


Figure 7.12 : résultats de la déconvolution (1) stationnaire et (2) non stationnaire de l'image obtenue par convolution de la distribution initiale d'activité avec FDP variant dans l'espace

Le résultat obtenu après déconvolution est plus fidèle à la vérité terrain dans le cas du processus itératif avec FDP variant dans l'espace, et ce pour les mêmes paramètres de déconvolution (critère d'arrêt, méthode de débruitage du résidu, ...)

Autre coupe illustrant la différence de résultats en figure 7.13:

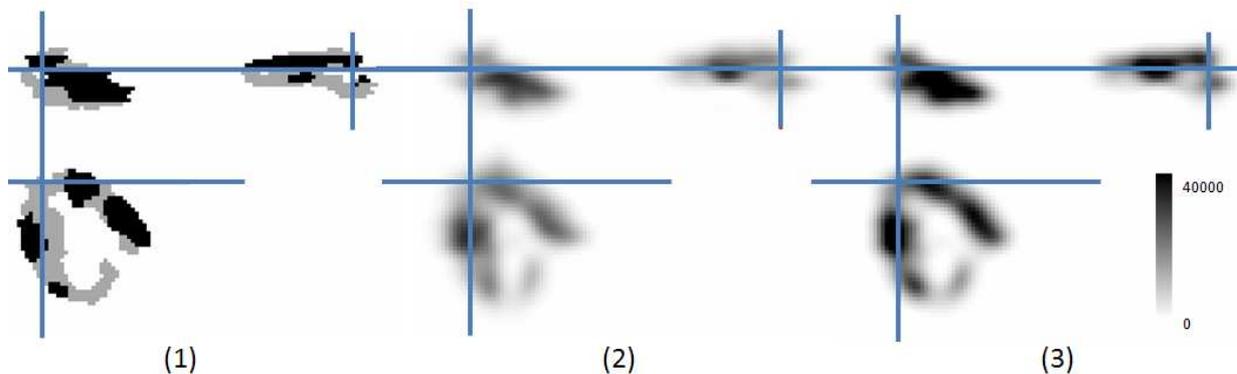


Figure 7.13 : coupe illustrant la différence de résultats entre la déconvolution stationnaire (2) et non stationnaire (3). La vérité terrain est illustrée en (1)

Annexe A

A.1 Etude prospective sur 100 patients parkinsoniens de l'intérêt de la TEMP à l'¹²³I-IBZM avec et sans correction d'effets de volume partiel

Cette étude a fait l'objet de plusieurs présentations orales durant cette thèse:

¹²³I-IBZM SPECT in clinical practice for the diagnosis of Parkinson-plus syndromes: Prospective study of 100 patients, A LePogam, C Prunier-Aesch, A Gochard, S Chalon, Ph Corcia, AM Guennoc, J Praline, D Guilloteau, JL Baulieu, Forum de l'Ecole Doctorale de Tours, juin 2007.

Valeur diagnostique de la TEMP [¹²³I]-IBZM dans une étude prospective de 100 patients avec syndrome parkinsonien initial isolé : comparaison de trois méthodes de segmentation des régions d'intérêt pour la quantification, A Le Pogam, A Gochard, I Kouisignan, A Leborgne, J Praline, K Mondon, D Guilloteau, JL Baulieu, B De Toffol, C Prunier-Aesch, 45ème colloque de médecine nucléaire de langue française, SFMN, Bordeaux, septembre 2007.

¹²³I-IBZM SPECT in clinical practice for the diagnosis of Parkinson-plus syndromes: Prospective study of 100 patients, A LePogam, C Prunier-Aesch, A Gochard, S Chalon, Ph Corcia, AM Guennoc, J Praline, D Guilloteau, JL Baulieu, EANM, Copenhague, octobre 2007.

¹²³I-IBZM SPECT in clinical practice for the diagnosis of Parkinson-plus syndromes: Prospective study of 100 patients with an without partial volume effect correction, C Prunier-Aesch, A Le Pogam, A Leborgne, A Gochard, K Mondon, S Maia, JL Baulieu, D Guilloteau, SNM, Nouvelle Orléans, juin 2008.

Ces différentes études visaient à comparer les techniques actuelles de quantification en TEMP IBZM pour le diagnostic différentiel entre maladie de Parkinson et syndromes "Parkinson-plus". Une étude visait également à comparer une technique basée sur la définition de régions d'intérêts anatomiques avec et sans correction des effets de volume partiel afin d'évaluer l'impact sur la classification des patients.

Les paramètres statistiques suivants ont été utilisés pour ces études :

- **Sensibilité** (Se) d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le signe soit présent chez un patient atteint par la maladie.

- **Spécificité (Sp)** d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le signe soit absent chez un patient non atteint par la maladie.
- **Valeur prédictive positive (SPP)** d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le diagnostic soit vrai si le signe est présent.
- **Valeur prédictive négative (SPN)** d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le diagnostic soit faux si le signe est absent.

A.1.1 Les noyaux gris et les voies dopaminergiques

Les noyaux gris centraux (NGC) sont situés dans la région diencephalohémisphérique profonde. Il s'agit d'une région de grande complexité anatomique, constituée par les noyaux gris centraux, les cavités ventriculaires et les deux capsules internes. Les principales structures qui forment les NGC sont le thalamus, la région sous-thalamique, le noyau caudé, le noyau lenticulaire et le noyau amygdalien. En ce qui concerne le noyau lenticulaire, celui-ci est constitué de deux parties : une partie latérale, le putamen, et une partie interne, le pallidum, ce dernier subdivisé en pallidum interne et externe (Boisacq-Schepens 1994, Parent 1995). Le striatum formé par le putamen et le noyau caudé, structures réunies chez les mammifères inférieurs, reçoit des projections neuronales corticales étendues et des projections thalamiques. Le striatum reçoit des afférences excitatrices directes de tout le cortex cérébral par des axones libérant du glutamate. Le putamen, plus proche des aires motrices, est impliqué dans le contrôle moteur ; à son tour, le noyau caudé, plus en relation avec les aires frontales et préfrontales, est impliqué dans des fonctions cognitives. Le striatum ventral, connecté avec le système limbique, intervient dans les mécanismes comportementaux et émotionnels. La capsule interne constitue une lamelle épaisse de substance blanche qui passe entre le thalamus et le noyau caudé du côté interne et le noyau lenticulaire du côté externe. Cette structure contient les fibres reliant le cortex frontal au thalamus, au tronc cérébral et à la moelle (essentiellement voies motrices descendantes dans le bras postérieur et peu de voies à destinée thalamique). Le rôle des systèmes dopaminergiques dans l'activité motrice, dans le fonctionnement intellectuel et du comportement est très important. Ce système est donc constitué par un réseau important et complexe de fibres : nigrostriatal, mésocortical, mésolimbique, tubérohypophysaire, tubéroinfundibulaire, périventriculaire, diencephalospinal. La majorité des cellules dopaminergiques du système nerveux central est située dans le mésencéphale et ses projections ascendantes permettent de distinguer deux systèmes principaux : le système nigrostriatal et le système mésocorticolimbique. Le système nigrostriatal est constitué par les cellules qui forment les projections dopaminergiques des noyaux caudé, accumbens et sous-thalamique, du putamen et du globus pallidus.

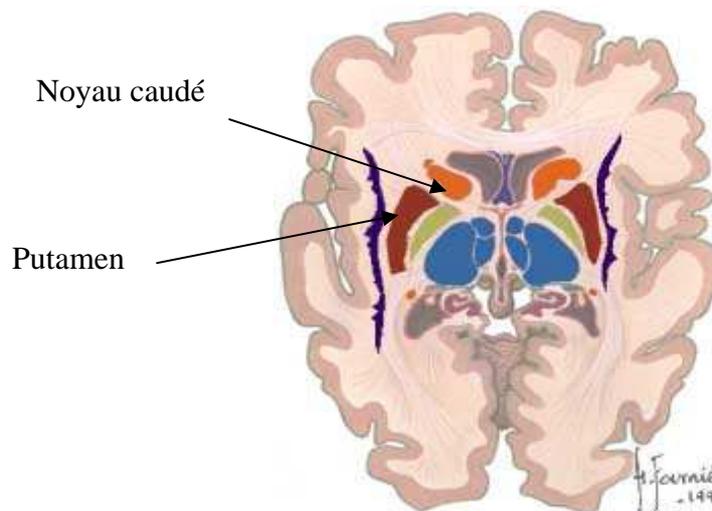


Figure A.1 : anatomie des noyaux gris centraux sur une coupe transverse (en orientation commissure antérieure- commissure postérieure)

A.1.2 La maladie de Parkinson et la TEMP à l'[\$^{123}\$I]-IBZM

La maladie de Parkinson (MP ou PD en anglais pour Parkinson Disease) doit son nom à James Parkinson qui l'a décrite pour la première fois en 1817. Il s'agit de l'affection dégénérative la plus fréquente parmi les différentes pathologies du mouvement regroupées sous le terme plus générique de "syndrome parkinsonien" (Rice 2001). Elle peut être définie par un ensemble de critères cliniques consensuels indiqués par la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Research Center (UKPDSBRC) (Gibb 1988) tels que l'akinésie, la rigidité crantée, le tremblement de repos et les troubles posturaux. Le début de la maladie se situe en moyenne, vers l'âge de 60 ans mais peut être plus précoce (10% des patients ont leur premiers symptômes avant 40 ans) ou plus tardif. La prévalence est estimée à 1.6% en Europe et augmente avec l'âge (de Rijk 1997). Le début de la maladie est insidieux souvent avec un tableau clinique douloureux mal systématisé associé à la fatigue généralisée et une diminution d'activité physique qui peuvent orienter faussement vers une étiologie rhumatismale ou un tableau dépressif. Cependant, les tremblements présents dans environ 50% des cas mènent à la recherche d'autres symptômes. Le début unilatéral, puis ensuite le maintien d'une asymétrie des symptômes sont des arguments de valeur pour le diagnostic (Agid 1991). Dans les phases plus tardives, d'autres symptômes neurologiques dus à des altérations du système nerveux autonome (SNA) sont aussi observés dans la MP. Parmi eux la sialorrhée (sécrétion anormalement importante de salive), souvent présente dès le début clinique de la maladie, hypersécrétion sébacée (peau grasse se caractérisant par une trop grande quantité de sébum) et hypotension orthostatique (chute de la pression artérielle lors du passage en position debout). L'état psychique des malades peut être altéré par les phénomènes dépressifs qui touchent environ 40% des cas ainsi que par la détérioration des fonctions intellectuelles. Le syndrome parkinsonien reflète une atteinte du système dopaminergique nigro-striatal, cad une perte (progressive) des neurones dopaminergiques de la

substance noire se projetant dans le striatum (noyaux caudés (C) et putament (P)) (Bernheimer 1973). Cette atteinte peut être consécutive à des lésions secondaires (telles que toxiques ou infectieuses par exemple) ou dégénératives. C'est dans ce dernier cas qu'un diagnostic clinique est difficile à établir dans la mesure où l'imagerie morphologique reste normale et où les symptômes se résument souvent à un syndrome parkinsonien isolé. Le syndrome parkinsonien peut également être une des caractéristiques d'autres pathologies dégénératives que la MP, de prévalence plus faible (15 à 20% environ) et affectant de manière plus étendue différentes régions du cerveau (ganglions de la base, mésencéphale, cortex) mais spécialement le striatum (Jellinger 1995, de Rijk 1997). Ces différentes pathologies sont communément appelées "syndrome parkinson-plus" (SPP ou PPS pour Parkinson Plus Syndrome en anglais) parmi lesquelles on distingue l'atrophie multisystématisée (AMS ou MSA pour Multiple System Atrophy en anglais) (prévalence de 9 à 11% des syndromes parkinsoniens), la paralysie supranucléaire progressive (PSP ou Progressive Supranuclear Palsy en anglais) (prévalence de 6 à 8%) et la démence à corps de Lewy diffus (DCLD ou DLBD pour Diffuse Lewy Body Disease en anglais) (prévalence difficile à évaluer (Destée 1997)). Un diagnostic précoce des PPS est souvent difficile avec entre deux à cinq années d'erreur diagnostic par classification en MP (Litvan 1996, Litvan 1997, McKeith 2000). Une étude clinique anatomique post mortem sur 100 cerveaux de patients décédés avec un diagnostic final de MP a montré que l'application des critères de la UKPDSBRC entraîne 10% de diagnostic faux négatif de MP et que 70% des SPP a tout d'abord été diagnostiqué comme MP (Hughes 2001). Une étude rétrospective dans le cas d'un centre spécialisé dans la prise en charge des troubles du mouvement (Hughes 2002) a pu montrer une valeur prédictive positive (VPP) des critères de la UKPDSBRC de 98.6% pour la MP contre 71.4% pour les SPP. Cependant, dans le cas de services non spécialisés avec un recrutement prospectif multicentrique, la VPP n'était que de 75% pour la MP (Hughes 1992), les cas mal classés présentant d'autres pathologies comme une PSP, une AMS ou une démence de type Alzheimer.

De nos jours il n'existe pas de traitement curatif de la maladie de Parkinson. Le traitement médical reste ainsi essentiellement symptomatique en cherchant à corriger en particulier les signes moteurs en atténuant leurs conséquences sur le confort du patient et en améliorant leur espérance de vie. Les traitements symptomatiques de la MP agissent principalement en retardant le déficit en dopamine et/ou en modulant les effets d'autres neurotransmetteurs, tels que le glutamate, le GABA ou l'acétylcholine. Ce type de thérapeutique repose donc sur les médicaments dopaminergiques en particulier le levodopa (L-dopa) et les agonistes dopaminergiques. La L-dopa, introduite dans le traitement de la MP depuis environ une trentaine d'années reste le traitement de référence de cette maladie, menant à la correction du déficit en dopamine dans le cerveau des malades. Cependant, la dopathérapie n'empêche pas l'évolution de la maladie qui est marquée par une perte d'efficacité du traitement et l'apparition de fluctuations des performances motrices (effet « on-off ») et de dyskinésies invalidantes et dans certains cas de troubles psychiques et de détérioration intellectuelle pouvant aller

jusqu'à la démence. 10 à 40% des malades soumis à la dopathérapie depuis au moins 3 ans présentent ce type d'effets (Marsden 1976). L'adjonction d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique mène à la réduction de la conversion périphérique de la dopa en dopamine permettant ainsi de diminuer les effets périphériques indésirables de la L-dopa. Les agonistes dopaminergiques représentent l'autre grande classe de médicaments symptomatiques utilisés dans la MP. Dans l'ensemble, les agonistes dopaminergiques ont une efficacité habituellement moins prononcée et moins durable que la L-dopa mais leur utilisation précoce permet, probablement, de diminuer l'incidence de survenue de complications motrices. Classiquement ce type de médicaments est divisé en deux grandes classes : les dérivés ergotiques et les non ergotiques. Les dérivés ergotiques agissent sur les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et adrénergiques alpha. Les non ergotiques sont quant à eux spécifiques des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 (Derkindern 2000). D'autres médicaments, tels les anticholinergiques ou les antagonistes du glutamate, n'ont pas pour objectif le rétablissement du déficit en dopamine, mais agissent sur les dysfonctionnements de systèmes non dopaminergiques secondaires au manque en dopamine. Une autre stratégie développée dans la maladie de Parkinson est d'empêcher les neurones dopaminergiques de disparaître grâce à un traitement neuroprotecteur et donc de ralentir ou stopper la progression de la maladie. Un tel type de traitement doit être établi le plus tôt possible au cours de l'évolution et donc dans les phases initiales de cette pathologie. Un grand nombre de substances ont montré leur efficacité neuroprotectrice in vitro. Néanmoins, seuls les antioxydants comme les vitamines E et C et les inhibiteurs de la mono amide oxydase (MAO) ont été objet d'étude chez l'homme. D'autre part la démonstration clinique d'un effet neuroprotecteur reste également difficile pour différents motifs, notamment : l'apparition de signes cliniques coïncide avec la perte de la plupart des neurones dopaminergiques (70 à 80%), le profil évolutif de la MP varie d'un malade à l'autre ; le traitement symptomatique concomitant peut corriger, en grande partie la symptomatologie ; le traitement symptomatique associé entraîne des dysfonctionnements cérébraux modifiant le tableau clinique (Damier 2000). Une autre voie possible est celle du traitement chirurgical. les difficultés induites par le traitement de la maladie de Parkinson, ainsi que les progrès dans le domaine des neurosciences ont permis d'envisager de nouvelles thérapeutiques de la maladie. Certaines, bénéficiant des progrès de la neurochirurgie stéréotaxique de la maladie, interviennent à un stade tardif de la maladie, lorsque le handicap n'est que partiellement compensé par les médicaments : elles peuvent être symptomatiques tentant d'atténuer les troubles moteurs de la maladie (pallidotomie ou stimulation du pallidum, stimulation du noyau sous-thalamique) ou curatives visant à remplacer les neurones dopaminergiques ayant disparu par des cellules neuves (greffes de neurone dopaminergiques fœtaux par chirurgie stéréotaxique (Björklund 1984)). La TEP, en utilisant la 6-[¹⁸F]-fluoro-L-dopa a permis de démontrer la survie des cellules greffées et de corrélérer l'évolution clinique à celle de la fonction dopaminergique du putamen mesurée en TEP, ainsi que le caractère fonctionnel des greffes de neurones dopaminergiques fœtaux (Sawle

1993, Remy 1995, Olanow 1996). Cependant, ce type de traitement reste toujours dans le domaine expérimental en raison de l'incertitude des résultats, sans oublier les questions éthiques et matérielles. Les stimulations électriques profondes sont des traitements symptomatiques de la maladie qui interviennent à un stade tardif, lorsque les médicaments habituels ne soulagent que partiellement les malades. Leur objectif est d'agir sur des noyaux dont le fonctionnement est altéré par la perte dopaminergique nigro-striatale. Les stimulations électriques à haute fréquence ont probablement un effet d'inhibition qui équivaut à l'effet d'une lésion mais qui, contrairement à cette dernière est modulable et réversible. Il existe 3 cibles possibles de stimulation dans la MP : 1) la stimulation thalamique ayant pour objectif de traiter uniquement le tremblement parkinsonien (Benabid 1991). Elle est de moins en moins utilisée dans cette indication car elle n'a aucun effet sur les autres symptômes de la maladie qui continuent d'évoluer pour leur propre compte.

2) La stimulation pallidale interne qui a pour but de réduire les dyskinésies induites par la L-dopa. Elle a aussi un effet bénéfique sur l'akinésie et l'hypertonie, mais cet effet semble dépendre de la position de l'électrode dans le pallidum et paraît modeste et de courte durée (Bejjani 1997). 3) La stimulation sous-thalamique très efficace sur l'akinésie et la rigidité semble aussi améliorer les autres symptômes de la maladie (Limousin 1995, Limousin 1998). Cette technique est actuellement souvent proposée chez les patients à un stade avancé de la maladie.

