

IMAGERIE FONCTIONNELLE & PARAMETRIQUE

Cours de 1^o année destiné aux internes en médecine nucléaire. INSTN. SACLAY.

Denis MARIANO-GOULART.

Département de médecine nucléaire. CHRU de Montpellier.

Les potentialités de quantification de l'imagerie fonctionnelle isotopique constituent une part importante et croissante de son intérêt clinique. Elles permettent de gagner en reproductibilité, d'optimiser la valeur diagnostique de ces examens (au moyen de courbes ROC par exemple) et de les exploiter souvent de façon plus pertinente, en produisant non seulement des informations diagnostiques plus précises, mais également des paramètres quantitatifs liés au pronostic du patient vis-à-vis de certaines pathologies (paramètres fonctionnels en tomoscintigraphie cardiaque, valeurs de SUV etc.).

Par ailleurs, cette capacité à la quantification a amené les médecins nucléaires à produire de plus en plus souvent des images paramétriques, c'est-à-dire des images de synthèse construites en extrapolant un paramètre spécifique pertinent extrait du signal scintigraphique brut. L'interprétation pertinente des images paramétriques ainsi produites par les logiciels actuellement utilisés en routine hospitalière nécessite un minimum de connaissance des hypothèses et du fonctionnement de ces logiciels, donc de leurs potentialités et de leurs limites.

Ce cours a pour objectif de décrire comment certains paramètres fonctionnels sont calculés et comment certaines images paramétriques sont construites. Il doit être lu en ayant par ailleurs sous les yeux les illustrations du diaporama présenté en cours. On abordera ainsi successivement le problème de la comparaison d'activités mesurées au sein de scintigraphies planaires ou tomographiques, puis la construction d'images paramétriques en scintigraphie cardiaque (cavitaire et myocardique), cérébrale et rénale. On terminera en évoquant les principes de reconstruction d'une image paramétrique de densité minérale osseuse ou de masses grasses et maigres en ostéodensitométrie.

① COMPARAISON DE TAUX DE COMPTAGE

Dans le cours de traitement des images scintigraphiques, nous avons vu que la mesure d'un taux de comptage au sein d'un pixel ou d'une région d'intérêt s'identifie à un tirage au sort suivant une statistique de Poisson. Cette mesure contient donc une part de signal aléatoire dont il faut tenir compte lorsque l'on veut décider si une structure est hyperactive par rapport à une autre. Les arguments à mettre en œuvre pour prendre cette décision sont simples en imagerie planaire, plus délicats en imagerie tomographique.

① IMAGERIE PLANAIRE (2D)

A- Comparaison de taux de comptages entre deux régions d'intérêt

Cette comparaison nécessite seulement de garder en mémoire que la mesure d'un taux de comptage C est un tirage suivant une distribution de probabilité d'écart type \sqrt{C} et que cette distribution de Poisson n'est que peu différente par ailleurs d'une distribution normale dès que C dépasse quelques dizaines (50 photons détectés environ). Dans ces conditions, nous avons vu dans le cours sur le traitement des images scintigraphiques que le taux de comptage moyen, reflet du nombre de noyaux radioactifs, a

- 68.3% de chances de se trouver dans l'intervalle $C \pm \sqrt{C}$
- 95% de chances de se trouver dans l'intervalle $C \pm 1,96 \cdot \sqrt{C}$
- 99% de chances de se trouver dans l'intervalle $C \pm 2,57 \cdot \sqrt{C}$

Ces valeurs, appliquées à un taux de comptage total dans une région d'intérêt (et non à la valeur moyenne des pixels au sein de celle-ci), permettent d'affirmer rigoureusement si deux régions d'intérêt ont ou pas un taux de comptage différent. La significativité clinique d'une éventuelle différence nécessite ensuite naturellement de prendre en compte en outre la variabilité biologique de cette mesure de comptage.

B- Soustraction et rapport de taux de comptages au sein de deux régions d'intérêt

De façon très générale, le taux de comptage C pertinent d'un point de vue clinique peut dépendre du taux de comptage C_1 mesuré par l'intermédiaire d'une fonction f (par exemple, cette fonction f peut être un logarithme si l'on s'intéresse à $C = \ln C_1$). Dans ce cas, la théorie élémentaire de la dérivation

permet d'écrire que $\Delta C \underset{\Delta C_1 \rightarrow 0}{=} \frac{\partial f}{\partial C_1} \cdot \Delta C_1$, soit $\sigma_c \approx \frac{\partial f}{\partial C_1} \cdot \sigma_{C_1}$. Si le taux de comptage qui nous intéresse

dépend de deux taux de comptage mesurés C_1 et C_2 , la formule précédente se généralise (en deux dimensions) suivant :

$$C = f(C_1, C_2) \Rightarrow (\sigma_c)^2 \approx \left(\frac{\partial f}{\partial C_1} \sigma_{C_1} \right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial C_2} \sigma_{C_2} \right)^2$$

Ces deux résultats sont particulièrement importants dans le cas où la fonction f est soit une soustraction, soit une fonction logarithme népérien. On obtient dans ces cas particuliers :

$$C = \ln C_1 \Rightarrow \frac{\partial f}{\partial C_1} = \frac{1}{C_1} \text{ et donc } \sigma_c = \frac{\sigma_{C_1}}{C_1}$$

$$C = f(C_1, C_2) = C_1 - C_2 \Rightarrow \frac{\partial f}{\partial C_1} = 1 \text{ et } \frac{\partial f}{\partial C_2} = -1, \text{ donc } \sigma_c^2 = \sigma_{C_1}^2 + \sigma_{C_2}^2$$

En se souvenant que les variances s'identifient aux taux de comptage mesurés C_1 et C_2 , ceci permet de connaître l'écart type d'une mesure de différence entre un taux de comptage dans une région d'intérêt donnée et un taux de comptage dans une région adjacente non spécifique (signal de fond) :

$\sigma_{ROI-fond} \approx \sqrt{C_{ROI} + C_{fond}}$. Il en résulte directement que le rapport signal sur bruit est dégradé lorsque l'on soustrait le bruit de fond.