L'intérêt d'effectuer un diagnostic précoce précis dans le cas de la MP est multiple. Il permet d'adapter le traitement en fonction de la pathologie, d'informer les patients mais également de permettre une bonne sélection des patients pour des études épidémiologiques ou pharmacologiques. Il est cependant particulièrement difficile d'établir un diagnostic de MP sur la seule base des critères cliniques à un stade précoce de la maladie et il est par conséquent souvent nécessaire de procéder à un suivi neurologique sur plusieurs années et de suivre la réponse à un traitement dopaminergique administré au patient.

Si l'imagerie anatomique IRM peut apporter des arguments (comme une atrophie) en faveur d'une SPP, elle n'apporte cependant aucune information lorsqu'elle est "normale" (Verin 2005). L'imagerie fonctionnelle TEMP ou TEP permet quant à elle de mettre en évidence les lésions neuronales précocement (Prunier 2003) par l'utilisation de radiopharmaceutiques spécifiques des transporteurs pré-synaptiques et des récepteurs (pré et post synaptiques) de certains systèmes de neurotransmission. Parmi les différents traceurs utilisés on peut citer ceux du transporteur de la dopamine (DTA) en TEMP comme le ^{123}I - βCIT , ^{123}I - FPCIT ou le ^{123}I - PE2I et dans le cas de la TEP le ^{18}F -FluoroDOPA où il a été montré qu'il existe des lésions progressives des neurones dopaminergiques efférents vers le striatum pour les cas de MP et SPP (Morrish 1996, Pirker 2002). En ce qui concerne les traceurs des récepteurs D2 post-synaptiques (RD2) on peut citer l' ^{123}I -IBZM (iodobenzamide) ou l' ^{123}I -Epidépride pour la TEMP et le ^{11}C -Raclopride ou le ^{18}F -Fallypride en TEP où il a été démontré que le taux de récepteurs D2 striataux est normal dans la MP (neurones du striatum préservés) et

diminué dans les AMS et SPP (Brooks 1992, Knudsen 2004, Verstappen 2007). L'¹²³I-IBZM utilisé dans cette étude est le radiotracteur le plus utilisé pour l'analyse des récepteurs D2 permettant d'effectuer un diagnostic différentiel entre MP (densité des RD2 conservée) et SPP (densité des RD2 diminuée). Il a une haute affinité pour les récepteurs D2 qui sont fortement concentrés dans le striatum (Kung 1989). Sa quantification a été validée grâce à la détermination du potentiel de liaison (PL) à l'équilibre, 1H à 1H30 après son injection au patient, par le rapport (striatum – région de référence (lobe occipital, cervelet, lobe frontal)) / région de référence (Verhoeff 1993). Il faut en effet noter que l'interprétation visuelle des images est délicate et non suffisante pour déterminer si la fixation est normale ou non et la TEMP à l'IBZM représente donc une aide importante au diagnostic de la MP (Plotkin 2005).

Il a été démontré dans plusieurs études que l'IBZM permettait de montrer que les récepteurs dopaminergiques D2 sont préservés dans les cas de MP (Brooks 1992, Schwarz 1993, Schwarz 1994) et diminués dans les cas de SPP (van Royen 1993, Verhoeff 1993).

Le problème majeur en terme de quantification est la détermination des régions d'intérêt qui reste hétérogène d'un centre à l'autre. Les nombreuses études ont utilisé différents moyens pour la délimitation du striatum et du cortex tels que des RDI géométriques sur une coupe transverse (Baulieu 1999), des isocontours (Radau 2000), ou encore des RDI anatomiques déterminées à partir d'un atlas IRM (Nadeau 1995, Knudsen 2004, Hesse 2006). Il n'existe pas de méthode automatique reconnue sur le plan national ou international pour la méthode de définition des RDI pour la quantification, et ce bien que l'IBZM soit à présent utilisé dans de nombreux pays européens. Peu d'études ont déterminé la valeur diagnostique de la TEMP à l'IBZM sur une population importante de patients. L'étude de Schwarz (Schwarz 1997, Schwarz 1998) a montré que la TEMP à l'IBZM permet de prédire la réponse au traitement dopaminergique et de différencier avec une haute sensibilité les MP des SPP chez 37 des 44 patients inclus dans l'étude. L'étude de Plotkin (Plotkin 2005) a montré une spécificité de 100% pour le diagnostic de SPP mais une sensibilité de 48% seulement. Dans cette étude la VPP était de 100% quand la fixation était normale à condition de prendre une valeur élevée du PL. Ces différentes études sélectionnent des patients bien diagnostiqués cliniquement et sont le plus souvent rétrospectives.

L'objectif de notre étude est de montrer l'intérêt de la TEMP à l'IBZM dans une démarche diagnostique d'un centre de neurologie non spécialisé dans les mouvements anormaux, avec un suivi prospectif puis un examen à deux ans des patients par deux neurologues spécialisés dans les mouvements anormaux et appliquant les critères consensuels reconnus de MPI, AMS, PSP et DCLD. Pour ce faire nous avons comparé 4 différentes techniques actuelles de quantification dans une étude prospective de patients parkinsoniens. Pour chaque méthode, nous avons déterminé son impact clinique en terme de classification des patients en MP et SPP. De plus, une correction d'effet de

volume partiel a été appliquée pour une des méthodes de quantification et ce afin d'analyser son impact sur le diagnostic différentiel final.

A.1.3 Données de l'étude

La population

L'étude s'est portée sur une population de 103 patients (tranche d'âges de 37 à 88 ans, âge moyen 69 ± 9.6 ans, 48 femmes et 55 hommes) présentant tous un syndrome parkinsonien isolé. Ces derniers ont été examinés au CHRU Bretonneau de Tours et ont tous eu une TEMP à l'IBZM entre 1998 et 2006. Tous les patients ont eu une imagerie IRM (GE, 1.5T) ou TDM afin d'éliminer notamment tumeurs, lésions vasculaires ou calcification des ganglions. L'imagerie anatomique n'a pas pu être utilisée pour le recalage des images TEMP du fait que les acquisitions n'étaient pas toujours disponibles (faites dans des centres privés et difficultés à récupérer les examens). Tous les patients ont un syndrome parkinsonien sans trouble cognitif (-mental test > 25) ni trouble pyramidal, cérébral ou oculomoteur. A la date de l'acquisition TEMP IBZM, les patients ont été examinés par un neurologue et un diagnostic clinique a été établi en se basant sur les critères du UKPDSBRC. Les patients ont alors été classés selon ces critères cliniques consensuels en :

- 32 MP possible (17 femmes, 14 hommes, âge moyen 66.6 ± 10.2 ans, évolution 4.9 ± 3.8 ans, score Hoehn and Yahr moyen indiquant la sévérité (Hoehn 1967) 2.8 ± 1.1)
- 32 MP probables (13 femmes, 19 hommes, âge moyen 66.9 ± 8.8 ans, évolution 3.8 ± 3.8 ans, score Hoehn et Yahr moyen 2.0 ± 0.7)
- 39 SPP (17 femmes, 22 hommes, âge moyen 67.5 ± 10.3 ans, évolution 3.8 ± 3.5 ans, score Hoehn and Yahr moyen 2.4 ± 0.9)

Après deux années de suivi, le classement a été revu par un spécialiste en troubles du mouvement en fonction de l'examen clinique, de la réponse au traitement dopaminergique et de l'imagerie morphologique (scanner ou IRM). Un groupe de 10 sujets témoins a également été inclus dans l'étude (âge moyen 54 ± 22.9 ans, 3 femmes et 7 hommes). Ces témoins ont été recrutés par le service de neurologie, ne présentaient pas de troubles moteurs ou extrapyramidal et n'étaient pas sous traitement. Ce groupe a été utilisé afin de réaliser un template IBZM normal.

Le radiotracteur

L'IBZM a été préparé par iodation oxydative du BZM avec l'iode ^{123}I utilisant la technique du peracétique acide développé par Kung (Kung 1989). Après la réaction, l' ^{123}I -IBZM radiomarqué a été extrait par l'éthyl-acétate et isolé par chromatographie liquide haute-performance sur une colonne reverse-phase (RP1) avec un mélange de 82% acetonitrile/phosphate d'ammonium (4nM, pH 7.0) pour la phase mobile (vitesse: 1,0 mL.min⁻¹) La fraction éluée au temps de rétention de l'IBZM a été collectée et passée sur une colonne SEP-Pak C18. Le produit a été ensuite élué avec l'éthanol et dilué

dans une solution de 0,9% NaCl. Le radiopharmaceutique préparé a été stérilisé avant l'injection par filtration à travers un filtre de 0,22 μ m. Cette procédure de marquage permet un rendement radiochimique supérieur à 50%, et une pureté radiopharmaceutique excédant 95%. L'activité spécifique de l'¹²³I-IBZM préparé avec cette procédure était de 7,4x10⁷ Bq.M⁻¹ (2x10⁴ Ci.mmole⁻¹). L'IBZM était utilisé dans le cadre de la préparation magistrale avec autorisation de l'AFFSSAPS.

L'acquisition TEMP et la reconstruction

Pour tous les patients qui recevaient des agonistes dopaminergiques, anticholinergiques ou des traitements antidépresseurs, ces derniers ont été arrêtés 7 jours avant l'examen TEMP et la L-Dopa était arrêtée au moins 13 heures avant et ce afin de ne pas fausser la fixation de l'IBZM. L'activité moyenne injectée était de 180 MBq (allant de 160 MBq à 195 MBq). Afin d'éviter l'exposition radioactive de la glande thyroïde à l'iode 123, chaque patient a pris 400 mg de perchlorate de potassium par voie orale 15 minutes avant l'injection du radioligand. L'injection intraveineuse lente (2 minutes) a eu lieu 1 heure 15 minutes avant l'acquisition TEMP (conformément aux consignes de quantification relatives à la cinétique de l'IBZM). Le patient était allongé, la position de la tête étant ajustée par un repérage laser de la ligne orbito-méatale, perpendiculaire à l'axe de rotation des têtes, et maintenue par une têtère pour éviter le mouvement. Les acquisitions tomographiques ont été effectuées avec la caméra deux têtes Helix* Elscint (GE) avec un collimateur fan beam : 120 x 20 projections par seconde sur 360°, une matrice de format 128x128, le rayon de giration était de 13 cm fixe pour tous les patients. Les acquisitions TEMP duraient 40 minutes. Les images étaient reconstruites par rétroprojection filtrée avec un filtre Metz 3.12 et une correction d'atténuation selon l'algorithme de Chang (coefficient = 0,09 cm⁻¹). Les données TEMP ont été réorientées selon une ligne passant par la partie inférieure des lobes occipital et frontal, parallèle à la ligne de commissure antérieure/postérieure.

Traitement des images et quantification

Afin de quantifier la fixation de l'IBZM nous avons calculé le PL (ou BP) par le ratio de la fixation spécifique (striatum S) sur la fixation non spécifique (lobes occipitaux O). Pour déterminer les volumes d'intérêt (VOI) du striatum et les lobes occipitaux, nous avons utilisé les 4 méthodes différentes :

- La première méthode fait référence à une étude préliminaire (Baulieu 1999) consistant à utiliser des RDI géométriques de formes prédéfinies pour les noyaux caudés et le lobe occipital (cercles) et pour les putamens (ellipses). Nous avons analysé la somme de plusieurs coupes (5 coupes représentant une épaisseur totale de 8.5mm) où le signal dans le striatum était le plus fort, puis le même opérateur a placé (positionnement et dimensionnement) les différentes régions d'intérêt géométriques sur cette coupe sommée (figure A.2(a)). Nous avons alors pu calculer les rapports S/O, striatum droit sur striatum gauche ($S_{\text{right}}/S_{\text{left}}$), et putamens sur noyaux caudés (P/C).

- La seconde méthode a consisté à utiliser un isocontour fixe. Nous avons créé pour cela un template IBZM normal à partir d'une population de 10 témoins sans syndrome parkinsonien et dans la même tranche d'âge que les patients inclus dans l'étude. Dans un premier temps, les 10 images ont été symétrisées horizontalement afin d'éviter tout problème de symétrie. Chaque volume IBZM a ensuite été recalé sur une image TEMP témoin en utilisant un recalage automatique (transformation affine, 12 degrés de liberté, interpolation trilineaire, corrélation ratio). Finalement, les images initiales et symétrisées ont été moyennées afin de générer le template IBZM normal. Ce template a ensuite été converti en une image « paramétrique » en fixant manuellement un RDI circulaire dans le lobe occipital comme région de référence et en convertissant chaque valeur de voxel V en une valeur $V/0$. Un seuillage à 70% a finalement été choisi (après validation lors d'une étude annexe sur un fantôme antropomorphique) afin d'obtenir les RDI striatales droite et gauche (figure A.2(b)). Chaque image patient a alors été recalée sur ce template IBZM en utilisant les mêmes paramètres de recalage recommandés pour ce type de modalité. La quantification finale de la fixation de l'IBZM a ainsi pu être obtenue pour chaque patient en mesurant l'activité dans les 3 RDI et en calculant les rapports $S/0$ et $(S_{\text{right}}/S_{\text{left}})$.

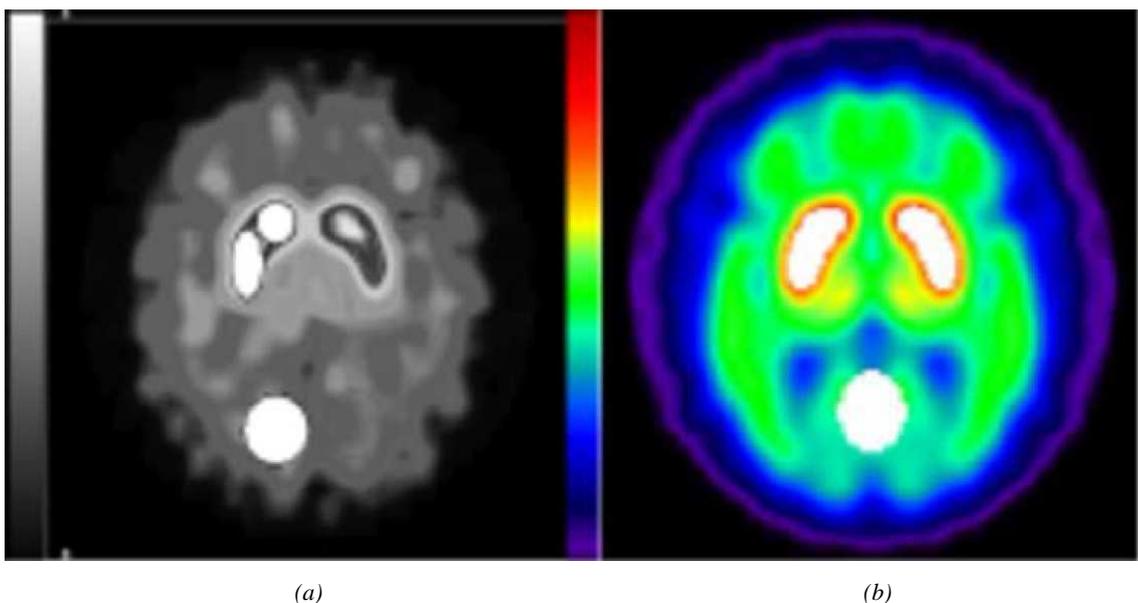


Figure A.2 : (a) TEMP 123I-IBZM avec des VOI géométriques (méthode 1) placés sur les noyaux caudés, les putamens et les lobes occipitaux. (b) Template TEMP 123I-IBZM superposé avec des VOI striatales (méthode 2) obtenues par un isocontour fixe de 70% de l'intensité maximale. Les VOI occipitales sont manuelles dans cette approche.

- La troisième méthode consistait en une segmentation manuelle (par un spécialiste) basée sur une image template anatomique. Un template IRM a été utilisé pour cela (présenté au paragraphe suivant). Six différentes RDI ont été définies (noyaux caudés, putamens et cortex occipital sur les deux hémisphères (figure A.3). Les différentes images IBZM ont ensuite été recalées de façon

automatique (transformation affine, 12 degrés de liberté, interpolation trilineaire, information mutuelle normalisée) sur le template IRM et les rapports S/O, ($S_{\text{right}}/S_{\text{left}}$), et (P/C) calculés.

Construction du template anatomique :

Pour le recalage des images il est normalement conseillé d'utiliser des templates spécifiques de la population étudiée dans la même tranche d'âge. N'ayant pas les IRM de chacun des patients nous avons donc créé un template anatomique à partir des images IRM d'une étude réalisée au service de médecine nucléaire de Bordeaux entre mai 2004 et janvier 2006. Le template est issu du moyennage des images de 323 sujets (139 hommes et 184 femmes) d'âge moyen $77,6 \pm 3,9$ ans dont 289 droitiers, 10 gauchers et 24 ambidextres. Cette population d'IRM correspondait à notre population étudiée. Toutes les acquisitions IRM étaient pondérées en T1. La procédure suivie pour la création du template (illustré figure A.3(a)) a été la suivante et correspond à celle suggérée par le logiciel de recalage AIR:

1. Sélection d'une image de référence et recalage (intramodalité 3D affine (12 paramètres), fonction de coût moindres carrés avec mise à l'échelle des intensités, faible lissage gaussien sur toutes les images y compris l'image de référence) de toutes les images sur cette image cible.
2. Création de transformations pour recaler chaque image dans un espace approximant la taille moyenne, la forme et l'orientation des images d'origine. Obtention de nouveaux paramètres de recalage pour chacune des images d'origine.
3. On reconstruit chaque image en appliquant ces paramètres de recalage, dans l'espace commun (interpolation trilineaire avec génération de voxels cubiques).
4. Création de l'image moyenne (moyenne arithmétique de toutes les images voxel par voxel).
5. On procède de façon itérative. Les étapes 1 à 4 sont réitérées jusqu'à convergence du résultat (dans notre cas la convergence était obtenue au bout de 2 itérations).
6. Normalisation spatiale du template. On procède à une normalisation spatiale manuelle afin de ramener le template dans une orientation standard commissure antérieure/commissure postérieure (CA/CP). Cette étape est plus complexe et nous nous sommes basés sur une étape de normalisation spatiale du template généré en utilisant le logiciel SPM et en prenant comme référence le template T1 du MNI avec les paramètres suivants: estimation des paramètres par régularisation affine sans lissage et reconstruction par interpolation trilineaire. Cette normalisation spatiale sous le logiciel SPM étant précédée d'un recalage affine grossier puis fin au sens de la différence des moindres carrés, aucune autre étape n'est nécessaire.

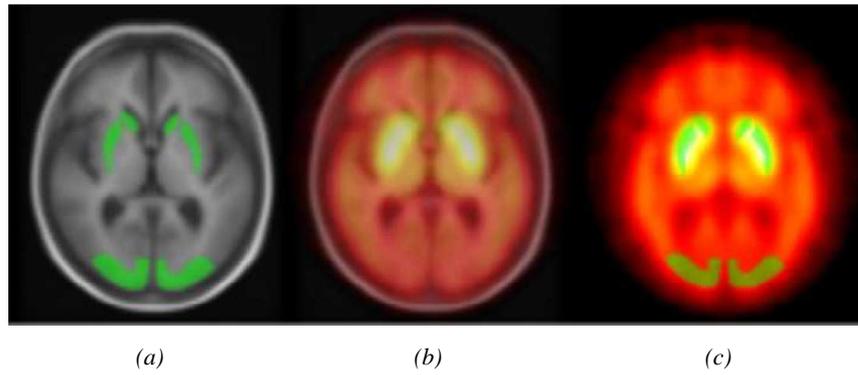


Figure A.3 : méthode 3. VOI segmentées manuellement et superposées sur les templates IRM (a) et 123I-IBZM TEMP (c) après recalage de ce dernier. (b) Fusion du template IRM et 123I-IBZM TEMP

Segmentation manuelle des VOI et variabilité inter observateur :

Pour ce faire, le contraste a tout d'abord été réhaussé par l'utilisation d'une méthode d'égalisation d'histogramme (CLAHE pour Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization) (Reza 2004). Le résultat est illustré figure A.4. L'objectif était ici d'harmoniser la répartition des niveaux de luminosité de l'image (par un partitionnement et une égalisation d'histogramme pour chaque région) afin de tendre vers un même nombre de pixels pour chacun des niveaux de l'histogramme. Cette étape visait au final à augmenter le contraste dans l'image afin d'aider à la segmentation des RDIs.

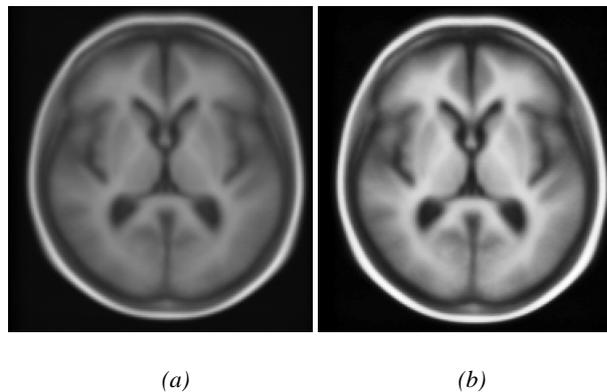


Figure A.4 : Template anatomique avant (a) et après (b) CLAHE

Le template a ensuite été segmenté par deux opérateurs différents (résultat pour l'opérateur 1 figure A.3(a)), notamment à cause du flou présent dans l'image (de part le moyennage) rendant la délimitation difficile et afin d'étudier la variabilité inter-observateur après traitement. Pour expliquer s'il existe des dissimilitudes entre ces RDI, on s'est intéressé en premier lieu à leurs volumes (tableau A.1) qui traduisent une différence de segmentation.

	Volume RDI (en mm³) Obs1	Volume RDI (en mm³) Obs2	Différence (%)
Caudé Droit	1395	2066	32%
Caudé Gauche	1442	2123	32%
Putamen Droit	3143	3353	6%
Putamen Gauche	2952	3038	3%

Tableau A.1 : volume des RDI en mm³

Les noyaux caudés présentent une différence de volume de 32% entre l'observateur 1 et l'observateur 2 alors qu'elle n'est que de 6% et 3% pour les putamens. La segmentation à partir d'une image moyenne est en effet plus difficile pour des zones peu délimitées en intensité comme les noyaux caudés. La moyenne d'activité du traceur (activité/volume) était calculée dans chaque RDI striatale et dans une RDI de référence (lobe occipital) pour chaque image de notre population. Ainsi, pour vérifier si les différences de volume entre nos RDI étaient importantes, nous avons comparé les moyennes d'activité dans chaque RDI entre les deux observateurs. Pour l'ensemble de notre population, le rapport de la moyenne d'activité, dans chaque RDI entre les deux observateurs, a été calculé. La moyenne de ces résultats dans les noyaux caudés droit, gauche et les putamens droit et gauche étaient respectivement de **2,67%**, **3,54%**, **0,74%** et **1,52%**. Ces résultats permettaient de dire que la différence de volume des RDI n'était que peu significative dans le cadre de la quantification.

- La quatrième méthode est basée sur un atlas anatomique (Anatomical Automatic Labeling AAL) disponible dans le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping, WDCN, London UK) implémenté pour Matlab (MathWorks Inc, Natick, MA, USA). Chaque IBZM individuel a été lissé (8x8x8mm) sous SPM puis normalisé sur le template de perfusion SPECT de SPM en utilisant la fonction d'estimation normalisée de SPM (non linear frequency, cutoff 25, non linear iterations 16, non linear regularization 1). Les paramètres estimés de normalisation spatiale ont ensuite été appliqués à chaque image en utilisant la fonction Normalize Write de SPM (voxel sizes: 2x2x2, trilinear interpolation, no wrapping). Nous avons alors utilisé l'atlas de AAL pour obtenir directement les VOI striatales et occipitales (figure A.5) et calculer les rapports S/O, rightS/leftS et P/C.

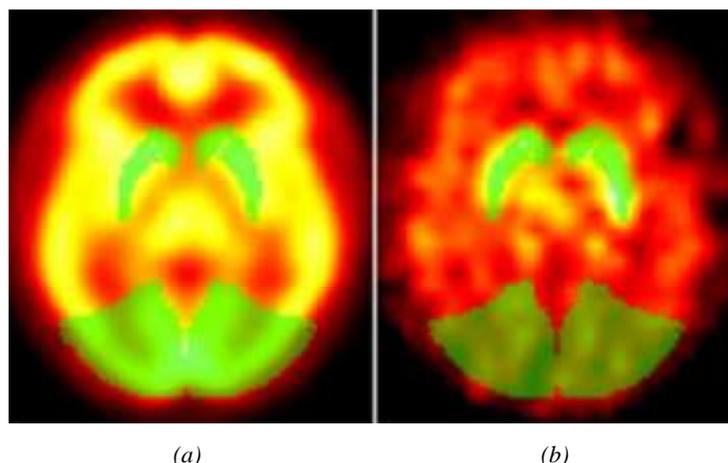


Figure A.5 : méthode 4 VOI anatomique de l'atlas AAL superposées au template TEMP de perfusion de SPM et à une image TEMP IBZM après recalage

Analyse statistique

Nous avons tout d'abord comparé la classification initiale en MP et SPP des 103 patients avec la classification finale, en se basant sur les critères cliniques de sélection vu précédemment, la réponse au traitement dopaminergique et la survenue de signes atypiques. Nous avons ainsi évalué la sensibilité et la spécificité des critères UKPDSBRC. Dans un second temps, nous avons procédé à l'analyse des données TEMP IBZM et des valeurs S/O, C/O et P/O obtenues par les différentes méthodes proposées précédemment. Un test de Student a été appliqué afin de comparer les MP et les SPP classifiés après 2 années de suivi afin de comparer plus précisément les MP avec les AMS et PSP. Le niveau de significativité a été fixé à 1% ($p < 0.001$). Les DCLD ont également été comparés au MP pour les ratios S/O, C/O et P/O avec le test de Mann et Withney. L'analyse de la co-variance (ANCOVA) a été ajoutée pour déterminer l'influence de l'âge, de la durée de la maladie et de sa sévérité (score Hoehn et Yahr) sur les ratios S/O pour les MP et les SPP séparément. En conservant la classification entre MP et SPP après les deux années de suivi, nous avons procédé à l'analyse de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) des 103 patients en utilisant l'aire sous la courbe (AUC) comme indice de performance (Figure A.6). Nous avons pu déterminer la meilleur valeur de coupure pour chaque courbe ROC entre SPP et MP pour le ratio S/O pour les 4 méthodes, les ratios C/O et P/O pour les méthodes 1, 3 et 4. La sensibilité (Se), la spécificité (Sp) et les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de la SPECT IBZM ont été calculées pour différencier les SPP des MP. Finalement, nous avons combiné la classification clinique initiale par les critères UKPDSBRC et les ratios S/O pour déterminer les valeurs diagnostiques prédictives et la précision de la TEMP IBZM pour chaque méthode.

A.1.4 Résultats de l'étude

Classification clinique

Après deux années de suivi, les 103 patients ont été de nouveau classés selon les critères cliniques consensuels, la réponse au traitement dopaminergique et l'apparition éventuelle de signes cliniques atypiques pour une MP :

- 64 patients étaient classés comme MP (14 hommes, 17 femmes, âge moyen 68.3 ± 10.2 ans, évolution 4.3 ± 3.8 ans, score Hoehn et Yahr moyen 2.1 ± 0.8). Ces derniers sont appelés « MP final » par la suite. Ils ont tous eu une bonne réponse au traitement dopaminergique et n'ont pas développé de signes neurologiques atypiques.
- 39 patients étaient classés comme SPP et sont appelés par la suite « SPP final ». Dans ce groupe les critères cliniques ont permis de différencier 17 patients avec une AMS probable (8 hommes, 9 femmes, âge moyen de 64.5 ± 9.1 ans, évolution 4.5 ± 4.2 ans, score Hoehn et Yahr moyen de 2.7 ± 0.9), 17 avec un PSP probable (9 hommes, 9 femmes, âge moyen de 69.4 ± 9.7 ans, évolution 3.6 ± 3.5 ans, score Hoehn et Yahr moyen de 3.2 ± 1.0) et 5 DLBD probables (4 hommes, 1 femme, âge moyen 70.6 ± 6.5 ans, évolution 2.4 ± 1.3 ans, score Hoehn et Yahr moyen de 2.3 ± 1.2)

Le tableau A.2 détaille la comparaison entre les classifications cliniques initiale et finale pour tous les patients. La sensibilité et la spécificité de la classification clinique initiale par les critères de la UKPDSBRC étaient respectivement de 75% (48/64) et de 59% (23/39). 16 patients (4 AMS, 9 PSP et 3 DLBD) sur les 39 finalement diagnostiqués comme SPP étaient initialement répertoriés à tort comme MP. Nous avons obtenu 25% de faux positifs et 41% de faux négatifs avec les critères de la UKPDSBRC. Aucune différence statistique n'a été trouvée entre les 64 patients classés comme MP final et les 39 patients classés comme SPP final pour l'âge, la durée de la maladie et les scores Hoehn et Yahr.

	Classification finale en MP	Classification finale en SPP	Total
Classification initiale en MP	48	16 (4 MSA, 9 PSP, 3 DLBD)	64
Classification initiale en non MP	16	23 (13 MSA, 8 PSP, 2 DLBD)	39
Total	64	39	103

Tableau A.2 : comparaison entre la classification initiale basée sur les critères UKPDSBRC et la classification finale après 2 ans de suivi.

Résultats TEMP IBZM

Les tableaux A.3 et A.4 présentent les valeurs moyennes des ratios S/O, P/C, C/O et P/O dans les différents groupes pour les 4 méthodes de quantifications présentées plus haut. Les ratios S/O étaient significativement différents ($p < 0.001$) entre les 64 MP et les 39 SPP, entre les MP et les deux sous groupes de 17 AMS et 17 PSP. Les ratios C/O et P/O applicables dans les méthodes 1, 3 et 4 étaient significativement différents entre les 64 MP et les 39 SPP et également entre les MP et les deux sous groupes de 17 AMS et 17 PSP. La comparaison des 5 DCLD et des 64 MP tend à être significative avec le test Mann-Whitney pour les ratios S/O, C/O et P/O. Les ratios S/O n'étaient par contre pas significativement différents entre les 3 sous groupes de SPP quelle que soit la méthode de quantification. De plus, les ratios P/C n'étaient pas significativement différents entre les MP et les SPP et entre les différents groupes pour les 4 méthodes choisies. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les valeurs des ratios S/O et l'âge, la durée de la maladie et les scores Hoehn et Yahr dans les 64 MP final et 39 SPP final, analysés séparément.

* Différence entre SPP et MP statistiquement significative ($p < 0.001$)

** Différence entre AMS et MP ou PSP et MP statistiquement significative ($p < 0.001$)

	P/C ratios				S/O ratios			
	PD	PPS			PD	PPS		
		MSA	PSP	DLBD		MSA	PSP	DLBD
Method 1	0.97 ± 0.08*	0.90 ± 0.07**	0.95 ± 0.1**	0.93 ± 0.07	1.92 ± 0.17*	1.76 ± 0.18**	1.7 ± 0.2**	1.86 ± 0.11
Method 2					1.72 ± 0.19*	1.59 ± 0.15**	1.53 ± 0.2**	1.67 ± 0.18
Method 3	1.13 ± 0.12*	1.15 ± 0.21**	1.2 ± 0.17**	1.15 ± 0.2	1.74 ± 0.17*	1.58 ± 0.14**	1.48 ± 0.1**	1.56 ± 0.16
Method 4	1.40 ± 0.21*	1.45 ± 0.3**	1.5 ± 0.25**	1.44 ± 0.3	1.8 ± 0.19*	1.65 ± 0.21**	1.54 ± 0.2**	1.64 ± 0.23

Tableau A.3 : ratios moyens (\pm SD) de P/C et S/O pour les différents groupes de patients (64 MP et 39 SPP (17 AMS, 17 PSP, 5 DLBD)) pour les 4 méthodes de quantification

	C/O ratios			P/O ratios				
	PD	PPS		PD	PPS			
		MSA	PSP		DLBD	MSA	PSP	DLBD
Method 1	1.96 ± 0.2*	1.86 ± 0.14**	1.76 ± 0.2**	1.95 ± 0.18	1.89 ± 0.18*	1.69 ± 0.21**	1.66 ± 0.2**	1.81 ± 0.08
Method 3	1.62 ± 0.2*	1.48 ± 0.22**	1.33 ± 0.2**	1.46 ± 0.27	1.81 ± 0.18*	1.66 ± 0.15**	1.57 ± 0.16**	1.63 ± 0.14
Method 4	1.51 ± 0.2*	1.31 ± 0.31**	1.24 ± 0.2**	1.37 ± 0.3	2.07 ± 0.18*	1.9 ± 0.16**	1.82 ± 0.2**	1.91 ± 0.21

Tableau A.4 : ratios moyens (\pm SD) de C/O et P/O pour les différents groupes de patients (64 MP et 39 SPP (17 AMS, 17 PSP, 5 DLBD)) pour les méthodes de quantification 1, 3 et 4

Les valeurs de séparation (« cut-off ») pour le ratio S/O ont été déterminées à partir de courbes ROC (figure A.6) pour obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la classification des patients en SPP et MP selon la classification clinique finale.

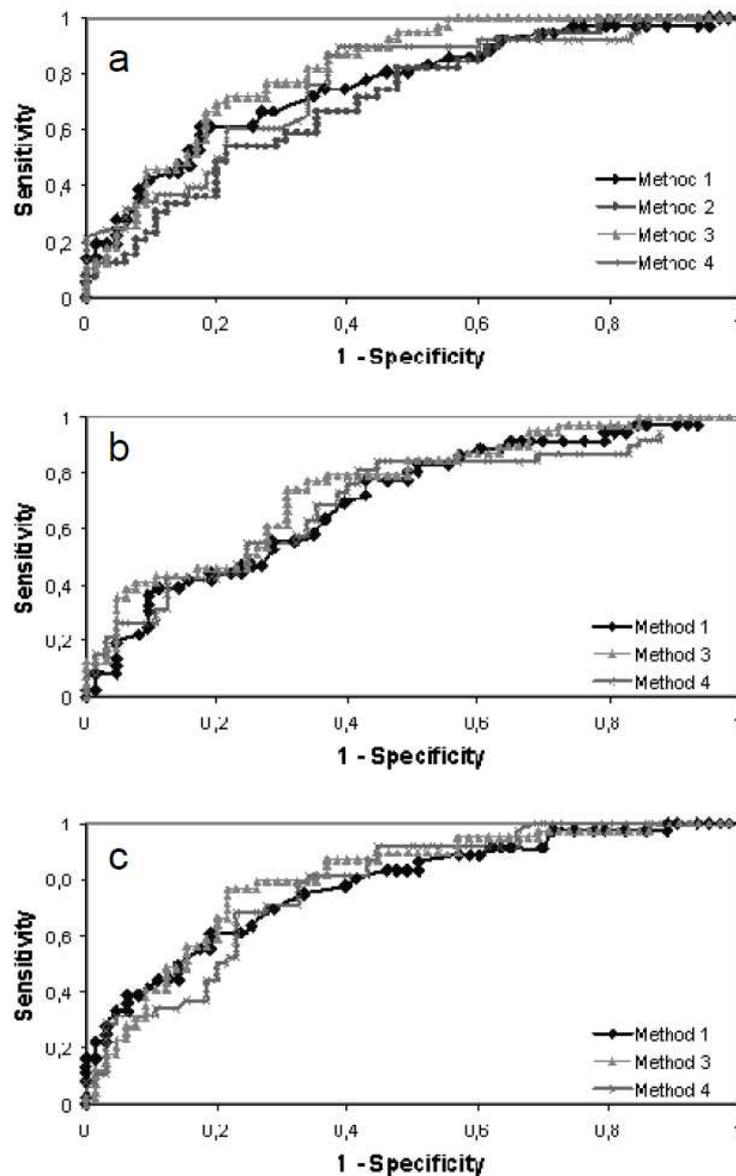


Figure A.6 : courbes ROC pour les 4 méthodes de quantification pour les ratios S/O (a), C/O (b) et P/O (c)

Nous avons obtenu les résultats suivants:

- méthode 1: cut-off = 1.80 (Se=62%, Sp=83%, PPV=69%, PNV=78%, AUC=0.759)
- méthode 2: cut-off = 1.72 (Se=82%, Sp=53%, PPV=52%, PNV=83%, AUC=0.707)
- méthode 3: cut-off = 1.70 (Se=85%, Sp=64%, PPV=59%, PNV=87%, AUC=0.818)
- méthode 4: cut-off = 1.81 (Se=90%, Sp=61%, PPV=58%, PNV=91%, AUC=0.759)

Les ratios étaient considérés comme normaux lorsque la valeur S/O pour chaque patient était égale ou supérieure à la valeur de cut-off et diminués lorsque la valeur était strictement inférieure. La sensibilité et la spécificité des ratios C/O et P/O obtenus par les courbes ROC sont présentées dans le tableau A.5.

	C/O		P/O	
	Se (%)	Spe (%)	Se (%)	Spe (%)
Method 1	77	52	64	81
Method 3	72	70	74	78
Method 4	80	59	80	69

Tableau A.5 : sensibilité (Se) et Spécificité (Sp) obtenues avec les courbes ROC pour les ratios C/O et P/O

Classification des patients par IBZM comparée à la classification clinique finale

C'est en utilisant conjointement les ratios S/O obtenus pas la TEMP et la classification initiale des patients pas les critères UKPDSBRC que l'on peut définir le gain apporté en terme de diagnostic précoce (cf. figure A.7).