De même, ces formules permettent de calculer l'écart type du rapport de deux taux de comptages mesurés C_R et C_G , : si $r = \frac{C_D}{C_G}$, on peut se ramener à une différence en prenant le logarithme des deux

membres de cette expression : $\ln r = \ln C_D - \ln C_G$. En appliquant les deux formules précédentes, il

vient immédiatement $\left(\frac{\sigma_r}{r} \right)^2 \approx \left(\frac{\sqrt{C_D}}{C_D} \right)^2 + \left(\frac{\sqrt{C_G}}{C_G} \right)^2$, soit $\sigma_r \approx r \cdot \sqrt{\frac{1}{C_D} + \frac{1}{C_G}}$

En résumé, on retiendra donc de tout ceci les deux résultats suivants qui permettent de décider de l'égalité de deux rapports de taux de comptage ou de celle de deux taux de comptage corrigés de l'activité de fond :

$$\sigma_{ROI-fond} \approx \sqrt{C_{ROI} + C_{fond}} \Rightarrow \frac{Signal}{Bruit} \approx \frac{C_{ROI} - C_{fond}}{\sqrt{C_{ROI} + C_{fond}}} < \frac{C_{ROI}}{\sqrt{C_{ROI}}}$$

$$r = \frac{C_D}{C_G} \Rightarrow \sigma_r \approx r \cdot \sqrt{\frac{1}{C_D} + \frac{1}{C_G}}$$

② IMAGERIE TOMOGRAPHIQUE (3D)

La comparaison rigoureuse de taux de comptages entre deux régions d'intérêt définies sur une coupe ou sur un volume reconstruit par un algorithme de tomographie est beaucoup plus délicate, et non encore parfaitement maîtrisée. En effet, le processus de tomographie, et en particulier les procédures de projection et de rétroprojection qu'il met en jeu transforme la distribution statistique du signal de projection acquis. Sur les données reconstruites, la distribution des taux de comptage au sein d'une coupe ou d'un volume ne suit plus (du tout) une statistique de Poisson. Il y a plus de trente ans, T. Budinger avait illustré ce phénomène sur un exemple très simple et montré que faire l'hypothèse d'une statistique de Poisson dans une coupe pouvait conduire à sur-estimer d'un facteur 10 le rapport signal sur bruit dans les coupes. Cette hypothèse simplificatrice n'est donc pas acceptable. En pratique, cette constatation nous interdit par exemple de conclure de façon définitive quant à une différence de mesure de "binding potential" sur une scintigraphie à l'ioflupane (DATSCAN).

Une solution théorique existe et permet de calculer les écarts-types reconstruits dans chaque pixel ou voxel à partir du bruit de Poisson présent dans les projections. Malheureusement cette solution due à Fessler est difficile à utiliser dans des conditions de routine clinique (du fait du temps de calcul et des difficultés à paramétrer la nécessaire régularisation du problème tomographique). Dans l'attente de progrès en la matière, il convient donc de s'en tenir à des normes empiriques et de rester prudent lorsque l'on compare des taux d'activité proches dans des régions d'intérêt tracées au sein de coupes reconstruites.

② IMAGERIE FONCTIONNELLE & PARAMÉTRIQUE CAVITAIRE

En ventriculographie isotopique, les techniques de synchronisation à l'électrocardiogramme permettent d'acquérir un échantillonnage temporel d'images scintigraphiques dont le signal représente le volume sanguin circulant. L'extraction de courbes temps-activité (CTA) dans une région d'intérêt ou au sein d'un unique pixel ventriculaire permet de disposer des comptages $s(t_i)$ au sein de cette zone et pour les différents instants enregistrés (i varie de 1 à 8, 16 ou 32 le plus souvent). Les paramètres cliniques qui intéressent le médecin nucléaire sont extraits de ces échantillons de CTA et correspondent à la fraction d'éjection, au temps de fin de systole, à l'instant et à la valeur du pic de vidange ou de remplissage maximal, etc.

Le problème auquel est confronté le médecin nucléaire est donc d'estimer ces paramètres à partir d'échantillons de la CTA. Ceci nécessite de mettre en place une procédure d'interpolation de manière à construire une CTA continue d'où extraire ces paramètres. Cette interpolation peut se faire au moyen d'une décomposition en somme de fonctions circulaires (on parle alors de transformée de Fourier ou

de décomposition harmonique). Une alternative réside dans l'ajustement de CTA connues après déformation adéquate.

① ANALYSE HARMONIQUE DE COURBES TEMPS - ACTIVITE

On ne reprendra pas ici la notion de transformation de Fourier (cf. cours d'E. Durand), mais on rappellera seulement que tout signal numérique fini échantillonné sur N points s'exprime comme la somme de N fonctions circulaires $\exp(j.2\pi \frac{k}{N}t) = \exp(j.k\omega_0t)$ de fréquences multiples de $1/N$ ($f=0, 1/N, 2/N, \dots, k/N, \dots, (N-1)/N$) et d'amplitudes $A_k \cdot \exp(j.\varphi_k)$. Ces composantes portent le nom d'harmoniques :

$$s(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} \hat{s}(k) \cdot e^{j.(k.\omega_0)t} = \sum_{k=0}^{N-1} A_k \cdot e^{j.\varphi_k} \cdot e^{j.(k.\omega_0)t}$$

Ce type de formule ne doit pas masquer ce qu'il est essentiel de retenir pour un médecin nucléaire, à savoir qu'il s'agit ici simplement de **décomposer un signal complexe en une somme de signaux élémentaires au sein desquels les niveaux de gris varient de plus en plus vite d'un pixel à l'autre** (on dit que les composantes présentent une fréquence spatiale de plus en plus élevée). **Ces composantes élémentaires sont caractérisées par une certaine amplitude réelle A_k qui représente leur importance relative dans le signal $s(t)$ et par une phase φ_k qui représente un retard, un décalage dans les oscillations des composantes harmoniques les unes par rapport aux autres.**