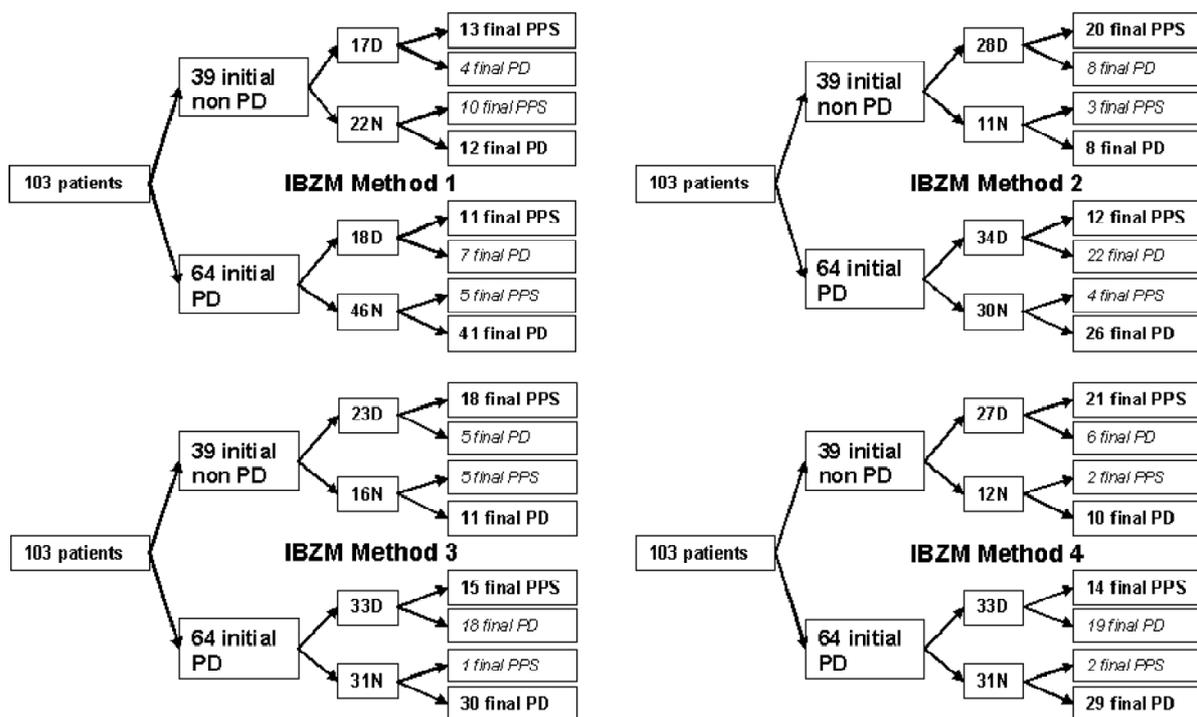


Figure A.7 : Graphique représentant la classification des 103 patients à partir des critères UKPDSBRC puis de la TEMP à l'IBZM (N \Leftrightarrow ratio S/O normal ; D \Leftrightarrow ratio S/O diminué) comparée à la classification clinique finale après 2 années de suivi.

- Pour la méthode 1: nous avons correctement reclassé (grâce à la TEMP IBZM), 11 patients sur les 16 avec un diagnostic final de SPP (69%) initialement diagnostiqués comme MP (faux positifs) et également 12 patients sur 16 avec un diagnostic final de MP (75%) initialement diagnostiqués à tort comme SPP (faux négatifs)

- Pour la méthode 2: nous avons correctement reclassé 12 patients sur 16 avec un diagnostic final de SPP (75%) diagnostiqués initialement à tort comme MP (faux positifs) et 8 patients sur 16 avec un diagnostic final de MP (50%) initialement diagnostiqués comme SPP (faux négatifs).
- Pour la méthode 3: nous avons correctement reclassé 15 patients sur 16 avec un diagnostic final de SPP (94%) initialement diagnostiqués à tort comme étant MP (faux positif) et 11 patients sur 16 avec un diagnostic final de MP (69%) initialement diagnostiqués comme SPP (faux négatif).
- Pour la méthode 4: nous avons reclassé 14 patients sur 16 avec un diagnostic final de SPP (88%) diagnostiqués initialement comme MP (faux positif) et 10 patients sur 16 avec un diagnostic final de MP (63%) initialement diagnostiqués par erreur comme MP (faux négatif).

A.1.5 Discussion de l'étude

Dans cette étude rétrospective, l'application des critères de la UKPDSBRC entraîne 25% de diagnostics faux positifs de MP pour les données traitées par différents neurologues non experts en troubles du mouvement. Dans une étude de Hughes (Hughes 1992(a)), il a été montré 24% de faux positifs de MP lorsque le syndrome parkinsonien était basé seulement sur la présence d'au moins deux signes extra-pyramidaux. Dans une étude plus récente (Hughes 2001), Hughes et al. ont comparé différents critères cliniques et analyses pathologiques de 100 cerveaux de patients décédés avec un diagnostic final de MP. Lorsqu'ils appliquaient les critères UKPDSBRC, la sensibilité et la valeur prédictive positive pour le diagnostic de MP étaient de 90% et 92% respectivement mais la spécificité était seulement de 40%. Les troubles dégénératifs avec syndromes parkinsoniens sont hétérogènes et sont difficiles à identifier au début de l'évolution clinique. Notre étude a montré la même sensibilité que pour l'étude de Hughes (Hughes 1992(b)) et une valeur prédictive de 76% lorsque nous appliquons rétrospectivement les critères de la UKPDSBRC. Hughes et al. ont montré (Hughes 1992(b)) que l'expérience clinique, l'application de critères reconnus ainsi que la spécialisation en troubles du mouvement sont très importants pour augmenter la précision du diagnostic. Les faibles valeurs de sensibilité et de valeur prédictive que nous obtenons pour le diagnostic initial de MP peut être expliqué par le fait que différents neurologues ont examiné les patients en phase initiale et n'ont pas forcément appliqué les critères de la UKPDSBRC et également le fait que des données manquaient aux deux neurologues experts en troubles du mouvement qui ont classé les patients de façon rétrospective. Les critères cliniques ne sont pas suffisants pour un diagnostic initial précis de MP et notre étude clinique a démontré que l'imagerie fonctionnelle par TEMP pouvait être très utile en tant que méthode de diagnostic complémentaire à l'application initiale des critères de la UKPDSBRC. Notre étude a confirmé que la TEMP à l'IBZM permet de différencier précocement les SPP des MP. Nos résultats démontrent que la TEMP a une plus grande sensibilité pour le diagnostic de SPP que les critères cliniques, entre 82 et 90% selon les méthodes 2, 3 et 4. Comme il a été montré dans la littérature (Brooks 1992, van Royen 1993, Schulz 1994, Walker 1997), la TEMP à l'IBZM différencie

statistiquement les SPP des MP. Cependant, nous avons trouvé des plages de valeurs de ratios (S/O, C/O, P/O) très grandes pour les populations MP et SPP et ce quelque soit la méthode de quantification choisie. Ces plages de valeurs n'étaient corrélées ni avec l'âge, ni avec la sévérité de la maladie (score Hoehn et Yahr), ni avec la durée de la maladie. Des études en TEP et en TEMP ont démontré une fixation réduite statistiquement significative pour différents radioligands spécifiques des récepteurs dopaminergiques D2 dans l'AMS, la PSP et la DCLD (Brooks 1992, van Royen 1993, Schulz 1994, Walker 1997). Cependant, certains auteurs ont montré que certains patients avec une AMS ou une PSP n'avaient pas de fixation diminuée de l'IBZM (Schulz 1994, Arnold 1994) et plus récemment une étude TEMP à l'¹²³I-Epidepride n'a trouvé aucune différence statistique entre les AMS et les MP (Knudsen 2004). Des études histologiques ont quant à elles montré des lésions hétérogènes des ganglions de la base, spécialement dans le striatum, pour les AMS, PSP et les DCLD (Jellinger 1995, Fujishiro 2008). L'hétérogénéité des lésions des neurones striataux dans l'AMS, la PSP et la DCLD, spécialement au début de l'évolution de la maladie, pourrait expliquer l'hétérogénéité obtenue en terme de fixation de IBZM dans la population de SPP ce qui diminuerait la spécificité de la TEMP à l'IBZM pour le diagnostic des SPP. Une autre hypothèse concernant l'hétérogénéité des résultats de S/O, C/O et P/O pourrait être due à la quantification, et plus spécialement aux méthodes de segmentation des VOI. Nous avons démontré que la méthodologie de traitement des images joue un rôle très important sur le diagnostic. La quantification de l'IBZM avec l'estimation du potentiel de liaison a été validée car l'IBZM atteint un équilibre entre les compartiments non spécifiques et spécifiques (voir le chapitre sur le DPA pour une explication sur la modélisation compartimentale) après 1H30 post injection et reflète la densité en récepteurs dopaminergiques D2 (B_{max}/K_d). Pour calculer le potentiel de liaison, la définition des VOI est déterminante mais cependant, aucune méthode de la littérature ne fait le consensus. La TEMP à l'IBZM est de plus en plus utilisée en routine clinique en Europe (Vlaar 2007). Nous avons développé un traitement d'images en nous basant sur différentes approches proposées dans la littérature et avons comparé 4 de ces techniques les plus couramment rencontrées, sur une même population, afin d'évaluer leur impact clinique.

La première méthode manuelle basée sur des RDI géométriques est opérateur dépendante en terme de positionnement des régions. Le placement de ces régions est relativement facile lorsque la fixation de l'IBZM est élevée comme pour dans le cas des patients MP mais devient difficile pour les SPP où elle est très souvent diminuée. Les RDI 2D sont placées seulement sur une coupe où la fixation est maximale dans le striatum et ne prend donc pas en compte la fixation dans l'ensemble du volume striatal. Ainsi, cette méthode a une faible sensibilité (62%) pour la différenciation entre les SPP et les MP mais une spécificité plus grande pour le diagnostic des MP (83%) comparée aux 3 autres méthodes. Pour ces différents arguments nous pouvons conclure que cette méthode n'est pas appropriée en pratique clinique.

La seconde méthode de quantification a été faite avec des RDI créés par isocontours sur un template IBZM normal. Des isocontours ainsi qu'un recalage de chaque TEMP individuellement sur un template de même modalité semblent appropriés mais les valeurs diagnostiques calculées étaient relativement faibles avec 82% et 53% pour la sensibilité et la spécificité respectivement comparées aux résultats obtenus avec les méthodes 3 et 4. Ceci peut être expliqué du fait de l'approximation de la fusion de chaque TEMP individuelle et du template IBZM. En fait, l'activité maximum dans le striatum pour le template IBZM normal pourrait ne pas correspondre parfaitement avec le maximum d'activité dans le volume IBZM de chaque patient, spécialement pour les SPP présentant une atrophie sous corticale et une fixation très faible de l'IBZM. Ce phénomène pourrait introduire un biais dans la quantification et réduire la précision du diagnostic par cette méthode utilisant les isocontours. Dans une étude précédente (Verhoeff 1993), il a été démontré que la quantification était mieux estimée en utilisant un atlas du cerveau stéréotaxique qu'en utilisant des VOI générées par isocontours. Cependant aucune étude n'a proposé jusqu'à maintenant des isocontours basés sur un template IBZM normal.

Les méthodes 3 et 4 étaient quant à elles basées sur des VOI anatomiques. L'utilisation de VOI segmentées sur une IRM semble être la technique la plus appropriée mais nous avons du utiliser un template IRM ou un atlas dans la mesure où en pratique clinique, l'obtention de l'acquisition 3D IRM de chaque patient au moment de la TEMP à l'IBZM était difficile.

Dans la méthode 3, les VOI étaient dessinées manuellement sur le template IRM normal basé sur des témoins de même tranche d'âge que notre population de patients parkinsoniens. La quantification par segmentation manuelle des VOI sur l'IRM est une technique largement répandue dans la littérature (Nadeau 1995, Verhoeff 1993, Nurmi 2000, Hesse 2008). En utilisant un template IRM avec segmentation manuelle des VOI par un anatomiste, la technique est reproductible d'un patient à l'autre.

Dans la méthode 4, nous avons fusionné chaque TEMP avec un template TEMP de perfusion fourni par le logiciel SPM puis appliqué les VOI anatomiques d'un atlas validé dans le même référentiel. L'utilisation de VOI basées sur un atlas a été décrit pour les radioligands du transporteur de la dopamine en TEMP (Verhoeff 1993, Verstappen 2007) et l'utilisation du logiciel SPM a été motivée par une étude (Kas 2007) qui validait la normalisation spatiale fournie par SPM avec un template ¹²³I-FP CIT.

Les méthodes 3 et 4 sont automatiques et non observateur dépendant. Nous avons reclassé 10 à 11 des 16 patients avec un diagnostic final de SPP initialement diagnostiqué comme MP. La sensibilité et la spécificité étaient à peu près équivalentes entre les méthodes 3 et 4 étant respectivement de 85% et 64% pour la méthode 3 et de 90% et 61% pour la méthode 4. Malgré un bon recalage entre les TEMP individuelles et le template IRM (méthode 3) ou le template de perfusion TEMP (méthode 4), des VOI anatomiques fixes ne peuvent pas être placées avec exactitude sur l'activité maximale striatale pour un

certain nombre de patients, notamment à cause de l'atrophie sous corticale. Ce problème introduit des biais dans la quantification. Les limites en terme de recalage et de placement des VOI pour chaque patient pourraient expliquer l'hétérogénéité des ratios S/O. Cependant, nous avons démontré que les méthodes 3 et 4 semblent plus appropriées pour une utilisation clinique comparées aux VOI géométriques et par isocontours. Même si l'IRM de chaque patient pourrait fournir le volume réel du striatum individuellement, en tenant ainsi compte de l'atrophie, une segmentation manuelle des VOI est une opération fastidieuse et totalement opérateur dépendant.

Dans cette étude, nous avons également déterminé l'impact diagnostique de la TEMP à l'IBZM en se basant sur une première classification par les critères du UKPDSBRC. La plupart des études se basent sur la sensibilité de la TEMP à l'IBZM pour le diagnostic de MP. Nous avons préféré de notre côté considérer la sensibilité de la TEMP à l'IBZM pour le diagnostic précoce des SPP. Le diagnostic des SPP est en effet le problème initial principal en routine clinique car un faux diagnostic de MP entraîne une inefficacité des traitements dopaminergiques ainsi que des erreurs de recrutements pour des essais cliniques de nouveaux médicaments. La valeur diagnostique de la TEMP a été étudiée avec des ligands des récepteurs post synaptique dopaminergiques D2 selon différentes approches au cours des deux dernières décennies. Schwarz et al. (Schwarz 1997) a présenté une étude prospective intéressante sur 36 mois basée sur 55 patients. Dans cette dernière, la TEMP à l'IBZM prédisait avec précision la réponse soutenue du traitement à la L-Dopa, avec une sensibilité et une spécificité de 100% et 75% respectivement. Ils comparaient également la fixation de l'IBZM avec le développement de signes cliniques indiquant des lésions des ganglions de la base. Ils ont démontré qu'une fixation diminuée de l'IBZM était associée avec une faible voire une absence de réponse aux traitements dopaminergiques dans le temps ainsi que le développement d'autres signes, excluant les MP dans 66.7%. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus dans l'étude citée précédemment puisque 33 à 35 des 39 patients SPP (soit 85% à 90%) pour les méthodes 3 et 4 avaient une fixation d'IBZM diminuée, une faible voire une absence de réponse au traitement et ont développé des signes atypiques pour une MP avec 2 années de suivi. Les valeurs de sensibilité et de valeurs prédictives négatives pour le diagnostic de SPP obtenues dans notre étude sont également en accord avec l'étude prospective de Schwarz. Cependant, ces différentes études (Schwarz 1997, Schwarz 1998) n'évaluent pas le diagnostic global de la TEMP à l'IBZM à un stade initiale de l'évolution de la maladie comparé à la classification clinique initiale des patients représentant le seul usage possible de la TEMP IBZM en pratique neurologique clinique. Dans notre étude, nous avons validé la TEMP IBZM comme représentant une méthode importante pour une classification précoce précise des patients en SPP et MP, spécialement après l'application des critères cliniques UKPDSBRC. Nous avons démontré que si les patients sont initialement classés comme non SPP possible par les critères de la UKPDSBRC et que de plus la fixation de l'IBZM est diminuée (18 à 21 sur 23 patients pour les méthode 2, 3 et 4), on a la certitude que les patients en questions n'ont pas de MP. De plus, si les patients ont une fixation diminuée de

l'IBZM et un diagnostic initial de MP (possible ou probable) à partir des critères de la UKPDSBRC, ils s'agit en réalité de SPP avec une sensibilité de 90% des cas (14 à 15 sur 16 patients) pour les méthodes 3 et 4 et ils développent au cours des 2 années de suivi une absence de réponse au traitement et des signes neurologiques atypiques. La TEMP à l'IBZM a un impact important sur le diagnostic lorsque la fixation est diminuée, mais pas lorsque celle-ci est estimée comme étant normale. Lorsque le diagnostic initial est une MP possible ou probable, un ratio S/O normal ne prédit un diagnostic final de MP que dans 54 à 63% (26 à 30 sur 48 patients) avec les méthodes 2, 3 et 4. Lorsque le diagnostic initial est SPP, un ratio S/O normal a une spécificité de 50 à 69% (8 à 11 sur 16 patients) avec les méthodes 2, 3 et 4.

Ces résultats sont de l'ordre de grandeur des valeurs de sensibilité pour le diagnostic de MP trouvées dans des études récentes pour les récepteurs RD2 (Plotkin 2005, Koch 2007). Ces résultats soulignent le besoin d'une présélection clinique des patients à partir des critères UKPDSBRC et ce avant la TEMP IBZM et dans notre étude nous avons démontré que les méthodes 3 et 4 étaient les plus sensibles et spécifiques pour le diagnostic précoce des patients SPP. Nous avons démontré qu'il n'y a pas de méthode de quantification idéale pour un diagnostic précoce des SPP mais que les méthodes automatiques et anatomiques basées soit sur un atlas soit sur un template IRM présentent les valeurs diagnostiques les plus élevées pour la TEMP à l'IBZM. D'autres problèmes persistent pour le recalage entre l'IRM et la TEMP et il n'existe pas de consensus concernant la correction des effets de volume partiel, qui entraînent une diminution importante de la fixation dans les petites structures et notamment dans le striatum (Soret 2003, Soret 2007(b)). Malgré cela, la TEMP à l'IBZM a été démontrée comme représentant un outil très utile pour le diagnostic précoce des SPP et devrait être inclus en pratique clinique après une classification initiale des patients par les critères UKPDSBRC et par l'IRM.

A.2 Etude complémentaire sur l'impact de la correction d'effet de volume partiel sur la classification des patients en SPP et MP

Plus précisément, cette analyse a été effectuée avant l'étude comparant les différentes méthodes de quantifications vues précédemment. Elle portait sur l'intérêt de la TEMP à l'IBZM avec correction des effets de volume partiel en pratique clinique pour le diagnostic clinique des SPP dans une étude prospective.

A.2.1 Données de l'étude

99 patients ont été inclus dans cette étude, présentant tous un syndrome parkinsonien isolé (moyenne d'âge 66.4 ans \pm 10.1 ans, évolution 3.1 ans \pm 2.8 ans). La classification clinique initiale a été faite en se basant sur les critères de la UKPDSBRC et la population se répartissait en 20 MP probables, 31 MP

possibles et 39 SPP possibles. Après 2 années de suivi et de traitement, la classification finale était de 64 MP et 35 SPP (séparés en 17 AMS et 18 PSP).