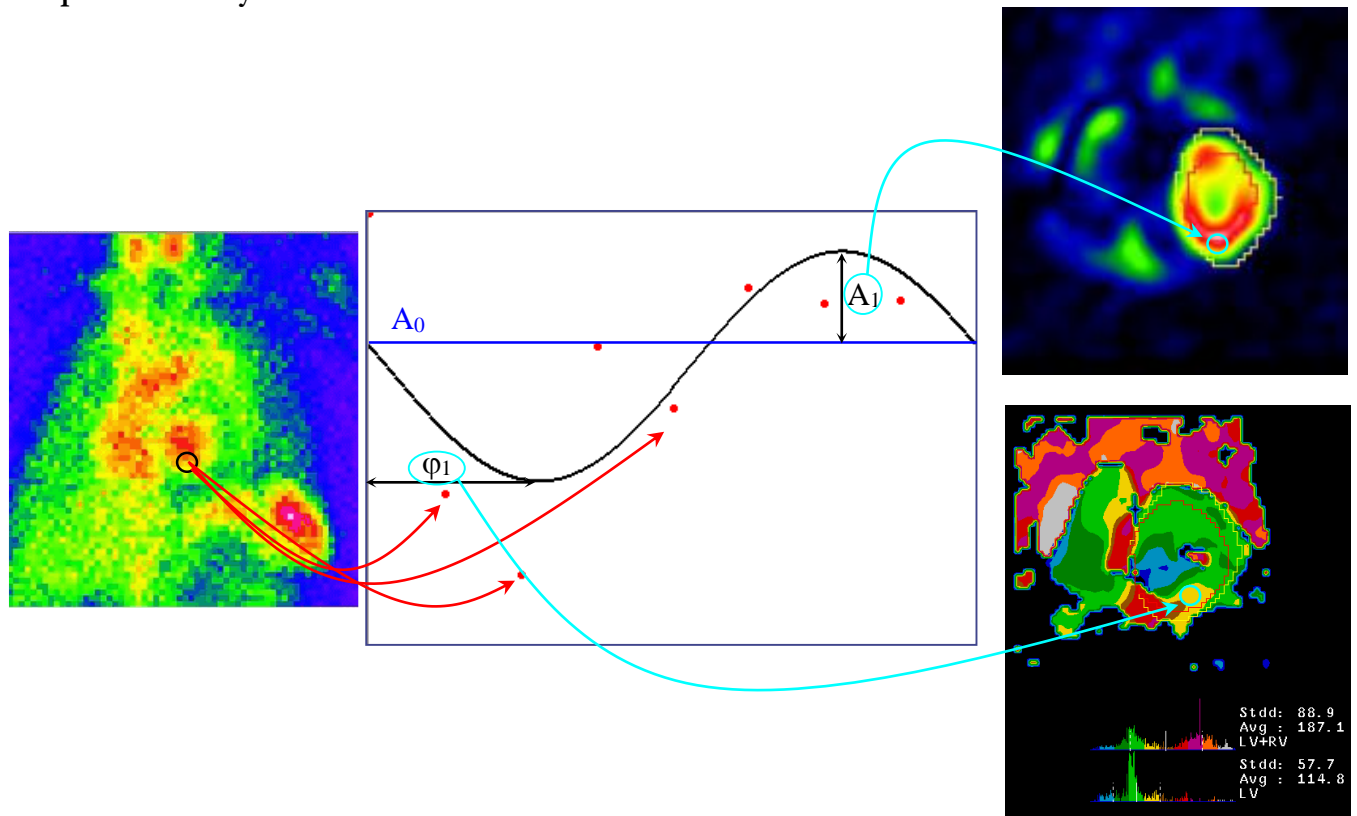
Il est essentiel de bien comprendre ces concepts desquels découlent immédiatement trois choses :

1- Si l'on reconstruit le signal $s(t)$ uniquement avec le M premières harmoniques, $M < N-1$, alors le signal ne comportera que ses composantes qui varient le moins vite. C'est exactement ce que l'on réalise lorsque l'on procède à un filtrage passe-bas. Le fit mono ($M=1$), bi ($M=2$) ou tri ($M=3$) harmonique(s) d'une CTA revient donc simplement à opérer un filtrage passe-bas sur la CTA. Une modélisation mono-harmonique n'est donc rien de plus qu'un ajustement à une fonction cosinus.

2- Extraire l'amplitude de la première harmonique A_1 revient simplement à évaluer l'importance relative cette harmonique dans la région d'intérêt ou dans le pixel d'où la CTA est extraite. Si l'on se contente d'un fit mono-harmonique, donc si l'on identifie la seule première harmonique à la partie variable du signal de CTA, cette amplitude permet donc de comparer les amplitudes de variation du signal entre deux pixels ou deux régions d'intérêt. Appliqué à de la ventriculographie isotopique, on dispose alors d'une mesure permettant de repérer des hypokinésies ventriculaires.

3- Extraire la phase de la première harmonique φ_1 revient à évaluer le retard de celle-ci par rapport aux autres harmoniques. Si de nouveau l'on se contente d'un fit mono-harmonique, cette phase permet donc de simplement d'évaluer si deux régions d'intérêt ou deux pixels atteignent en même temps leurs extrema (maximum et minimum). Appliqué à de la ventriculographie isotopique, on dispose alors d'une mesure permettant de repérer des retards dans la survenue du minimum (temps de fin de systole) ou du maximum (temps de fin de diastole) de la CTA, donc de repérer d'éventuelles dyskinésies ventriculaires.

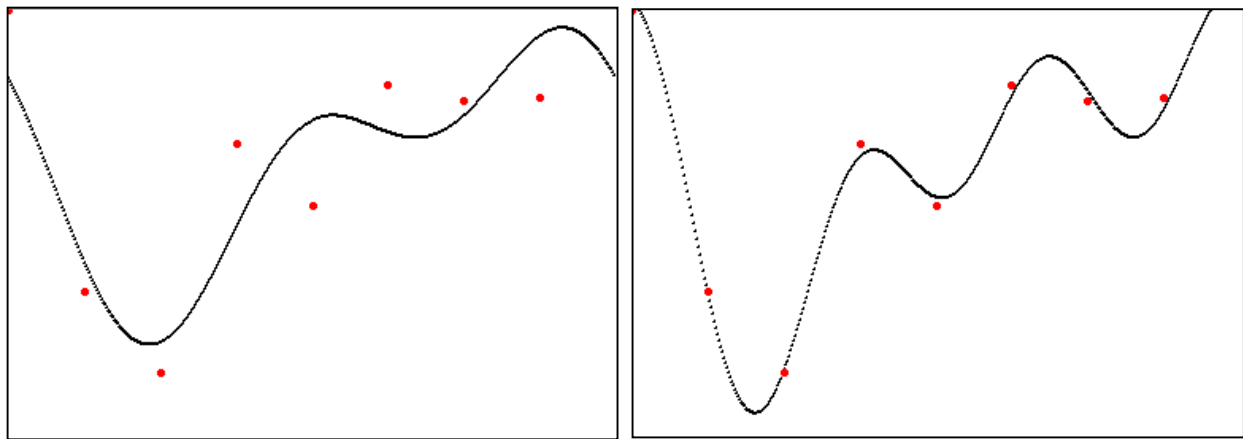
Un fit mono-harmonique est donc tout simplement une interpolation des échantillons temporels d'une CTA ventriculaire au moyen de la somme d'une fonction constante et d'une fonction cosinus. L'amplitude de cette dernière code pour l'intensité de la composante variable de la CTA, donc pour estimation de la fraction d'éjection dans la région d'où la CTA est extraite. La phase de la fonction cosinus représente simplement l'instant de survenue du temps de fin de systole.



Le fit mono-harmonique est de loin le plus utilisé en ventriculographie isotopique car il permet une estimation remarquablement reproductible de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, reproductibilité qui est essentielle dans la surveillance de la fonction systolique au cours de traitements cardiotoxiques par exemple.

En revanche, dans des indications qui relèvent plus du domaine de la rythmologie ou de l'analyse plus fine de la fonction ventriculaire gauche ou droite, le filtrage passe-bas radical opéré lors de l'analyse mono-harmonique peut être critiquable. En ne conservant que les plus basses fréquences du signal, il "aplatit" en quelque sorte la CTA, entraînant une sous-estimation des fortes fractions d'éjection et des pics d'éjection et de remplissage, ainsi qu'une surestimation du temps de fin de systole. Pour remédier à ce problème, certaines équipes proposent de modéliser la CTA non plus avec une seule harmonique, mais avec les deux ou trois premières harmoniques. Ceci revient à utiliser pour interpoler les points de CTA acquis non plus une seule fonction cosinus, mais la somme de deux ou trois fonctions de ce type, avec des fréquences double ou triple. Le filtre passe-bas est toujours présent, mais il est moins sévère et respecte mieux les variations rapides de la CTA.

L'inconvénient de ce type de procédure est de voir rapidement ré-apparaître des fluctuations du signal liées à du bruit et susceptibles de fausser les mesures des paramètres systoliques réalisées.

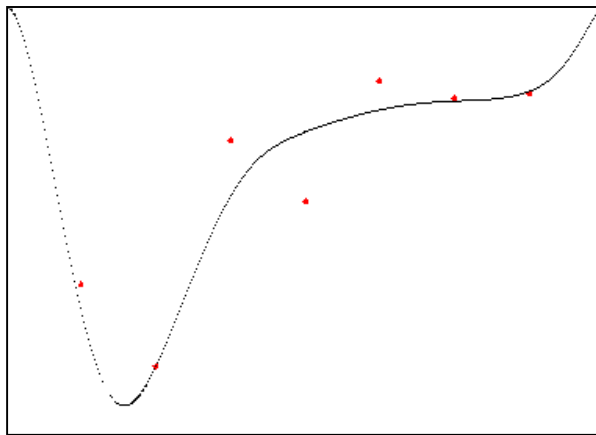


Fit bi-harmonique

Fit tri-harmonique

② ANALYSE DE CTA PAR AJUSTEMENT DE MODELES

Une alternative aux approximations harmoniques et à leurs limites consiste à définir un modèle idéal de CTA, sous la forme par exemple d'une courbe connue analytiquement $P(t)$, périodique, présentant une première période de décroissance rapide, puis une plage de croissance rapide suivie d'une dernière phase de croissance plus lente. Il est possible de déformer la courbe $P(t)$ suivant l'axe du temps en remplaçant la variable temporelle par un polynôme du temps judicieusement ajusté. De façon imagée, ceci revient à faire en sorte que le temps ne s'écoule plus régulièrement, mais puisse accélérer ou ralentir pendant la période de la CTA. Il a été montré qu'il est possible de calculer le polynôme adéquat à partir des échantillons acquis de la CTA et que cette procédure permettrait effectivement de construire un modèle continu de CTA qui modélisent mieux les échantillons bruités acquis que les approximations harmoniques (Caderas de Kerleau 2004). Ces techniques sont actuellement utilisées en tomoventriculographie isotopique.



Exemple de fit par déformation d'une CTA de référence

③ IMAGERIE FONCTIONNELLE & PARAMÉTRIQUE MYOCARDIQUE

Les années 1990 ont vu le développement et la généralisation en routine hospitalière de nombreux logiciels d'analyse d'image dédiés à la tomoscintigraphie de perfusion ou de viabilité myocardique. Ces programmes permettent principalement de quantifier automatiquement et de façon reproductible la perfusion myocardique, d'évaluer la cinétique segmentaire et d'accéder à une estimation des volumes ventriculaires et de la fraction d'éjection gauche. Au-delà d'une meilleure évaluation des nécroses et ischémies myocardiques, l'intérêt clinique majeur de ces progrès tient non seulement à une identification des artefacts d'atténuation qui a permis d'améliorer la spécificité de l'examen, à une évaluation de la sévérité d'une ischémie (au moyen de la cinétique segmentaire), mais aussi à l'évaluation de paramètres fonctionnels essentiels dans l'évaluation pronostique de la pathologie myocardique (volumes et fraction d'éjection). Le lecteur voulant approfondir ces aspects cliniques, qui seront repris en 2^o année de formation à l'INSTN, pourra par exemple utilement lire la revue publiée par R. Sciagrà en 2007.

❶ QUANTIFICATION DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE GAUCHE

Disposer d'un algorithme automatique de quantification 3D de la perfusion en tomoscintigraphie myocardique permet d'améliorer la reproductibilité et l'exactitude des interprétations de ces examens en accédant notamment à une comparaison automatique de diverses acquisitions (effort, repos, redistribution, après traitement etc.) ou d'un examen avec une base de données de patients normaux. De telles méthodes constituent de plus l'étape initiale nécessaire à une étude fonctionnelle de la fonction systolique. De nombreux algorithmes ont été développés dans ce but et mis à la disposition des médecins nucléaires au cours des 20 dernières années. Ils reposent tous peu ou prou sur:

- une segmentation de l'activité myocardique,
- la définition de profils d'activité et la recherche de maxima locaux sur ceux-ci ,
- la génération de cartes polaires ou d'images paramétriques 3D,
- la génération de cartes normales moyennes,
- la détection d'anomalies pour un patient par rapport à ces bases de données de patients normaux.