L'acquisition TEMP a été effectuée 1H30 minutes après l'injection de 185 MBq d'IBZM par une caméra 2 têtes (Helix Elscint, GE, avec collimateurs fan beam). La reconstruction était faite par rétroprojection filtrée avec une correction d'atténuation selon l'algorithme de Chang (coefficient = $0,09 \text{ cm}^{-1}$). Les images ont ensuite été recalées sur un template IRM créé par nos soins (maximisation de l'information mutuelle, transformation affine 12 paramètres) et les VOI (caudés, putamens et lobes occipitaux) segmentés manuellement par une anatomiste sur le template IRM.

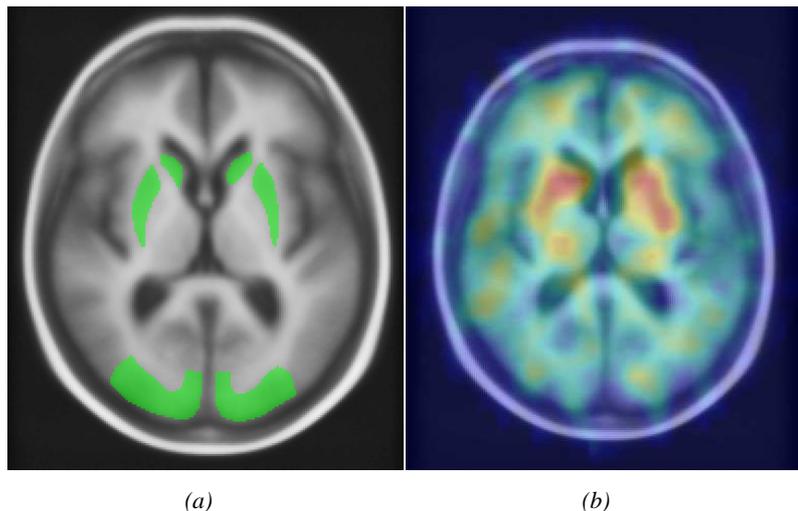


Figure A.8 : (a) Template IRM (300 patients, âge 65-85 ans) avec superposition des VOI segmentées manuellement. (b) Recalage et fusion d'une TEMP IBZM sur le template IRM

La quantification du potentiel de liaison (BP) est ensuite faite à l'équilibre par le calcul du ratio S/O, et ce avec et sans correction des effets de volume partiel. La méthodologie appliquée est une correction de la contamination croisée par l'utilisation de RDI anatomiques (Rousset 1998(a)), méthode présentée au chapitre 2 de ce manuscrit de thèse. Dans la problématique de la quantification dans une structure comme le striatum, la méthode de Rousset nous a paru la plus adaptée car dans la plupart des études la densité en RD2 dans le striatum est estimée comme homogène pour un patient donné. Cette correction a été validée au préalable sur un fantôme anthropomorphique avec des RDI segmentées manuellement sur le scanner de ce fantôme.

Dans cette étude nous avons analysé la sensibilité et la spécificité de la TEMP à l'IBZM pour le diagnostic des SPP lorsque les patients sont initialement diagnostiqués comme ayant un syndrome parkinsonien. La sensibilité représente ici la capacité de l'IBZM à diagnostiquer un SPP lorsque la fixation est diminuée ($S/O < \text{seuil}$) tandis que la spécificité est capacité à diagnostiquer un MP lorsque la fixation est normale ($S/O \geq \text{seuil}$).

A.2.2 Résultats de l'étude

Afin d'analyser la valeur diagnostique de la TEMP à l'IBZM, nous avons comparé cette dernière avec celle des critères de classification clinique de la UKPDSBRC pour les MP.

Dans notre centre, nous obtenons une sensibilité des critères cliniques de 75%. Cette valeur est faible mais en accord avec celle décrite par Hughes (Hughes 2001) dans son étude sur les cerveaux de patients initialement diagnostiqués comme MP (indiquant 10 à 25 % de faux diagnostic de MP). De plus, si l'on considère la moyenne et l'écart type des ratios S/O dans chaque groupe de patients, dans notre étude la TEMP à l'IBZM différencie statistiquement bien les SPP des MP (cf tableau A.6).

	S/O sans correction d'EVP	S/O avec correction d'EVP
PD	1.78 ± 0.18*	3.41 ± 0.34*
PPS	1.57 ± 0.16*	3.02 ± 0.31*

Tableau A.6 : valeurs moyennes des ratios S/O pour chaque groupe de patients. (*p<0.001)

Nous avons également comparé la valeur diagnostique initiale des critères de la UKPDSBRC avec la TEMP à l'IBZM et avons déterminé des valeurs de séparation (« cut-off ») grâce à des courbes ROC pour les deux méthodes de quantification : sans ou avec correction d'effet de volume partiel.

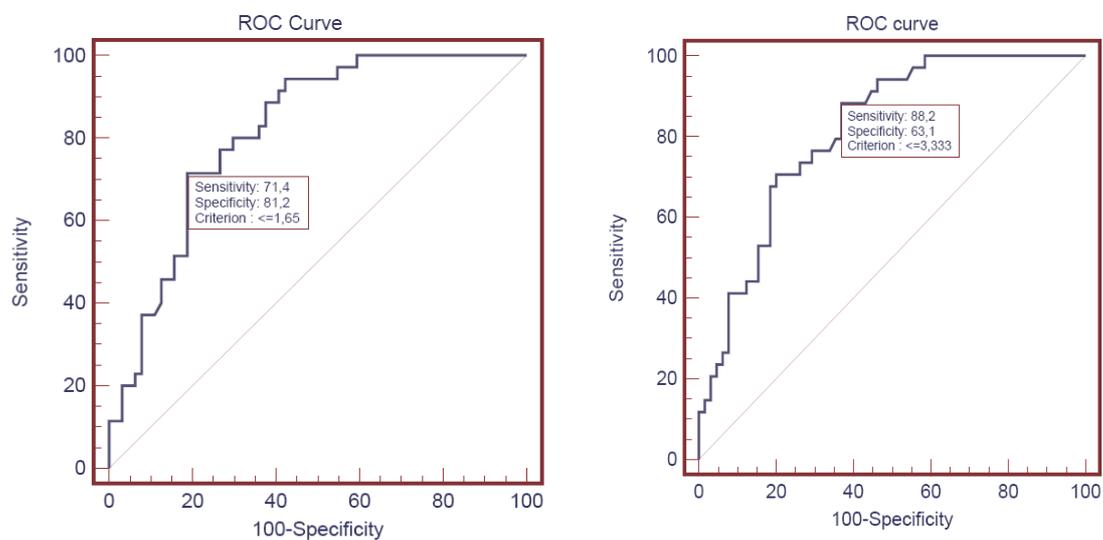


Figure A.9 : courbes ROC: diagnostic final de SPP versus diagnostic final de MP. TEMP à l'IBZM (a) sans et (b) avec correction d'EVP

La sensibilité est meilleure avec correction des effets de volume partiel de telle sorte que le diagnostic de SPP est amélioré lorsque la TEMP IBZM est comparée à la classification finale.

Finalement, si on analyse la valeur diagnostique de la TEMP à l'IBZM en pratique clinique (résultats figure A.10), nous classons tout d'abord les patients selon les critères de la UKPDSBRC et regardons ensuite la fixation de l'IBZM.

<i>TEMP IBZM sans correction d'EVP</i>	<i>TEMP IBZM avec correction d'EVP</i>
<u>Initial Possible + Probable MP:</u> Se = 85% Sp = 81%	<u>Initial Possible + Probable MP:</u> Se = 100% Sp = 62%
<u>Initial Possible SPP:</u> Sp = 82% Se = 59%	<u>Initial Possible SPP:</u> Sp = 88% Se = 52%

Figure A.10 : Résultats de classification MP/SPP avec et sans correction des EVP

Dans le cas d'un diagnostic initial de MP, l'IBZM améliore notre diagnostic de SPP avec une sensibilité de 85% sans correction d'EVP et de 100% avec correction.

Dans le cas d'un diagnostic initial de SPP, l'IBZM améliore notre diagnostic de MP avec une spécificité de 82% sans correction d'EVP et de 88% avec correction.

Ces points sont importants car dans le premier cas, on ne traitera pas excessivement les patients qui ont un IBZM anormal. Dans le second cas, on traitera les patient avec une IBZM normale alors qu'ils ont été initialement été diagnostiqués comme SPP (et donc sans réponse aux traitements dopaminergiques)

A.2.3 Discussion et conclusions de l'étude

Cette étude a permis de montrer que la TEMP à l'IBZM est utile pour différencier les SPP des MP après une première classification par les critères cliniques de la UKPDSBRC mais également de montrer que la correction des EVP par la méthodologie de Rousset est intéressante pour :

- Améliorer la quantification
- Réduire les faux diagnostics de MP avec les critères de la UKPDSBRC (Se passant de 85% à 100%)
- Réduire les faux diagnostics de SPP avec les critères de la UKPDSBRC (Sp passant de 82% à 88%)

Il faut toutefois noter que n'ayant pas les IRM de chacun des patients, les VOI ont été segmentées manuellement à partir du template morphologique IRM, qui est une image moyennée. Malgré le fait que cette IRM moyennée ait été générée à partir d'une population d'âge similaire à la notre, les VOI ne tiennent pas compte de la pathologie intrinsèque à chaque patient, et donc de l'atrophie individuelle. Cela génère des problèmes de positionnement des VOI et donc une quantification imprécise, réduisant la valeur diagnostique de la TEMP à l'IBZM.

L'idéal serait donc de disposer de l'IRM de chaque patient (ce qui n'est pas le cas en pratique clinique) et d'une méthode automatique de segmentation du striatum afin de corriger efficacement de l'EVP et de quantifier précisément.

D'autres approches ont pu être testées également comme l'application d'une correction d'effets de volume partiel par déconvolution (méthodes présentées aux chapitres 2 et 3 de ce manuscrit avec une illustration figure A.11). Le problème de la segmentation des VOI pour la quantification reste cependant le même.

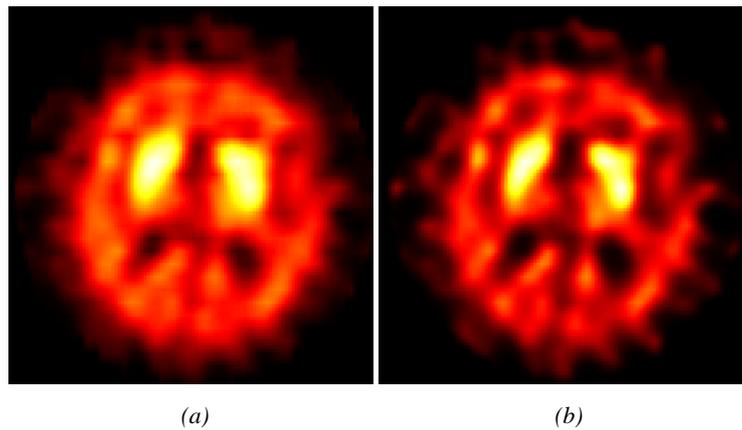


Figure A.11 : correction des EVP en TEMP : image TEMP IBZM (a) avant et (b) après correction

Actuellement, d'autres voies de recherche utilisent des traceurs TEP pour le diagnostic différentiel MP/SPP. La TEP possède en effet une meilleure résolution spatiale et permet une meilleure quantification des RD2 postsynaptiques. Nous pouvons citer à titre d'exemple le ^{18}F -DMFP ou le [^{18}F]fallypride.

Annexe B

B.1 Termes et abréviations

[123I]-IBZM	[123I]-iodobenzamide. (S)-(-)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)-methyl]-benzamide
[99mTc]-ECD	[99mTc]-L,L-éthyl cystéinate
[99mTc]-HMPAO	[99mTc]-D,L-hexaméthil-propylène amine oxime
18F-FDG	2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose, FluoroDeoxyGlucose marqué au Fluor 18, isotope radioactif émetteur de positons.
2D	bidimensionnel
3D	tridimensionnel
[18F]-FDOPA	L-6-[18F]-fluoro-3,4-dihydroxyphénylalanine
BGO	germanate de bismuth
BHE	barrière hémato-encéphalique
BP	potentiel de liaison (de l'anglais binding potential)
Bq	Becquerel (et ses dérivés kBq et MBq)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire.
Cpm	nombre de coups par minute ou nombre de désintégrations par minute
CR	coefficient de récupération
CRC	coefficient de récupération de contraste
DA	dopamine
DAT	transporteur neuronal de la dopamine (de l'anglais dopamine transporter)
EM	maximisation d'espérance (ou en anglais Expectation Maximization). Désigne un algorithme d'estimation de paramètres.
EVP	Effets de Volume Partiel. Désigne les effets de flou et de contamination croisée dus à la résolution spatiale réduite du système d'imagerie.
FBP	de l'anglais Filtered Back Projection. Rétroprojection filtrée. Désigne un algorithme de reconstruction tomographique analytique des images de tomographie par émission.
FDG	FluoroDeoxyGlucose, molécule semblable au glucose, utilisée notamment dans le domaine de l'oncologie.
FDP	fonction de dispersion ponctuelle ou réponse impulsionnelle. Désigne la résolution spatiale d'un imageur.
FOV	champ de vue (de l'anglais field of view)
FWHM	Full Width Half Maximum, c'est la largeur à mi hauteur de la FDP
GATE	Geant 4 Application for Tomography Emission. Plateforme de simulation numérique pour l'imagerie d'émission.

GT	Ground-Truth. Voir VT (Vérité Terrain).
GTM	Matrice de transfert géométrique (de l'anglais geometric transfer matrix) représente l'effet d'étalement entre différentes structures géométriques.
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KeV	Kilo-electronVolt
LaTIM	Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale. Unité INSERM 650 dans laquelle une partie importante de ce travail a été effectuée.
LOR	ligne de réponse (de l'anglais Line Of Response). Désigne la ligne virtuelle reliant deux détecteurs en coïncidence dans le scanner TEP.
LSO	oxyorthosilicate de lutetium
ML-EM	Maximum Likelihood-Expectation Maximization. Algorithme itératif de reconstruction
MMA	Mutual Multiresolution Analysis. Désigne une méthode de correction des effets de volume partiel mettant en jeu l'analyse multi résolutions des modalités anatomiques et fonctionnelles.
MN	Médecine Nucléaire
MP	maladie de Parkinson
NEMA	ensemble de protocoles établis par National Electrical Manufacturers' Association
NGC	noyaux gris centraux
NT	neuro transmetteur
OPL-EM	One Pass Listmode-Expectation Maximization. Algorithme itératif de reconstruction d'images en TEP.
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie.
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization. Algorithme itératif de reconstruction d'images en TEP. Version d'EM basée sur le regroupement de sous-ensembles.
PM	photomultiplicateurs
PSF	Point Spread Function (voir FDP).
PSP	paralysie supranucléaire progressive
RAMLA	Row-Action Maximum Likelihood Algorithm. Algorithme itératif de reconstruction d'images en TEP.
RAS	radioactivité spécifique
RD	récepteurs dopaminergiques
ROI ou RDI	Région d'intérêt (de l'anglais region of interest)

SNC	système nerveux central
SNR	rapport signal sur bruit (de l'anglais Signal to Noise Ratio)
SUV	Standard Uptake Value. Index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du FDG. Il s'agit de la valeur des voxels de l'image normalisée par rapport au poids du patient, à la dose injectée et à la durée d'acquisition de l'examen.
TDM	Tomodensitométre ou scanner X.
TEMP	Tomographie par Emission Mono Photonique (SPECT en anglais pour Single Photon Emission Computer Tomography)
TEP	Tomographie par Emission de Positons (PET en anglais pour Positron Emission Tomography)
TEP ou TEMP/TDM	Tomographie multimodalités associant un scanner fonctionnel TEP ou TEMP avec un scanner à rayons X dans le même statif.
TOF (ou TF)	Time Of Flight ou temps de vol. Désigne les systèmes TEP récents permettant d'affiner la position de l'annihilation le long de la ligne de réponse, par estimation du temps de vol des photons.
Voxel	élément de volume d'une image 3D. Il s'agit de l'équivalent du pixel pour les images tridimensionnelles.
VT	Vérité Terrain (ou GT pour Ground-Truth). Réalité simulée ou référence par rapport à laquelle se calculent les erreurs commises par les différentes méthodes de correction des effets de volume partiel.
eV	electron volt (et ses dérivées keV, MeV).