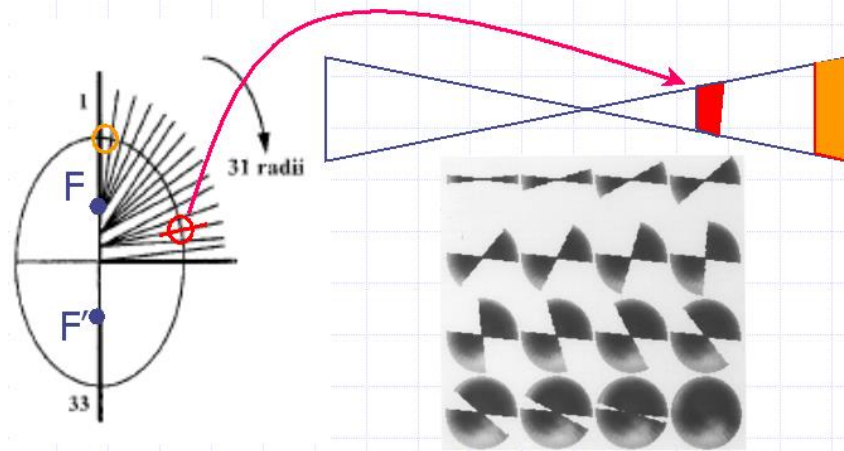
La segmentation d'une projection polaire du ventricule gauche en 17 ou 20 segments, associée à une évaluation de l'intensité de l'activité moyenne de ces segments exprimée en pourcentage de l'activité maximale peut être faite de façon approximative par une simple évaluation visuelle en comparaison avec une échelle de niveaux de gris. Ceci permet d'affecter un score à chaque segment en fonction de la sévérité de l'hyposignal qui y est observé, et donc d'obtenir une première quantification de la perfusion myocardique. Cette attitude peut être suffisante pour des isotopistes expérimentés ou dans des cas cliniques où la sémiologie scintigraphique est franche. Dans tous les autres cas, il est plus commode, plus précis et plus reproductible de recourir à un logiciel automatisé capable dans un premier temps de quantifier la fixation du traceur dans chaque segment, puis d'évaluer un score de gravité par comparaison avec une base de données de patients normaux (pour prendre en compte les variations du signal en fonction des types de patients, de traceurs ainsi que les artefacts d'acquisition). De nombreuses solutions logicielles ont été proposées à cette fin. Nous en étudierons quatre qui sont assez représentatives de démarches différentes.

A- Première approche 3D : le logiciel Perfit

L'option prise ici consiste à opérer un recalage 3D des volumes scintigraphiques de manière à les représenter dans un référentiel commun. Ce recalage s'applique dans un premier temps à tous les sujets d'une base de données de patients normaux, puis à un patient par rapport au volume moyen issu de la base de donnée. La procédure de mise en concordance procède en deux étapes. Un premier recalage grossier est réalisé en recalant les barycentres des deux myocards, suivi d'une homothétie destinée à les mettre à l'échelle (cette procédure correspond à une version simplifiée d'un algorithme de recalage fondé sur la transformation des axes principaux d'inertie, dans laquelle l'opération de rotation n'est pas réalisée). Le recalage final d'un sujet (normal ou pathologique) sur le volume moyen issu de la base de données est obtenu au moyen d'un algorithme de simplex à 9 inconnues (3 de translation, 3 d'homothétie et 3 de rotation, cf. cours sur le recalage d'images).

B- Seconde approche à partir de coupes grand axe: le logiciel MYOQUANT® (VLAX)

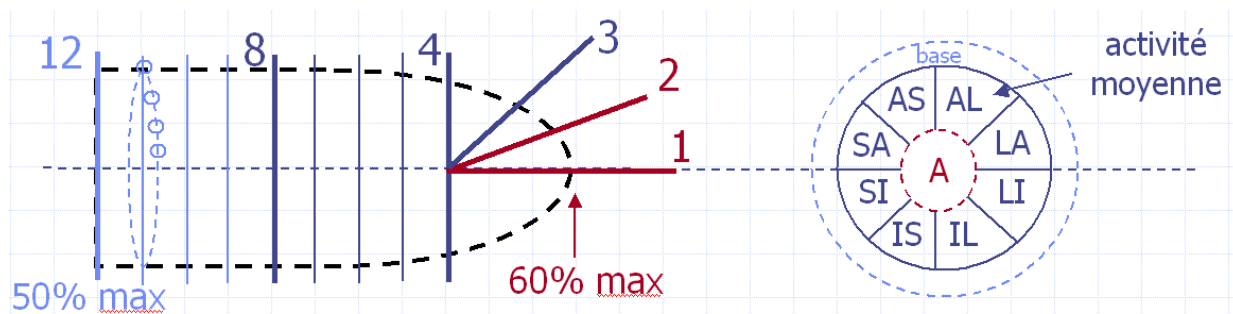
Ce programme original commence par extraire du volume scintigraphique reconstruit 16 coupes contenant le grand axe du ventricule gauche et réparties sur 180°. Ces coupes contiennent donc les classiques coupes horizontale et verticale grand axe (HLA et VLA) ainsi que les coupes d'autres orientations contenant le grand axe. La qualité de l'extraction dépend donc de celle de la réorientation réalisée initialement par le médecin nucléaire. Les 16 coupes sont ensuite sommées pour réaliser une première étape de traitement sur des données où les éventuelles hypoperfusions ne seront pas trop marquées. Deux régions d'intérêt tracées manuellement permettent de différencier le ventricule gauche de l'activité extra-cardiaque. Sur cette image grand axe (2D) de somme, on extrait ensuite une courbe fermée qui, en regroupant les maxima relatifs détectés sur des segments tracés à travers le myocarde, correspond à une courbe passant approximativement par le milieu du myocarde gauche. Cette courbe sera appelée profil circonférentiel des maxima. Une ellipse bidimensionnelle est alors ajustée sur ce profil puis superposée à chacune des 16 coupes grand axe initiales. Pour chacune de ces 16 coupes, des rayons dont les origines sont régulièrement espacées entre les deux foyers de l'ellipse sont tracés vers sa surface. Pour chaque coupe grand axe et pour chaque rayon (qui caractérise la coupe petit axe qui intersecte la coupe grand axe), la somme des 5 plus grandes valeurs de pixels rencontrées est utilisée pour construire une carte polaire d'activité. Après normalisation pour corriger les distorsions liées à la projection polaire, cette carte constitue une image paramétrique de la perfusion de chaque segment myocardique. Sa comparaison avec une carte moyenne obtenue à partir de patients normaux (similaires du point de vue du sexe et du traceur) permet de définir un index de sévérité d'éventuelles ischémies.