B.2 Communications scientifiques

Revue internationale à comité de lecture

A. Le Pogam, M. Hatt, P. Descourt, N. Boussion, C. Tsoumpas, FE Turkheimer, C. Prunier-Aesch, D. Guilloteau, J.L. Baulieu, D. Visvikis, Evaluation of a 3D local multi-resolution algorithm for the correction of partial volume effects in positron emission tomography, *IEEE Transactions on Medical Imaging (under review)*

A. Le Pogam, P. Descourt, N. Boussion, M. Hatt, J.L. Baulieu, D. Visvikis, Evaluation of a resolution and quantitation preserving denoising technique for PET images: a combined wavelet and curvelet approach. *Eur J of Nuclear Med Mol Imag (under review)*

Revue francophone

F. Quéru, C. Prunier, **A. Le Pogam**, C. Hommet, G. Tamagnan, M. Allard, D. Guilloteau, J. Seibyl, J.L. Baulieu, Molecular imaging of acetylcholine vesicular transporter (VAChT) in demented patients with Alzheimer's disease (AD) by IBVM-SPECT, *Médecine Nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 2009 ; vol 33, n°6

J.L. Baulieu, **A. Le Pogam**, A. Leborgne, D. Guilloteau and C. Prunier-Aesch, Parkinson's disease molecular imaging: Up-to-date, *Médecine Nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 2008 ; vol 32, n°4

Conférences internationales à comité de lecture

A. Le Pogam, P. Descourt, M. Hatt, N. Boussion, D. Visvikis, Combined 3-D wavelet and curvelet approach for edge preserving denoising in emission tomography, *J Nuc Med*, 50, S2, 2009, 533

A. Le Pogam, L. Livieratos, N. Boussion, C. Cheze Le Rest, D. Visvikis, Partial Volume Effect (PVE) Correction in SPECT during or post-reconstruction: a comparison study, *J Nuc Med*, 50, S2, 2009, 1498

A. Le Pogam, M. Hatt, N. Boussion, F. Turkheimer, C. Prunier-Aesch, D. Guilloteau, J.-L. Baulieu, D. Visvikis, A wavelet-based hidden Markov model and multi-resolution approach for conditional partial volume correction in emission tomography, *IEEE Medical Imaging Conference proceedings*, 2008, 1319 - 1322

A. Le Pogam, M. Hatt, N. Boussion, D. Guilloteau, J.-L. Baulieu, C. Prunier, F. Turkheimer, D. Visvikis, A 3D multi resolution local analysis approach for correction of partial volume effects in emission tomography, *IEEE Medical Imaging Conference proceedings*, 2008, 5300 - 5303

A. Le Pogam, N. Boussion, M. Hatt, C. Prunier-Aesch, D. Guilloteau, J.-L. Baulieu, D. Visvikis, 3-D discrete ridgelet transform for emission tomography denoising, *IEEE Medical Imaging Conference proceedings*, 2008, 5557 - 5561

- A. Le Pogam**, J. Vercouillie, P. Corcia, J. Praline, D. Guilloteau, J. Baulieu, D. Visvikis, S. Meikle, C. Prunier-Aesch, M. Kassiou, Preliminary results of PET with [¹⁸F]-DPA 714 in humans for detection of microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), *Society of Nuclear Medicine 2008 annual meeting*, New Orleans, USA, 2008;49(1):231P
- C. Prunier- Aesch, **A. Le Pogam**, A. Le Borgne, A. Gochard, K. Mondon, S. Maia, JL Baulieu, D. Guilloteau, [¹²³I]-IBZM SPECT in clinical practice for the diagnosis of Parkinson-plus syndromes: Prospective study of 99 patients, *Society of Nuclear Medicine 2008 annual meeting*, New Orleans, USA, 2008;49(1):6P
- A. Le Pogam**, M. Hatt, N. Bousson, D. Guilloteau, J-L. Beaulieu, C. Prunier, F. Turkheimer, D. Visvikis, Conditional voxel-wise partial volume correction for emission tomography: combining a wavelet-based hidden Markov model with a mutual multi-resolution analysis approach, *J Nuc Med*, 49, S1, 2008, 62P
- A. Le Pogam**, M. Hatt, N. Bousson, D. Guilloteau, J-L. Beaulieu, C. Prunier, F. Turkheimer, D. Visvikis, Conditional partial volume correction for emission tomography: a wavelet-based hidden Markov model and multi-resolution approach, *5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, Paris, France, 2008, 1319 - 1322
- A. Le Pogam**, C. Prunier-Aesch, A. Gochard, S. Chalon, P. Corcia, A.M. Guennoc, J. Praline, D. Guilloteau, J.L. Baulieu, [¹²³I]-IBZM SPECT in clinical practice for the diagnosis of Parkinson-plus syndromes: Prospective study of 100 patients, *EANM*, Copenhagen, 2007; 34(2):119-158
- O. Barret, J. Mazere, M. Guyot, D. Guilloteau, C. Prunier, **A. Le Pogam**, M. Allard, Pre-synaptic acetylcholine system imaging using [¹²³I]-IBVM: Quantification in healthy subjects, *EANM*, Athens, 2006; 33(2):279-328

Conférence nationales à comité de lecture

- A. Le Pogam**, A. Gochard, I. Kouisignan, A. Leborgne, J. Praline, K. Mondon, D. Guilloteau, J.L. Baulieu, B. De Toffol, C. Prunier-Aesch, Valeur diagnostique de la TEMP [¹²³I]-IBZM dans une étude prospective de 100 patients avec syndrome parkinsonien initial isolé : comparaison de trois méthodes de segmentation des régions d'intérêt pour la quantification, *45ème colloque de médecine nucléaire de langue française, SFMN, Bordeaux, 2007*.
- F. Quetu, **A. Le Pogam**, C. Hommet, M. Allard, K. Mondon, D. Guilloteau, J.L. Baulieu, C. Prunier-Aesch, Méthode simplifiée de quantification du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVACH) par la TEMP au [¹²³I]-5-Iodobenzovezamicol (IBVM), dans la démence de type Alzheimer (DTA), *45ème colloque de médecine nucléaire de langue française, SFMN, Bordeaux, 2007*.

Workshop

A. Le Pogam, M. Hatt, N. Boussion, D. Guilloteau, J-L. Beaulieu, C. Prunier, F. Turkheimer, D. Visvikis, Improved emission tomography image quantification using a multi-resolution voxel-wise partial volume correction, *Quantitative imaging and dosimetry in Nuclear Medicine*, Berder island, 2008.

Prix

« young investigators award »

A. Le Pogam, M. Hatt, N. Boussion, L. Livieratos, AM. Alessio, C. Cheze Le Rest and D. Visvikis, Comparison of voxel-wise partial volume correction approaches for emission tomography, *New trends in molecular imaging and nuclear medicine*, 2009

Bibliographie

Parkinson's disease: pathophysiology

Agid Y

The Lancet, 1991;337:1321-1324

Modeling and incorporation of system response functions in 3-D whole body PET

Alessio AM, Kinahan PE, Lewellen TK

IEEE Trans Med Imaging, 2006; 25:828-837

Potential advantages of a cesium fluoride scintillator for a time of flight positron camera

Allemand R, Gresset C and Vacher J

J Nucl Med, 1980;21:153-155

Optimization of dynamic measurement of receptor kinetics by wavelet denoising

Alpert NM, et al.,

Neuroimage, 2006; 30:444-451

Modélisation analytique discrète d'objets géométriques

Andres E

Habilitation à Diriger les Recherches, université de Poitiers, 2000.

Scintillation Camera

Anger HO

The Review of Scientific Instruments 1958;29,27-33

Scintillation camera with multichannel collimators

Anger HO

Journal of Nuclear Medicine, 1964;5:515-531

Survey of radioisotope cameras

Anger H

J Nucl Med, 1966;5:311-334

Voxel-Based Morphometry - The Methods

Ashburner J and Friston KJ.

NeuroImage, 2000;11:805-821

Unified segmentation

Ashburner J, Friston KJ

Neuroimage, 2005;26:839-51

Clinical progressive supranuclear palsy: differential diagnosis by IBZM-SPECT and MRI

Arnold G, Tatsch K, Oertel WH, Vogl T, Schwarz J, Kraft E, Kirsch CM

J Neural Transm Suppl, 1994;42:111-8

The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer

Ashamalla H, Raa S, Parikh K, Mokhtar B, Goswami G, Kambam S, Abdel-Dayem H, Guirguis A, Ross P et Evola A

International Journal of Radiology Oncology Biology Physics, 2005;63(4):1016-1023

Positron emission tomography partial volume correction: estimation and algorithms

Aston JA, Cunningham VJ, Asselin MC, et al.

J Cereb Blood Flow Metab, 2002;22:1019-34

Measuring tumor blood flow with H₂ ¹⁵ O: practical considerations

Bacharach SL, Libutti SK, Carrasquillo JA
Nucl Med Biol, 2000;27:671-676.

Anatomical-based FDG-PET reconstruction for the detection of hypo-metabolic regions in epilepsy

Baete K, Nuyts J, Van Paesschen W, et al
IEEE Trans Med Imaging 2004;23:510-9

The theory and practice of 3D PET, chapter Quantitative procedures in 3D PET

Bailey DL et al. Bendriem B and Townsend DW
The Netherlands : Kluwer Academic, 1998;55-109

Local adaptive shrinkage threshold denoising using curvelet coefficients

Bao QZ et al.
Electronics Letters, 2008; 44(4)

Feasibility of automated partial-volume correction of SUVs in current PET/CT scanners: can manufacturers provide integrated, ready-to-use software ?

Basu S, Alavi A
J Nucl Med, 2008;49:1031-1032

Effects of the method of drawing regions of interest on the differential diagnosis of extrapyramidal syndromes using ¹²³I-iodolisuride SPET

Baulieu JL, Ribeiro M, Levilion-Prunier C, Tranquart F, Chartier JR, Guilloteau D, Cottier JP, Besnard JC, Pourcelot L, Autret A
Nucl Med Communications, 1999;20:77-84

Improved SPECT quantitation using fully-three dimensional iterative spatially variant scatter response compensation

Beekman FJ, Kamphuis C and Frey EC
IEEE Tr. Med. Imaging.,1996;15:491-499

Pallidal stimulation for Parkinson's disease: two targets?

Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, Pidoux B, Cornu P, Marsault C and Agid Y
Neurology, 1997;1564-1569

Compensation of tissue absorption in emission tomography

Bellini S Piacentini M, Cafforia C and Rocca F
IEEE Trans. ASPP, 1979;27:213-218

Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffman D, Gao DM, Hommel M, Perret JE and De Rougemont J
The Lancet, 1991;337:403-406

SPECT instrumentation

Bendriem B
Physica Medica 1995; 12:49-51

Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F
J Neurol Sci, 1973;20:415-55

Intercerebral neural implants: neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries

Björklund A and Stenevi U
Annu Rev Neurosci, 1984;7:279-308

Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values : a simulation study

Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, and Lammertsma AA
Journal of Nuclear Medicine, 2004;45:1519-1527

Neuro-psycho-physiologie – Fonctions sensori-motrices

Boisacq-Schepens N and Crommelinck M
Vol. 1, Masson : Paris, 1994

A unified approach to statistical tomography using coordinate descent optimization

Bouman CA, Sauer K
IEEE Trans. on Image Processing, 1996

Comprendre la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. Information à l'usage des personnes malades et de leurs proches

Bourguet P et al.
Bulletin du cancer, 2005;92(7):723-732

A multiresolution image based approach for correction of partial volume effects in emission tomography

Boussion N, Hatt M, Lamare F, et al.
Phys Med Biol, 2006(a);51:1857-76

Quantitative assessment by means of realistic simulated images and patient data of a new method for partial volume correction effects in brain PET

Boussion N, Cheze-Le Rest C, Bizais Y et al.
Journal of Nucl Med. 2006(b);47(S1):192P

Partial volume correction in PET based on functional volumes

Boussion N, Hatt M, Visvikis D
Society of Nuclear Medecine 2008 annual meeting, New Orleans, USA, 2008

Incorporation of wavelet based denoising in iterative deconvolution for partial volume correction in whole body PET imaging

Boussion N, Cheze Le Rest C, Hatt M et al.
Eur J Nucl Med Mol Imaging". 2009 Jul;36(7):1064-75

Bayesian reconstruction and use of anatomical a priori information for emission tomography

Bowsher JE, Johnson VA, Turkington TG, et al.
IEEE Trans Med Imaging 1996;15:673-86

Correction methods for random coincidences in fully 3D whole-body PET : Impact on data and image quality

Brasse D, Kinahan PE, Lartizien C, Comtat C, Casey M and Michel C
Journal of Nuclear Medicine,2005;46(5):859-867

Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography

Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, Lees AJ, Marsden CD, Bannister R, Frackowiak RS
Ann Neurol, 1992;31:184-92

A row-action alternative to the EM algorithm for maximizing likelihoods in emission tomography

Browne JA and Pierre AR
IEEE Transactions on Medical Imaging, 1996;15:687-699

Localization of brain tumors with positron emitters

Brownell GL and W.H. Sweet
Nucleonics, 1953;11:40-45

New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron-produced positron emitters
Brownell GL, Burnham CA, Wilensky S, Aranow S, Kazemi H, and Strieder D
Proceedings of the Symposium on Medical Radioisotope Scintigraphy, 1968;163-176

Three-dimensional reconstruction in nuclear medicine imaging

Budinger TF and Gullberg GT
IEEE Trans Nucl Sci 1974;21:2-20

Performance measurement of a new high-resolution detector system for I-131 thyroid studies

Bussmann N, Engels A, Fuss L, Kemmerling G, Reinartz R, Langen K-J, Schelten J and Ziemons K
IEEE Trans. Nucl. Sci.,2001;48(3):625-627

Importance respective des différentes corrections physiques en SPECT

Buvat I, El Fakhri G, Péligrini M, Benali H, Todd-Pokropek A et Di Paola R
Revue de l'Acomen, 1999;5(2):169-179

Ridgelets: Theory and Applications

Candès E
Ph.D. dissertation, Univ. Stanford, Stanford, CA, Aug. 1998

Curvelets - A surprisingly effective nonadaptive representation for objects with edges

Candès E et al.
Curve and Surface Fitting, Vanderbilt Univ.Press 1999

New Tight Frames of Curvelets and Optimal Representations of Objects with Smooth Singularities

Candès E et al.
Technical Report, Stanford University, 2002

Fast discrete curvelet transforms

Candès E et al.
SIAM Mult. Model. Sim., 2006; 5(3):861-899

Linear and nonlinear image deblurring: a documented study

Carasso A
SIAM Journal on Numerical Analysis, 1999;36:1659-89

Bases et techniques du traitement d'images

Cattoen M
PhD thesis, Institut National Polytechnique de Toulouse, 2003

A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography

Chang LT
IEEE Tr. Nucl. Sci.,1978;NS-25:638-642

Adaptive wavelet thresholding for image denoising and compression

Chang S, Yu B, Vetterli M
IEEE Transactions on Image Processing 2000;9(9):1532-1546

Adaptative wavelet thresholding for image denoising and compression

Chang S et al.
IEEE Trans Processing, 2002; 9:1532-1546

Positron emission tomography in aging and dementia: effect of cerebral atrophy

Chawluk JB, Alavi A, Dann R, et al.
J Nucl Med, 1987;28:431-7

Atomic decomposition by basis pursuit

Chen S et al.
SIAM Journal on Scientific Computing, 1998; 61:33

Simultaneous recovery of size and radioactivity concentration of small spheroids with PET data

Chen CH, Muzic RF, Nelson AD, et al.
J Nucl Med, 1999;40:118-30

Modified Fourier reconstruction method using shifted transform samples

Cheung WK and Lewitt RM
Phys Med Biol, 1991;36:269-277

A combined noise reduction and partial volume estimation method for image quantitation

Chiverton J, Wells K, Partridge M
Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2006;6:322-8

Determination of tumour hypoxia with the PET tracer [(18F)]EF3 : improvement of the tumour-tobackground ratio in a mouse tumour model

Christian N, Bol A, De Bast M, Labar D, Lee J, Mahy P
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2007;34(9):1348-1354

Biorthogonal bases of Compactly supported Wavelets

Cohen A, Daubechies I, Feauveau JC
Comm. Pure Appl. Math., 1992;45:485-560

ANIMAL-INSECT: improved cortical structure segmentation

Collins DL, Zijdenbos AP, Baare WFC, Evans AC
Lect Notes Comput Sci. 1999;1613:210-223

Clinically feasible reconstruction of 3D whole-body PET/CT data using blurred anatomical labels

Comtat C, Kinahan PE, Fessler JA et al.
Phys Med Biol. 2002; 47(1):1-20.

Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics

Cormack AM
Physics in Medicine and Biology 1973;18:195-207

Wavelet bases signal processing using hidden markov models

Crouse MS et al.
IEEE Trans on Signal Processing, 1998;46:886-902

Développement des dyskinesies provoquées par le traitement de la maladie de Parkinson : rôle de la première exposition à la L-DOPA (ou phénomène du « priming »)

Damier P, Tremblay L, Feger J, Hirsch EC
Rev Neurol, 2000;156:224-235

Treatment of axial data in three-dimensional positron emission tomography

Daube-Witherspoon ME, Muehllehner G.
J Nucl Med. 1987;28:1717-1724

Caractéristiques et spécificités de la collimation en éventail : Un "collimateur idéal" pour les explorations neurologiques

De Dreuille O, Véra P, Foehrenbach H, Gaillard JF
Revue de l'ACOMEN, 1998;4(2):144-151

A fast reconstruction algorithm for volume imaging in TEP

Defrise M, Townsend DW and Clack R
Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1991;1919-1923, Santa Fe, NM

Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data

Defrise M, Kinahan PE, Townsend DW, Michel C, Sibomana M, Newport DF
IEEE Trans. Med. Imag. 1997;16:145-158

Reconstruction d'image en tomographie par émission

Defrise M

Médecine nucléaire, 2007;31:142-152

Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm

Dempster AP, Laird NM, Rubin D

J of the Royal Stat Soc B, 1977;39:1-38

¹⁸F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax

Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, Mizuno S, Totani Y, Ameshima S, and et al

Journal of Nuclear Medicine, 2003;44:540-548

Maladie des corps de Lewy

Destée A, Leduc V, Defebvre L, Rogelet P

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-057-A-40, 1997

Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease

de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-

Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA

J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997;62:10-5

Stratégies thérapeutiques conseillées à la phase initiale de la maladie

Derkindern P

Rev Neurol, 2000 ; supp 2 bis:82-92

Monte Carlo evaluation of object shape effects in iodine-131 SPET tumor activity quantification

Dewaraja YK, Ljungberg M, Koral K

Eur J Nucl Med, 2001;28:900-906

Ideal spatial adaptation via wavelet shrinkage

Donoho DL and Johnstone J

Biometrika, 1994; 81:425-455

Adapting to Unknown Smoothness via Wavelet Shrinkage

Donoho DL et al.

Journal of American Statistics Association, 1995(a); 90(432):1200-1224

Denosing by soft-thresholding

Donoho DL

IEEE Transactions on Information Theory, 1995(b);4:613-627

Partial volume effect compensation for quantitative brain SPECT Imaging

Du Y, Tsui BMW, Frey EC

IEEE Trans Med Imaging, 2005;24: 969-76

An implementation of the “algorithme à trous” to compute the wavelet transform

Dutilleux P

Congrès ondelettes et méthodes temps-fréquence et espace des phases, 1987 ; 298-304

Sparse Directional Image Representations using the Discrete Shearlet Transform

Easley G et al.