Construction d'une image polaire de perfusion myocardique à partir de coupes grand axe (Myoquant)

C- Troisième approche à partir de coupes petit axe : le logiciel CEqual

CEqual commence par mettre en œuvre un masquage des activités extra-cardiaques destiné à isoler les pixels correspondant au myocarde gauche sur des coupes petit-axe. Cette étape est très proche de celle utilisée dans le logiciel QPS et sera décrite en détail dans le paragraphe suivant. Il suit une identification automatique (ou manuelle en cas d'échec) des coupes correspondant à l'apex et à la base du ventricule gauche, de son axe et de son rayon maximal. Après interpolation pour prendre en compte la dimension du grand axe du cœur, 12 profils circonférentiels d'activité maximale sont produits sur chaque coupe petit axe, avec un échantillonnage sphérique pour l'apex et cylindrique pour le reste du ventricule. Suit une procédure de normalisation des profils de manière à pouvoir les comparer à une base de donnée de patients normaux: les valeurs des profils du patient et de la base de donnée de sujets normaux sont moyennés au sein de 9 secteurs myocardiques, excluant la base où la variabilité est la plus forte. Le coefficient de normalisation appliqué aux profils du patient est l'inverse du plus grand rapport sur les 9 secteurs de l'activité moyenne du patient sur celle de l'image normale. Le programme fournit finalement l'étendue des lésions hypofixantes du patient et un index de sévérité mesuré en nombre d'écart types par rapport aux profils des patients normaux.



Construction d'une image polaire de perfusion myocardique à partir de coupes petit axe (CEqual)

D- Quatrième approche : le logiciel Quantitative Perfusion SPECT (QPS)

Cette approche relativement empirique est largement utilisée du fait de l'importance des travaux de validation qui ont été publiés à son sujet, de la politique active de commercialisation qui est menée et de son association à un second logiciel d'analyse de la fonction systolique ventriculaire gauche.

Sa première étape consiste à traiter un volume reconstruit de tomoscintigraphie myocardique de manière à en extraire un masque binaire connexe identifiant les voxels appartenant au ventricule gauche. Cette étape de binarisation est similaire à celle initialement développée pour le logiciel CEqual. Elle commence par déterminer la valeur de voxel maximale présente dans le coin supérieur droit du volume reconstruit et réorienté, et définit un seuil S égal à la moitié de ce maximum. Ce seuil est utilisé pour définir les masques binaires de quelques objets obtenus en mettant à 1 les voxels dont l'activité est supérieure à S et à 0 les autres. Les masques de volume inférieur à 50 mL sont ensuite supprimés (voxels mis à 0). Les autres sont englobés dans des parallépipèdes de dimensions (l, l') . S'il ne reste qu'un objet d'allure cubique (l et l' différent de moins d'un centimètre), alors il est retenu comme étant le myocarde gauche. Si plusieurs objets cubiques sont identifiés, et si celui le plus proche du quart supérieur droit du volume fait moins de 250 mL, il est identifié comme myocarde gauche. Dans le cas contraire, une activité digestive extra-cardiaque est encore présente, éventuellement connectée au voxels myocardiques. On ré-itére alors la procédure avec un seuil majoré par pas de 5% jusqu'à ce que l'objet volumineux soit fragmenté en plusieurs objets de moins de 250 mL. Les deux plus gros objets

présents à l'issue de cette procédure sont identifiés comme le foie et le myocarde, de nouveau sur un argument de positionnement (quart supérieur droit pour le myocarde). L'objet correspondant au myocarde est alors complété par des voxels périphériques jusqu'à retrouver un objet correspondant au seuil initial, mais en s'assurant de ne pas le reconnecter à une structure (digestive) extra-cardiaque.

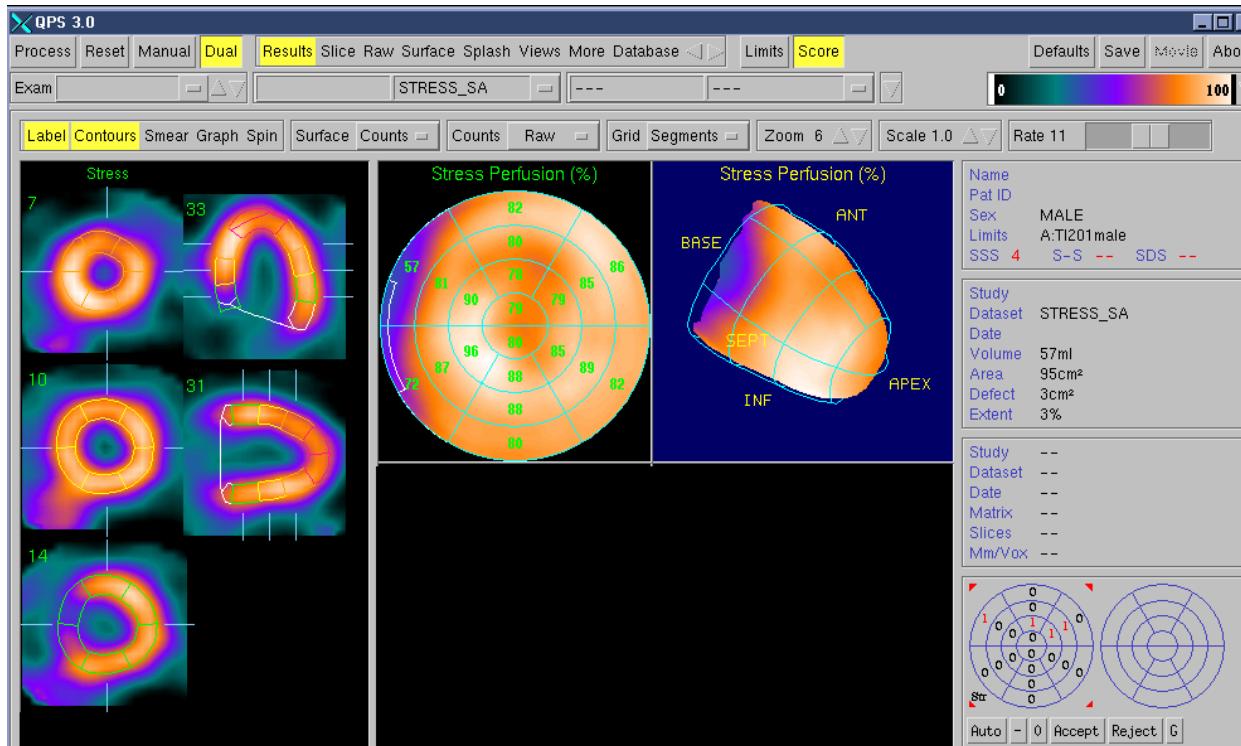
En cas d'échec de cette procédure automatique, les coupes petit-axe sont sommées avec des pondérations évoluant linéairement depuis un maximum au centre du volume jusqu'à 0 à ses limites antérieure et postérieure. Les pixels de cette image de somme supérieurs à un seuil et ayant aux moins 4 voisins également retenus sont mis à 1, les autres à 0 pour construire une image binaire des maxima locaux de l'image somme. Sur cette image binaire, une technique de traitement d'image fondée sur la transformée de Hough permet de repérer différents cercles dont celui dont les pixels ont la plus forte activité moyenne par rapport au centre, sur les images non binarisées correspondantes. Le lecteur intéressé par une description plus en détail de la transformée de Hough est invité à lire le lien http://homepages.inf.ed.ac.uk/rbf/BOOKS/BANDB/LIB/bandb4_3.pdf. Une fois ce cercle repéré, il est épaissi de deux pixels puis prolongé sous forme de cylindre dans la direction antéro-postérieure sur tout le volume. Un seuil à la moitié de la valeur maximale des voxels dans le cylindre permet finalement de définir le masque binaire du ventricule gauche.