Appl. Comput. Harmon. Anal, 2007; 32

Respective roles of scatter, attenuation, depth-dependent collimator response and finite spatial resolution in cardiac single-photon emission tomography quantitation: a Monte Carlo study

El Fakhri G, Buvat I, Péléggrini M, Benali H, Almeida P, Bendrienm B, Todd-Pokropek A and Di Paola R

European Journal of Nuclear Medicine, 1999;26(5):437-446

Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space

Evans A, Marrett S, Neelin P, et al.
Neuroimage 1992;1:43-53

Attenuation correction for SPECT: an evaluation of hybrids approaches

Faber T, Lewis M, Corbett J and Stokely E
IEEE Transactions on Medical Imaging, 1984;MI-3:101-107

Curvelets and Ridgelets

Fadili MJ, Starck JL
Encyclopedia of Complexity and Systems Science, Springer, Ed. Meyers R.A., 2009

Analyse Multiresolution par ondelettes non orthogonales et bancs de filtres numériques

Feauveau JC
Thèse en Sciences de l'Université Paris Sud, 1990

A practical, semi-experimental system matrix for 2-D PET image reconstruction : Comparison with a geometrical model

Fin L, Bailly P, Daouk J, and Meyer ME
In IEEE Nuclear Sciences Symposium and Medical Imaging Conference (NSS-MIC), 2008

The specific uptake size index for quantifying radiopharmaceutical uptake

Fleming JS, Bolt L, Stratford JS, et al.
Phys Med Biol 2004;49: N227-34

Monte Carlo evaluation of Compton scatter subtraction in single photon emission computed tomography

Floyd CE, Jaszczak RJ, Harris CC, Greer KL, Coleman RE
Med Phys. 1985; 12(6):776-8

Denosing through wavelet shrinkage: an empirical study

Fodor IK et al.
Journal of Electronic Imaging 2003

Least squares algorithm for region of interest evaluation in emission tomography

Formiconi AR
IEEE Trans Med Imaging, 1993;12:90-100

Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans

Freedman NMT, Sundaram SK, Kurdziel K, Carrasquillo JA, and et al
European Journal of Nuclear Medicine, 2003;30:46-53

Image Enhancement and Restoration

Frieden
Picture Processing and Digital Filtering ed. T.S. Huang Springer-Verlag Berlin, 1975; 177-249

Correction of partial volume effect for PET striatal imaging: fast implementation and study of robustness

Frouin V, Comtat C, Reilhac A, et al.
J Nucl Med, 2002;43:1715-26

Validation of the neuropathologic criteria of the third consortium for dementia with Lewy bodies for prospectively diagnosed cases

Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, Wszolek ZK,
Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW
J Neuropathol Exp Neurol 2008;67:649-56

SPECT imaging with a semiconductor detector and a diverging collimator

Fukizawa M and Ogawa K
IFMBE Proceedings, 2008;22:836-839

Les collimateurs des gamma-caméras et leurs performances

Gantet P, Esquerré JP, Dannet B et Guiraud R
Revue de l'ACOMEN 1996; 175-181

Iterative three-dimensional expectation maximization restoration of single photon emission computed tomography images: Application in striatal imaging

Gantet P, Payoux P, Celler A, Majorel C, Gourion D, Noll D et Esquerré JP
Med. Phys. 2006; 33(1):52-60

Stochastic relaxation, Gibbs distribution and the Bayesian restoration of images

Geman S et al.
IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 1984; 6(6):721-741

Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study

Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, et al.
Eur J Nucl Med, 2000;27:161-9

A comparison of clinical and pathological features of young and old onset Parkinson's disease

Gibb WRG and Lees AJ
Neurology, 1988;38:1402-1406

Determination of the optimum filter function for SPECT imaging

Gilland DR, Tsui BMW, McCartney WH, Perry JR et Berg J
J. Nucl. Med., 1988;29: 643-650

A 3D model of non-uniform attenuation and detector response for efficient iterative reconstruction in SPECT

Gilland DR, Jaszczak RJ, Wang H, Turkington TG, Greer KL, Coleman RE
Phys Med Biol. 1994;39(3):547-61

PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration

Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR, Burger C, Von Schulthess GK
Eur J NuclMed, 2002;29:351-360

Bayesian reconstructions from emission tomography data using a modified EM algorithm

Green PJ
IEEE Trans Med Imaging, 1990;9:84-93

Le Problème de Cauchy et les Equations aux Dérivés Partielles Linaires Hyperboliques

Hadamard J
Herman et Cie, 1932

Brain radioligands – State of the art and new trends

Halldin C, Gulyas B, Langer O et Farde L
Q J Nucl Med,2001;45:139-152

Effects of corrections for blood pool glucose and body size on [18F]FDG PET standardised uptake values in lung cancer

Hallett WA, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ
Eur J Nucl Med, 2001;28:919-922

A fuzzy locally adaptative Bayesian segmentation approach for volume determination in PET

Hatt M, Turzo A, Roux C, Visvikis D
IEEE Transactions on Medical Imaging, 2009, 28(6),881-893,R,M,GB

3D Discrete Analytical Ridgelet Transform

Helbert D et al.
IEEE Transactions on Image Processing, 2006;15(12)

Correction of positron emission tomography data for cerebral atrophy

Herscovitch P, Auchus AP, Gado M, et al.
J Cereb Blood Flow Metab, 1986;6:120-4

Possible impact of dopamine SPECT on decision-making for drug treatment in Parkinsonian syndrome

Hesse S, Oehlwein C, Barthel H, Schwarz J, Polster D, Wagner A, Sabri O
J Neural Transm 2006;113:1177-90

Effects of subthalamic nucleus stimulation on striatal dopaminergic transmission in patients with Parkinson's disease within one-year follow-up

Hesse S, Strecker K, Winkler D, Luthardt J, Scherfler C, Reupert A, Oehlwein C, Barthel H, Schneider JP, Wegner F, Meyer P, Meixensberger J, Sabri O, Schwarz J
J Neurol 2008;255:1059-66

Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET

Hickeson M, Yun M, Matthies A, et al.
Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002;29: 1639-47

Parkinsonism: onset, progression and mortality

Hoehn HM, Yahr MD
Neurology 1967;17:427-42

Quantitation in positron emission tomography: Effect of object size

Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME
J Comput Assist Tomogr 1979;3:299-308

A real time algorithm for signal analysis with the help of the wavelet transform Wavelets

Holdschneider R, Kronland-Martinet R, Morlet J and Tchamitchian P
Berlin: Springer 1989

Nonlinear partial volume artifact correction in helical CT

Hsieh J
IEEE Trans Nucl Sci, 1999;46:743-7

Anatomy of SUV

Huang SC
Nuclear Medicine Biology, 2000;27:643-646

Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data

Hudson HM and Larkin RS
IEEE Transactions on Medical Imaging, 1994;13:601-609

A new fast algorithm for the evaluation of regions of interest and statistical uncertainty in computed tomography

Huesman RH
Phys Med Biol, 1984;29:543-52

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992(a);55:181-84

What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study

Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ
Neurology 1992(b);42:1142-6

Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease

Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ
Neurology 2001;57:1497-9

The accuracy of diagnosis of Parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service

Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ
Brain, 2002;125(4):861-70

Sparse Image Representation via Combined Transforms

Huo X
PhD thesis, Stanford University, 1999

Impact of attenuation correction on the accuracy of FDG-PET in patients with abdominal tumors : a free-response ROC analysis

Hustinx R, Dolin RJ, Bénard F, Bhatnagar A, Chakraborty D, Smith RJ, Jang S and Alavi A
European Journal of Nuclear Medicine, 2000;27(9):1365-1371

Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer

Hustinx R, Bénard F, and Alavi A
Seminars in nuclear medicine 2002;21(1) :35-46

Application of distance-dependent resolution compensation and post-reconstruction filtering for myocardial SPECT

Hutton B and Lau Y
Physics in Medicine & Biology, 1998;43(6):1679-1683

An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models

Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y
Journal of Neural Transmission 2001;42:755-763

Deconvolution with Application in Spectroscopy

Jansson PA
J. Opt. Soc. Am., 1970;60:184-191

Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values

Jaskowiak CJ, Bianco JA, Perlman SB, Fine JP
J Nucl Med, 2005; 46:424-428

Physical factors affecting quantitative measurements using camera-based single photon emission computed tomography (SPECT)

Jaszczak RJ, Coleman RE and Whitehead FR
IEEE Trans Nucl Sci, 1981; 28:69-80

Improved SPECT quantitation using compensation for scattered photons

Jaszczak RJ, Greer KL, Floyd CE, Harris CG, Coleman RE
J Nucl Med. 1984, 25:893-900

Neurodegenerative disorders with extrapyramidal features--a neuropathological overview

Jellinger KA
J Neural Transm Suppl 1995;46:33-57

Positron emission tomography in oncology : an update

Jerusalem G, Withofs N, Rorive A and Hustinx R
La Revue du praticien 2007;57(17) :1864-1870

IEC emission phantom Appendix Performance evaluation of positron emission tomographs

Jordan K,
Medical and Public Health Research Program of the European Community, 1990

Benefit of Time of Flight in PET: Experimental and clinical results

Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME and Muehllehner G
Journal of Nuclear Medicine, 2008;49(3):462-470

Validation of a standardized normalization template for statistical parametric mapping analysis of 123I-FP-CIT images

Kas A, Payoux P, Habert MO, Malek Z, Cointepas Y, El Fakhri G, Chaumet-Riffaud P, Itti E, Remy P
J Nucl Med 2007;48:1459-67

Image denoising using wavelet thresholding

Kaur L et al.
Third Conference on Computer Vision, Graphics and Image Processing, 2002.

Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background

Kessler RM, Ellis JR and Eden M
J Comput Assist Tomogr, 1984; 8:514-522

Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner

Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T et al.
Medical Physics, 1998; 25:2046-2053

Analytic 3D image reconstruction using all detected events

Kinahan PE and Rogers JG
IEEE Trans Nuc Sci, 1989;36:964-968

Figures of merit for comparing reconstruction algorithms with a volume imaging PET scanner

Kinahan PE and Karp JS
Phys Med Biol, 1994;39:631-638

Twodimensional filtering of SPECT images using the Metz and Wiener filters

King MA, Schwinger RB, Doherty PW and Penney BC
J. Nucl. Med., 1988; 29(12):1980-1989

A dual-photopeak window method for scatter correction

King MA, Hademenos GJ, Glick SJ
J Nucl Med, 1992, 33:605-612

Partial volume effect correction in PET using regularized iterative deconvolution with variance control based on local topology

Kirov AS, Piao JZ, Schmidtlein CR
Phys Med Biol, 2008;53: 2577-2591

Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy

Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, Krabbe K, Regeur L, Nygaard T, Videbaek C, Werdelin L
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1631-8

Does combined imaging of the pre- and postsynaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism?

Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1265-73

Comparison of frequency-distance relationship and gaussian-diffusion based methods of compensation for distance-dependent resolution in SPECT imaging

Kohli V, King M, Glick S and Pan T
Physics in Medicine & Biology, 1998;43:1025-1037

A Multiscale Spline Derivative-Based Transform for Image Fusion and Enhancement

Koren I
Ph.D. Thesis, Electrical Engineering, University of Florida, 1996

Search of new scintillation materials for nuclear medicine applications

Korzhih M and Lecoq P
IEEE Trans. Nucl. Sci., 2001;48:628-631

A robust method for extraction and automatic segmentation of brain images

Kovacevic N, Lobaugh NJ, Bronskill MJ, et al.
Neuroimage, 2002;17:1087-100

Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial

Krak N, Boellaard R, Hoekstra O, Twisk J, Hoekstra C, Lammertsma A
European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2005;32(3):294-301

Image separation radioisotope scanning

Kuhl DE and Edwards RQ
Radiology 1963;653-661

In vitro and in vivo evaluation of [123I]IBZM: a potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent

Kung HF, Pan S, Kung MP, Billings J, Kasliwal R, Reilley J, Alavi A
J Nucl Med, 1989;30:88-92

Positron emission tomography metabolic data corrected for cortical atrophy using magnetic resonance imaging

Labbé C, Froment JC, Kennedy A, Ashburner J, Cinotti L
Alzheimer Dis Assoc Disord, 1996;10:141-170

Absolute PET quantification with correction for partial volume effects within cerebral structures

Labbé C
Quantitative function brain imaging with positron emission tomography, 1998, chapter 9, Editions Carson RE, Daube-Witherspoon ME and Hercovitch P

Incorporating patient specific variability in the simulation of realistic whole body 18F-FDG distributions for oncology applications

Le Maitre A, Segars WP, Marache S, Reilhac A, Hatt M, Tomei S, Lartizien C, Visvikis D
Proceedings of the IEEE Special Issue on Computational anthropomorphic anatomical models, 2009

Validation of a Monte Carlo simulation of the Philips Allegro/Gemini PET systems using GATE

Lamare F. et al.
Phys. Med. Biol, 2006; 51:943-962

SPECT quantification of [123I]iomazenil binding to benzodiazepine receptors in nonhuman primates. II. Equilibrium analysis of constant infusion experiments and correlation with in vitro parameters

Laruelle M, Abi-Dargham A, Al-Tikriti MS, Baldwin RM, Zea-Ponce Y
Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism 1994;14:453-465

Barium fluoride inorganic scintillator for subnanosecond timing

Laval M, Moszynski M and Allemand R
Nucl Inst Method, 1983;206:169-176

Fourier method for correction of depth-dependent collimator blurring

Lewitt R, Edhom P and Xia W
SPIE Medical Imaging III: image processing, 1989

Accurate estimation of the Fisher information matrix for the PET image reconstruction problem

Li Q, Asma E, Qi J, et al.
IEEE Trans Med Imaging, 2004;23:1057-64

Effects on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE and Benabid AL
The Lancet, 1995;345:91-95

Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease

Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D and Benabid AL
New Engl J Med, 1998;339:1105-1111

Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome)

Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, Verny M, Chaudhuri KR, McKee A, Jellinger K, Bartko JJ, Mangone CA, Pearce RK
Neurology 1996;46:922-30

What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study

Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, McKee A, Jellinger K, Lai EC, Brandel JP, Verny M, Chaudhuri KR, Pearce RK, Agid Y
Arch Neurol 1997;54:937-44

¹⁸F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma : a meta-analysis

Loannidis JP and Lau J
Journal of Nuclear Medicine, 2003;44:717-724

A 3D high resolution gamma camera for radiopharmaceutical studies with small animals

Loudos GK, Nikita KS, Giokaris ND, Styliaris E, Archimandritis SC, Varvarigou D, Papanicolas CN, Majewski S, Weisenberger D, Pani R, Scopinaro F, Uzunoglu NK, Maintas D and Stefanis K
Appl. Radiat. Isot.,2003;58:501-508

Noisy Image Segmentation by Modified Snake Model

Lu R et al.
Journal of Physics: Conference Series 48, 2006; 369–372

An iteration technique for the rectification of observed distributions

Lucy LB
Astron Journal, 1974;79:745-754

A new SURE approach to image denoising: interscale orthonormal wavelet thresholding

Luisier F et al.
IEEE Transactions on Medical Imaging, 2007;16:593-606

Enhancement of SPECT images by Fourier filtering the projection image set

Madsen MT and Park CH
J. Nucl. Med., 1985;26: 395-402

A theory of multiresolution signal decomposition: the wavelet representation

Mallat SG
IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 1989; 11:673-693

“On-off” effects in patient with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy

Marsden CD and Parkes JD
The Lancet, 1976;292-296

Scatter correction in planar imaging and SPET by constrained factor analysis of dynamic structures (FADS)

Mas J, Hannequin P, Ben Younes R, Bellaton B, Bidet R
Phy Med Biol, 1990;35:1451-1465

Quantitation in positron emission tomography: Physical-anatomical effects

Mazziotta JC, Phelps ME, Plummer D., Kuhl DE.
J Comput Assist Tomogr 1981;5:734-743

Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies

McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, Lowery K, Jaros E, Barber R, Thompson P, Swann A, Fairbairn AF, Perry EK
Neurology 2000;54:1050-8

Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging

Meltzer CC, Leal JP, Mayberg HS, Wagner HN. Frost JJ
J Compai Assist Tomogr 1990;14:561-570

Partial volume correction in emission-computed tomography: focus on Alzheimer disease.

Meltzer CC, Frost JJ

In: Thatcher RW, Hallet M, Zeffiro T, John ER, Huerta M, eds. Functional Neuroimaging. San Diego, CA: Academic Press; 1994:163-170.

MR-based correction of brain PET measurements for heterogeneous gray matter radioactivity distribution

Meltzer CD, Zubieta JK. Links JM, Brakeman P. Stumpf MJ. Frost JJ
J Cereb Blood Flow Metab 1996;16:650-658

Comparative evaluation of MR-based partial-volume correction schemes for PET

Meltzer CC, Kinahan PE, Greer PJ, et al.
J Nucl Med, 1999;40: 2053-65

Evaluation of various corrections to the standardized uptake value for diagnosis of pulmonary malignancy

Menda Y, Bushnell DL, Madsen MT, et al.
Nucl Med Commun, 2001;22: 1077-81

The geometric transfer function component for scintillation camera collimators with straight parallel holes

Metz CE, Atkins FB, Beck RN
Phys Med Biol., 1980;25(6):1059-70

A unified analysis of exact methods of inverting the 2-D exponential Radon transform, with implications for noise control in SPECT

Metz CE and Pan X
IEEE Tr. Med. Imag., 1995; 14:643-657

Ondelettes et algorithmes concurrents

Meyer Y
Hermann Paris 1992

In vivo validation of reconstruction-based resolution recovery for human brain studies

Mourik JEM, Lubberink M, Van Velden FHP, Kloet RW, van Berckel BNM, Lammertsma AA, Boellaard R.
Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2009

Performance of a prototype brain PET scanner based on semiconductor detectors

Morimoto Y, Ueno Y, Tsuchiya K, Kojima S, Ishitsu T, Takahashi I, Takeuchi W and Amemiya K
In Society of Nuclear Medicine (SNM) annual meeting, June 2008

An [¹⁸F] dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease

Morrish PK, Sawle GV and Brooks DJ
Brain, 1996;119:585-591

Empirical observation of resolution degradation in positron emission tomographs utilizing block detectors

Moses W, Derenzo S
J Nucl Med, 1993;34(suppl):101P

Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects

Müller-Gärtner H, Links J, Leprince JL, et al.
J Cereb Blood Flow Metab 1992;12:571-583

Regional analysis of D2 dopamine receptors in Parkinson's disease using SPECT and iodine-123-iodobenzamide

Nadeau SE, Couch MW, Devane CL, Shukla SS
J Nucl Med 1995;36:384-93

Inversion of the attenuated Radon transform

Natterer F
Inverse Problems, 2001;17:113-119

Four dimensional (4D) PET/CT imaging of the thorax

Nehmeh SA, Erdi YE, Pevsner A, Rosenzweig KE, Yorke E, Mageras GS, Schoder H, Vernon P, Squire O, Mostafavi H, Larson SM, and Humm JL
Medical Physics, 2004;31:3179-3186

Comparison of Different Methods for Delineation of 18F-FDG PET-Positive Tissue for Target Volume Definition in Radiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, Kirsch CM
Journal of Nuclear Medicine 2005; 46(8):1342-1348

Reproducibility and effect of levodopa on dopamine transporter function measurements: a [18F]CFT PET study

Nurmi E, Bergman J, Eskola O, Solin O, Hinkka SM, Sonninen P, Rinne JO
J Cereb Blood Flow Metab 2000;20:1604-9

Comparison between MAP and postprocessed ML for image reconstruction in emission tomography when anatomical knowledge is available

Nuyts J, Baete K, Bequé D et al.
IEEE Trans Med Imaging, 2005; 24(5):667-75

Basic characterization of 64Cu-ATSM as a radiotherapy agent

Obata A, Kasamatsu S, Lewis JS, Furukawa T, Takamatsu S, Toyohara J
Nuclear Medicine Biology, 2005;32:21-28

A practical method for position-dependent Compton-scattered correction in single photon emission CT

Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S
IEEE Trans Med Imaging, 1991; 10:408-412

Development of an ultra-high resolution SPECT system with a CdTe semiconductor detector

Ogawa K, Ohmura N, Iida H, Nakamura K, Nakahara T and Kubo A
Ann Nucl Med., 2009

Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma : a comparison with proliferative activity

Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, Kuyama J, Mikata A and Arimizu N
Journal of Nuclear Medicine,1992;32:333-339

Fetal nigral transplantation as therapy for Parkinson's disease

Olanow CW, Kordower JH and Freeman TB
Trends Neurosci, 1996;19:102-109

Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters: effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications

Pagani M, Stone-Elander S, Larsson SA
Eur J Nucl Med 1997;24:1301-1327

Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements

Panin VY, Kehren F, Michel C, et al.
IEEE Trans Med Imaging, 2006;25:907-21

Functional anatomy of the basal ganglia. I – The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop

Parent A and Hazrati LN
Brain Research Reviews, 1995;20:91-127

Les « nouveaux » radiopharmaceutiques

Payoux P, Alonso M, Esquerré JP and Tafani M
Médecine Nucléaire, 2008; 32(8):456-461

Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method

Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE
Ann Neurol 1979;6(5):371-38

Does PET/CT render software fusion obsolete?