Ce masque binaire qui identifie les voxels myocardiques gauches va servir à définir une première estimation de la surface myocardique moyenne sous la forme du lieu des maxima des profils d'activité calculés radialement à partir du centre de gravité du masque. Cette surface sera naturellement incomplète lorsque de larges plages myocardiques non perfusées ne permettent pas d'isoler un maximum. D'autre part, pour éviter que de larges plages hypoactives viennent perturber cette estimation globale de la surface médio-ventriculaire, un ellipsoïde 3D est ajusté à la première estimation de cette surface, son axe principal est déterminé et le centre de gravité y est projeté avant de ré-itérer le processus de recherche de la surface médio-ventriculaire. Il reste encore à gérer les trous causés sur cette surface par les lacunes de perfusion. Ceci est réalisé à partir de l'ellipsoïde sur lequel on détermine en chaque point une normale. Sur celle-ci, un profil d'activité est tracé et les maxima locaux repérés. L'un de ces maxima est retenu sur deux critères complémentaires, à savoir que la surface médio-ventriculaire gauche qu'il contribue à construire reste proche de celle estimée à l'étape précédente et parallèle à l'ellipsoïde. La même démarche, répétée pour chaque instant d'une synchronisation à l'électrocardiogramme, permet de construire une surface médio-ventriculaire gauche pour chaque donnée instantanée du cycle cardiaque.

La dernière étape de l'algorithme vise à déterminer une surface épicaudique et une surface endocaudique. Pour ce faire, les profils d'activité sont déterminés sur chaque normale à la surface médio-ventriculaire, et deux ajustements gaussiens sont calculés, l'un vers l'extérieur, l'autre vers l'intérieur. Les surfaces endo et épicaudiques sont considérées comme s'identifiant à celles localisées à 0.65 écart-type de la surface médio-ventriculaire vers l'intérieur et l'extérieur de celle-ci. Lorsque le maximum du profil d'activité est trop faible (inférieur au seuil utilisé dans les étapes précédentes), les écarts-types sont estimés à partir de ceux des pixels voisins sur la surface médio-ventriculaire. Sur les volumes synchronisés à l'électrocardiogramme, un dernier ajustement permet de garantir l'égalité du volume myocardique sur tous les instants (calculé comme le volume épicaudique moins le volume endocaudique). Ceci est obtenu en l'ajustant au volume myocardique mesuré en télédiastole (i.e. sur le premier instant).

On dispose alors d'un **ellipsoïde 2D moyen** qui peut servir de grille d'échantillonnage surfacique et, **pour chaque instant** du cycle cardiaque, des **surfaces médio-ventriculaire gauche, endocaudique**

et **épicardique**. Entre ces surfaces, le long d'une normale, les profils d'activité sont directement accessibles et permettent de construire des représentations polaires ou 3D quantifiant la perfusion myocardique. Ces surfaces de synthèse, en dépit des nombreuses hypothèses qui sous-tendent leurs constructions et des causes d'erreur, en particulier du fait de la faible résolution en SPECT (de l'ordre de 15 mm sur des gamma-caméras standard), vont également nous donner accès à une analyse fonctionnelle du myocarde gauche.



Construction d'une image polaire de perfusion ainsi que des surfaces endocardique et épicaudique à partir de coupes petit axe (QPS)

② ANALYSE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE

A- Analyse des volumes ventriculaires et de la fraction d'éjection gauche

Nous disposons donc, à partir d'une acquisition de tomoscintigraphie myocardique, d'une estimation 3D des volumes endocardiques, donc des volumes ventriculaires à chaque instant. En calculant la variation entre les instants télé-diastolique et télé-systolique, il est immédiat d'en déduire une estimation de la fraction d'éjection systolique ventriculaire gauche de repos et à l'équilibre :

$$FEVG = \frac{V_{endo}^{TD} - V_{endo}^{TS}}{V_{endo}^{TD}}$$

Compte tenu de la résolution accessible en tomoscintigraphie et des nombreuses hypothèses et modélisations qui sous-tendent leurs calculs, ces volumes ventriculaires et cette fraction d'éjection **ne sont en aucune façon des mesures précises**. Elles ne reflètent pas fidèlement la fonction systolique du patient, pas plus que ses éventuelles variations. A ce titre, il n'est pas justifié, par exemple, d'utiliser ce type de mesure pour suivre une fraction d'éjection d'un patient sous chimiothérapie cardiotoxique (il faut réaliser ce suivi par ventriculographie planaire). Il suffit pour se convaincre de cette précision médiocre de considérer que, mesurées par QGS, une fraction d'éjection est "normale" si elle est supérieure à $42\pm 1\%$ chez un homme et à $50\pm 1\%$ chez une femme suivant les études (R. Sciagrà. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34). De même, les limites supérieures de la normale pour les volumes ventriculaires sont pour les volumes télé-systoliques de 27 mL/m² pour une femme, de 39 mL/m² pour un homme, et pour les volumes télé-diastoliques de 60 mL/m² pour une femme, de 75 mL/m² pour un homme (Sharir 2006).