Pietrzyk U
Nuklearmedizin 2005;44:S13-7

Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal β -CIT SPECT study

Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlager W, Tribl G, Hoffman M, Brücke T
Mov Disord, 2002;17(1):45-53

Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients

Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S
J Neural Transm, 2005;112(5):677-92

Presymptomatic diagnosis of experimental Parkinsonism with 123I-PE2I SPECT

Prunier C, Bezard E, Montharu J, Mantzarides M, Besnard JC, Baulieu JL, Gross C, Guilloteau D and Chalon S
Neuroimage, 2003;19(3):810-6

A unified noise analysis for iterative image estimation

Qi J
Physics in Medicine and Biology, 2003;48:3505-3519

Noise propagation in iterative image reconstruction with line searches

Qi J
IEEE Transactions on Nuclear Sciences, 2005;52(1):57-62

Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography

Qi J and Leahy RM
Physics in Medicine and Biology, 2006;51:R541-R578

Integrated software for the analysis of brain PET/ SPECT studies with partial-volume-effect correction

Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, et al.
J Nucl Med, 2004;45:192-201

Optimization of automated quantification of 123I-IBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism

Radau PE, Linke R, Slomka PJ, Tatsch K
J Nucl Med 2000;41:220-7

On the determination of functions from their integral values along certain manifolds

Radon J
IEEE Trans. Med. Imaging, 1917 5:170-176. (1917, traduction anglaise de 1986)

FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered backprojection

Ramos CD, Erdi YE, Gonen M, Riedel E, Yeung HW, Macapinlac HA et al
Eur J Nucl Med, 2001;28:155-164

A Bayesian joint mixture framework for the integration of anatomical information in functional image reconstruction

Rangarajan A, Hsiao I-T, Gindi G
J Mat Imag Vision, 2000;12:119-217

Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of 18Ffluoromisonidazole : a pretherapy study of 37 patients

Rasey J, Koh W, Evans M, Peterson L, Lewellen T, Graham M, and Krohn K
International Journal of Radiology Oncology Biology Physics, 1996;24:417-428

One-pass list-mode EM algorithm for high-resolution 3D PET image reconstruction into large array

Reader AJ, Ally S, Bakatselos F, Manavaki R, Walledge RJ and Jeavons AP
IEEE Transactions on Nuclear Sciences, 2002;49(3):693-699

EM algorithm system modeling by image space techniques for PET reconstruction

Reader AJ, Julyan PJ, Williams H, et al.
IEEE Trans Nucl Sci, 2003;50:1392-7

Advances in PET image reconstruction

Reader A, Zaidi H
PET Clinics, 2007;2:173-90

PET-SORTEO : A Monte Carlo-Based Simulator With High count Rate Capabilities

Reilhac A, Lartizien C, Costes N, Sans S, Comtat C, Gunn RN, Evans AC
IEEE Transactions on Nuclear Science, 2004;51(1):46-52

PET-SORTEO: validation and development of database of Simulated PET volumes

Reilhac A, Batan G, Michel C, Grova C, Tohka J, Collins DL, Costes N, Evans AC
Nuclear Science, IEEE Transactions, 2005;52(5):1321-1328

Clinical correlates of [18F]Fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients

Remy P, Samson Y, Hantraye P, Fontaine A, Defer G, Mangin JF, Fénelon G, Gény C, Ricolfi F, Frouin V, N'Guyen JP, Jeny R, Degos JD, Peschanski M and Cesaro P
Ann Neurol, 1995;38:580-588

Realization of the Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization (CLAHE) for Real-Time Image Enhancement

Reza A
Journal of VLSI Signal Processing, 2004

Movement disorders I: Parkinsonism and the akinetic-rigid syndromes

Rice JE, Thompson PD
Med J Aust. 2001;174 (7):357-63

Bayesian-based Iterative Method of Image Restoration

Richardson WH
Journal of the Optical Society of America, 1972;62(1):55-59

Correction for partial volume effects in PET using MRI-based 3D simulations of individual human brain metabolism. In Uemura K, Lassen NA, Jones T, Kanno I, eds. Quantification of brain function tracer kinetics and image analysis in brain PET

Rousset OG, Ma Y, Léger GC, Gjedde AH, Evans AC
Amsterdam: Elsevier Science 1993;113-125

Correction for Partial Volume Effects in PET: Principle and Validation

Rousset OG, Yilong Ma and Alan C. Evans
Journal of Nuclear Medicine 1998(a); 39:904-911

Pixel- versus region-based partial volume correction in PET

In: Carson R, Daube-Witherspoon ME, Herscovitch P, editors.
Rousset OG, Ma Y, Wong DF, et al.
Quantitative functional imaging with positron emission tomography. vol. 1. San Diego (CA): Academic Press; 1998(b). p. 67-75

Correction of partial volume effects in emission tomography

Rousset O, Zaidi H
In: Zaidi H, editor. Quantitative analysis of nuclear medicine images. New York: Springer; 2006. p. 236-71

Partial volume correction strategies in PET

Rousset O, Rahmin A, Alavi A, Zaidi H
PET clin., 2007(2); 235-249

Design and Implementation of an Automated Partial Volume Correction in PET: Application to Dopamine Receptor Quantification in the Normal Human Striatum

Rousset OG, Collins DL, Rahmim Arman, Wong DF
J Nucl Med 2008, 49;1097-1106

Imaging performance comparison between a LaBr3: Ce scintillator based and a CdTe semiconductor based photon counting compact gamma camera

Russo P, Mettivier G, Pani R, Pellegrini R, Cinti MN and Bennati P
Med Phys., 2009; 36(4):1298-317

Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging

Saha GB, Macintyre WJ and Go RT
Semin Nucl Med 1992;22:150-161

The role of positron emission tomography in the assessment of human neurotransplantation

Sawle GV and Myers R
Trends Neurosci, 1993;16:172-176

Constrained iterative restoration algorithms

Schafer RW, Mersereau RM, Richards MA.
Proc IEEE ,1981;69:432-50

Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM SPECT

Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Muller-Schauenburg W, Spieker S, Voigt K, Dichgans J
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1047-56

123Iodobenzamide SPECT in 83 patients with de novo parkinsonism

Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Ott M, Trenkwalder C, Kirsch CM, Oertel WH
Neurology, 1993;43:S17-20

Comparison of 123IBZM SPECT and 11C-raclopride PET findings in patients with parkinsonism

Schwarz J, Antonini A, Tatsch K, Kirsch CM, Oertel WH, Leenders KL
Nucl Med Commun, 1994;15:806-13

(123) IBZM binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminergic therapy

Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH
Mov Disord, 1997;12(6):898-902

¹²³I-IBZM binding compared with long-term clinical follow-up in patients with de novo Parkinsonism
Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Pogarell O, König G, Oertel WH
Mov Disord, 1998;13(1):16-19

Time invariant curvelet denoising

Saevarsson BB et al.
Proc. 6th Nordic Signal Processing Symp., Espoo, Finland, 2004; 117-120.

Simultaneous MR/PET imaging of the human brain: feasibility study

Schlemmer HP, Pichler BJ, Schmand M, et al.
Radiology, 2008, 248(3):1028-35

Towards optimal model-based partial volume effect correction in oncological PET Imaging

Schoenahl F, Zaidi H.
Proceedings of the IEEE NSS and MIC, 2004;5:3177-81

Bivariate shrinkage functions for wavelet-based denoising

Sendur L et al.
IEEE Trans. Signal Processing, 2002(a); 50:2744–2756

Bivariate shrinkage with local variance estimation

Sendur L et al.
IEEE Signal Processing Letters, 2002(b); 9(12):438-441

Maximum likelihood reconstruction for emission tomography

Shepp LA and Vardi Y
IEEE Transactions on Medical Imaging, 1982;MI-1:113-122

Functional and structural synergy for resolution recovery in brain PET

Shidahara M, Tsoumpas C, Hammers A et al.
Neuroimage, 2009; 44(2):340-8

Imaging proliferation in vivo with F-18FLT and positron emission tomography

Shields A, Grierson J, Dohmen B
Nature Medicine, 1998;4:1334-1336

Development of wavelet de-noising technique for PET images

Shih YY
Computerized Medical Imaging and Graphics, 2005;29(4):297-304

Modelling the joint statistics of images in the wavelet domain

Simoncelli EP
Proc. SPIE, 1999; 313(1):188-195

Partial volume effect correction: methodological consideration

Slifstein M, Mawlawi O, Laruelle M
In: Gjedde A, Hansen SB, Knudsen GM, et al, editors. Physiological imaging of the brain with PET. Volume 1. San Diego (CA): Academic Press; 2001. p. 67-75

Biases affecting the measurements of tumor-to-background activity ratio in PET

Soret M, Riddell C, Hapdey S, Buvat I
IEEE Trans Nucl Sci, 2002;49:2112-2118

Quantitative accuracy of dopaminergic neurotransmission imaging with (123)I SPECT

Soret M, Koulibaly PM, Darcourt J, Hapdey S, Buvat I
J Nucl Med 2003;44:1184-93

Partial-volume effect in PET tumor imaging

Soret M, Bacharach SL, Buvat I
J Nucl, Med 2007(a); 48:932-45

Accuracy of parital volume effect correction in clinical molecular imaging of dopamine transporter using SPECT

Soret M, Alaoui J, Koulibaly PM, Darcourt J, Buvat I
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research 2007(b);A571:173-6

A recovery coefficient method for partial volume correction of PET images

Srinivas SM, Dhurairaj T, Basu S, Bural G, Surti S, Alavi A
Ann Nucl Med, 2009;23:341-348

Image Processing and Data Analysis: The Multiscale Approach

Starck JL, Murtagh F and Bijaoui A
Cambridge: Cambridge University Press, 1998

The curvelet transform for image denoising

Starck JL et al.
IEEE Transactions on Image Processing, 2002;11(6):131-141

Oversampled filters for quantitative volumetric PET reconstruction

Stearns CW, Crawford CR and Hu H
Phys Med Biol, 1994;39:381-387

Measuring Pet scanner sensitivity: related count rate to image signal to noise ratios using noise equivalent counts

Strother SC, Casey ME and Hoffman EJ
IEEE Trans Nucl Sci, 1990;77 :783-788

Robustness of anatomically guided pixel-by-pixel algorithms for partial volume effects correction in positron emission tomography

Strul D and Bendriem B
Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism, 1999;19(5):547-559

Computer vision and pattern recognition techniques for 2-D and 3-D MR cerebral cortical segmentation (part I): a state-of-the-art review

Suri JS, Singh S, Reden L.
Pattern Anal Applicat, 2002;5: 46-76

The use of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor'

Sweet WH
New England Journal of Medicine, 1951;245:875-878

Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging: impact on PET data correction for atrophy. Part II. Aging and Alzheimer dementia.

Tanna NK, Kohn MI, Horwich DN, et al.
Radiology, 1991;178:123-30

Partial-volume correction in PET: validation of an iterative postreconstruction method with phantom and patient data

Teo B-K, Seo Y, Bacharach SL, et al.
J Nucl Med, 2007;48:802-10

Super PETT I : A positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information

Ter-Pogossian M, Ficke D, Yamamoto M and Hood J
IEEE Trans Med Imaging, 1982;1:179-192

Positron Emission Tomography (PET). General principles

Ter-Pogossian
Principles of Nuclear Medicine, Wagner HN, SZ, Buchanan JW (ed), 1995;1:342-377

Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage

Thie JA

Journal of Nuclear Medicine, 2004;45(9):1431-1434

Deconvolution-based partial volume correction in raclopride-PET and Monte Carlo comparison to MR-based method

Tohka J, Reilhac A

Neuroimage, 2008;39:1570-1584

Automatic detection of active nodules in 3D PET oncology imaging using the Hotelling Observer and the Support Vector Machines: a comparison study

Tomei S, Marache-Francisco S, Odet C, Lartizien C

Proc of the 2008 IEEE NSS and MIC Conference, Dresden, Germany, 2008:5314-5319

OncoPET_DB: a freely distributed database of realistic simulated whole body [18F]FDG PET images for oncology

Tomei S, Reilhac A, Visvikis D, Boussion N, Odet C, Giammarile F, Lartizien C

IEEE Transactions on Nuclear Science, 2009

Quantification of [123I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio

Tossici-Bolt L, Hoffmann SMA, Kemp PM, et al.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:1491-9

Implementation of simultaneous attenuation and detector response correction in SPECT

Tsui M, Hu H, Gilland D and Gullberg G

IEEE Transactions on Nuclear Science, 1988;35(1):778-783

Study of direct and indirect parametric estimation methods of linear models in dynamic positron emission tomography

Tsoumpas C et al.

Medical Physics, 2008

Multiresolution analysis of emission tomography images in the wavelet domain

Turkheimer FE et al.

J Cereb Blood Flow Metab, 1999; 19:1189-1208

Modeling dynamic PET-SPECT studies in the wavelet domain

Turkheimer FE et al.

J Cereb Blood Flow Metab, 2000; 20:879-893

PET image denoising using a synergistic multiresolution analysis of structural (MRI/CT) and functional datasets

Turkheimer FE, Boussion N, Anderson AN et al.

J Nucl Med. 2008;49(4):657-66

Polynomial Splines and Wavelets - A Signal Processing Perspective

Unser M, Aldroubi A

Wavelets : A Tutorial in Theory and Applications pp . 91-122 ed . C .K . Chui Academic Press New York, 1992

Individualized radical radiotherapy of non-small-cell lung cancer based on normal tissue dose constraints: A feasibility study

Van Baardwijk AW, Bosmans G, Boersma L, Wanders S, Dekker ALA, Dingemans AMC, Bootsma G, Geraedts W, Pitz C, Simons J, Lambin P and de Ruyscher D

International Journal of Radiology Oncology Biology Physics, 2008;71(5):1394-1401

Zum einfluss der spaltbreite auf die intensita tsverteilung in spektrallinien

Van Cittert PH

Z Physik, 1931;69:298

Simultaneous correction of attenuation and distance-dependant resolution in SPECT

Van Elmbt L and Walrand S
Physics in Medicine and Biology, 1993;5:1207-1217

Automated model-based tissue classification of MR images of the brain

Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, et al.
IEEE Trans Med Imaging 1999;18:897-908

Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography

Van Royen E, Verhoeff NF, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AG.
Arch Neurol, 1993;50:513-6

The impact of (18) F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDGPET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer

Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, DeWever W, Verbeken EK et al
Radiother Oncol, 2000;55:317-324

A direct ROI quantification method for inherent PVE correction: accuracy assessment in striatal SPECT measurements

Vanzi E, De Cristofaro M, Ramat S, et al.
Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007;34:1480-9

Les nouveaux traceurs TEMP et TEP de la démence

Vergote J, Chalon S, Emond P, Vercouillie J, Pappata S, Guilloteau D
Médecine Nucléaire, 2009 ; 33 137-141

Estimation of dopamine D2 receptor binding potential in the striatum with iodine-123 IBZM SPECT: technical and interobserver variability

Verhoeff NP, Kapucu O, Sokole-Busemann E, van Royen EA, Janssen AG
J Nucl Med 1993(b); 34: 2076-2084

The role of MRI in the diagnosis of progressive supranuclear palsy

Verin M, Defebvre L, Delmaire C, Rolland Y
Rev Neurol., 2005;161(2):234-6

Diagnostic value of asymmetric striatal D2 receptor upregulation in Parkinson's disease : an [123I]IBZM and [123I]FP-CIT SPECT study

Verstappen CC, Bloem BR, Haaxma CA, Oyen WO, Horstink MW
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2007;34:502-7

Regional correction of positron emission tomography data for the effects of cerebral atrophy

Videen TO, Perlmutter JS, Mintun MA, Raichle ME
J Cereb Blood Flow Metab 1988;8:662-670

Le mouvement respiratoire en imagerie fonctionnelle du cancer : une revue des effets et des méthodes de correction

Visvikis D, Cheze Le Rest C, Lamare F
Traitement du Signal, 2003(a);23(3):1-11

CT based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of 18FDG uptake in PET

Visvikis D, Costa DC, Croasdale I et al.
Eur Journal of Nucl Med and Mol Imag., 2003(b); 30:344-353

PET technology : current trends and future developments

Visvikis D, Cheze-Le Rest C and Jarritt P
British Journal of Radiology, 2004(a);77:906-910

Characterisation of SUV accuracy in FDG PET using 3D RAMLA and the Philips Allegro PET scanner
Visvikis D. et al.
J Nucl Med, 2004(b);45:103

Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes
Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE
BMC Neurol 2007, 7-27

Dementia with lewy bodies: a study of post-synaptic dopaminergic receptors with iodine-123 iodobenzamide singlephoton emission tomography
Walker Z, Costa DC, Janssen AG, Walker RW, Livingstone G, Katona CL
Eur J Nucl Med 1997;24:609-14

On the origin of cancer cells
Warburg O
Science, 1956;123:309-314

Introduction to Biomedical Imaging
Webb A
Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2003

The use of positron emitting radioisotopes for localization of brain tumors
Wrenn JR, Good ML and Handler P
Science, 1951;113:525-527

Fourier correction for spatially variant collimator blurring in SPECT
Xia W, Lewitt R and Edholm P
IEEE Transactions on Medical Imaging, 1995;14:100-115

Thresholding in pet images of static and moving targets
Yarenko B, Riauka T, Robinson D, Murray B, Alexander A, McEwan A, and Roa W
Physics in Medicine and Biology, 2005;50:5969-5982

Statistical Image Reconstruction Methods for Randoms-Precorrected PET Scans
Yavuz M and Fessler JA
Med. Im. Anal, 1998

3D discrete curvelet transform
Ying L et al.
Proceedings of SPIE, Wavelets Conference 2005(a); 11:5914:591413.1-591413.11

CurveLab 2.0
Ying L
California Institute of Technology, 2005(b)

Comparative evaluation of statistical brain MR image segmentation algorithms and their impact on partial volume effect correction in PET
Zaidi H, Ruest T, Schoenahl F, et al.
Neuroimage 2006;32:1591-607

Tree-dimensional iterative reconstruction algorithms with attenuation and geometric point response correction
Zeng G and Gullberg G
IEEE Transactions on Nuclear Science, 1991;38(2):693-702

Joint estimation for incorporating MRI anatomic images into SPECT reconstruction
Zhang Y, Fessler J, Clinthorne N, et al.
In: Proceedings of the IEEE NSS and MIC, October 30–November 5, 1994, Norfolk, VA.

Wavelet Filtering for Filtered Backprojection in Computed Tomography

Zhao S

Applied and Computational Harmonic Analysis, 1999;6(3):346-373

Single-photon emission tomographic quantification in spherical objects: effects of object size and background

Zito F, Gilardi MC, Magnani P, Fazio F

Eur J Nucl Med, 1996;23:263-271

Computerized three-dimensional segmented human anatomy

Zubal IG, Harrell CR, Smith EO et al.

Med Phys. 1994;21(2):299-302