En revanche, et c'est là l'essentiel, de très nombreux travaux de recherche réalisés avec une méthodologie rigoureuse ont montré que ces paramètres systoliques sont du plus grand intérêt quant à l'**évaluation pronostique** d'une cardiopathie ischémique. Quel que soit le score d'hypoperfusion réversible observé sur les données scintigraphiques, la probabilité d'évènements cardiaques sévères dans les 3 ans augmente de façon majeure lorsque la fraction d'éjection ou les volumes télé-systoliques sur les données de stress sont altérés.

Table 4. Adjusted risk ratios of cardiac events associated poststress with function variables

	CD	CD + MI	CD + MI + revascularization
Women			
EF (<51%)	4.0 (2.3–7.0) <i>P</i> < 0.001	2.7 (1.7–4.2) <i>P</i> < 0.001	2.0 (1.4–2.8) <i>P</i> < 0.001
ESVI (>27 mL/m ²)	3.6 (2.1–6.2) <i>P</i> < 0.001	2.3 (1.5–3.6) <i>P</i> < 0.001	1.7 (1.2–2.4) <i>P</i> < 0.001
EDVI (>60 mL/m ²)	2.1 (1.2–3.7) <i>P</i> = 0.013	1.6 (1.0–2.5) <i>P</i> = NS	1.1 (0.8–1.6) <i>P</i> = NS
Men			
EF (<43%)	3.5 (2.3–5.2) <i>P</i> < 0.001	2.1 (1.5–3.0) <i>P</i> < 0.001	1.3 (1.0–1.6) <i>P</i> = 0.026
ESVI (>39 mL/m ²)	4.1 (2.8–6.1) <i>P</i> < 0.001	2.4 (1.7–3.2) <i>P</i> < 0.001	1.5 (1.2–1.9) <i>P</i> < 0.001
EDVI (>75 mL/m ²)	3.7 (2.6–5.5) <i>P</i> < 0.001	2.1 (1.5–2.9) <i>P</i> < 0.001	1.3 (1.1–1.6) <i>P</i> = 0.012

CD, Cardiac death; NS, not significant. MI, myocardial infarction

Extrait de "Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcome" T. Sharir et al. *J Nucl Cardiol* 2006;13:495-506.

B- Analyse de la cinétique pariétale et de l'épaississement systolique

Au-delà de l'intérêt pronostique de l'évaluation fonctionnelle systolique, l'analyse quantitative des données de tomoscintigraphie myocardique permet aussi d'évaluer localement la cinétique et l'épaississement pariétal.

La cinétique pariétale est simplement mesurée en évaluant en mm le déplacement des surfaces endocardiques entre les instants télé-diastolique et télé-systolique. Une fois ces surfaces définies, cette

mesure est donc simple à réaliser mais sa précision souffre des mêmes limitations que celle des volumes ventriculaires ou de la fraction d'éjection (résolution limitée et hypothèses de modélisation).

L'épaississement systolique, témoin de la viabilité d'une portion du myocarde, est en revanche observable de façon directe (sans modélisation mathématique) sur les données reconstruites. Il suffit en effet d'exploiter à cette fin l'effet de volume partiel décrit dans le cours sur le traitement des images scintigraphiques. Rappelons que cet effet entraîne que les structures de dimension inférieures à 2 fois la largeur à mi-hauteur de la réponse d'un appareil d'imagerie présentent un signal (nombre de coups par pixel) sous-estimé, en gros en proportion de leurs dimensions. Cet effet intervient en tomoscintigraphie pour les objets de taille inférieure à environ 3 cm, ce qui est le cas de l'épaisseur myocardique normale en télé-diastole. Un épaississement normal de la paroi myocardique tel qu'il peut être observé en échocardiographie conduira donc à mesurer une activité supérieure dans les images en télé-systole par rapport à celle mesurée en télé-diastole. Insistons sur le fait qu'il s'agit bien ici d'un artefact, mais que pour une fois, celui-ci est utile au diagnostic médical (les traceurs myocardiques technétiés sont fixés dans le myocarde et leur concentration n'y varie pas avec le cycle cardiaque !). En chaque voxel i de la surface médio-ventriculaire gauche, le calcul de l'épaississement systolique est donc réalisé en mesurant l'augmentation du nombre de coups détectés entre un instant donné $C(t,i)$ et l'instant télé-diastolique $C(1,i)$, normalisé par le comptage maximal en télé-diastole sur l'ensemble de la surface médio-ventriculaire gauche, $\text{Max}_j C(1,j)$. Une dernière normalisation déjà évoquée, $\gamma(t)$, permet d'homogénéiser les volumes myocardiques entre les différents instants :

$$\text{Epaississement}(t,i) = \gamma(t) \left(1 + \frac{C(t,i) - C(1,i)}{\text{Max}_j C(1,j)} \right)$$

La généralisation des acquisitions myocardiques synchronisées à l'électrocardiogramme et de l'analyse de ces mesures d'épaississement systolique ont considérablement amélioré la spécificité des examens isotopiques myocardiques. Par exemple, la constatation d'une hypoactivité d'effort et de repos associé à un épaississement systolique normal ($> 30\%$) permet d'affirmer la présence d'un artefact d'atténuation sans caractère pathologique et évite une interprétation faussement positive. De plus, l'analyse de l'épaississement systolique à l'effort permet de stratifier la gravité d'une ischémie. Ces points seront étudiés en détail lors du cours de cardiologie isotopique en 2^o année de Saclay.

④ IMAGERIE PARAMETRIQUE STATISTIQUE (CEREBRALE)

La diversification des modalités d'imagerie (radiologie, IRM et ses diverses séquences, échographie, imagerie isotopique au moyen de traceurs variés...) a rendu nécessaire le développement de techniques statistiques permettant de comparer les informations morphologiques ou fonctionnelles issues de ces différentes sources d'images. L'idée est ici d'effectuer des tests statistiques à l'échelle du voxel pour identifier des changements de signal lors d'une stimulation physiologique (sensori-motrice ou cognitive en imagerie cérébrale par exemple), entre un patient et une base de donnée ou entre groupes de patients (traités différemment par exemple). Ce besoin a conduit au développement de différents logiciels parmi lesquels le plus universellement utilisé est le logiciel SPM (pour *Statistical Parametric Mapping*). Compte tenu de l'importance que cette méthodologie a pris en particulier en imagerie fonctionnelle cérébrale, nous allons dans ce qui suit présenter une brève initiation au logiciel SPM. Le lecteur désirant approfondir la connaissance de cette méthodologie complexe est invité à se référer à la documentation

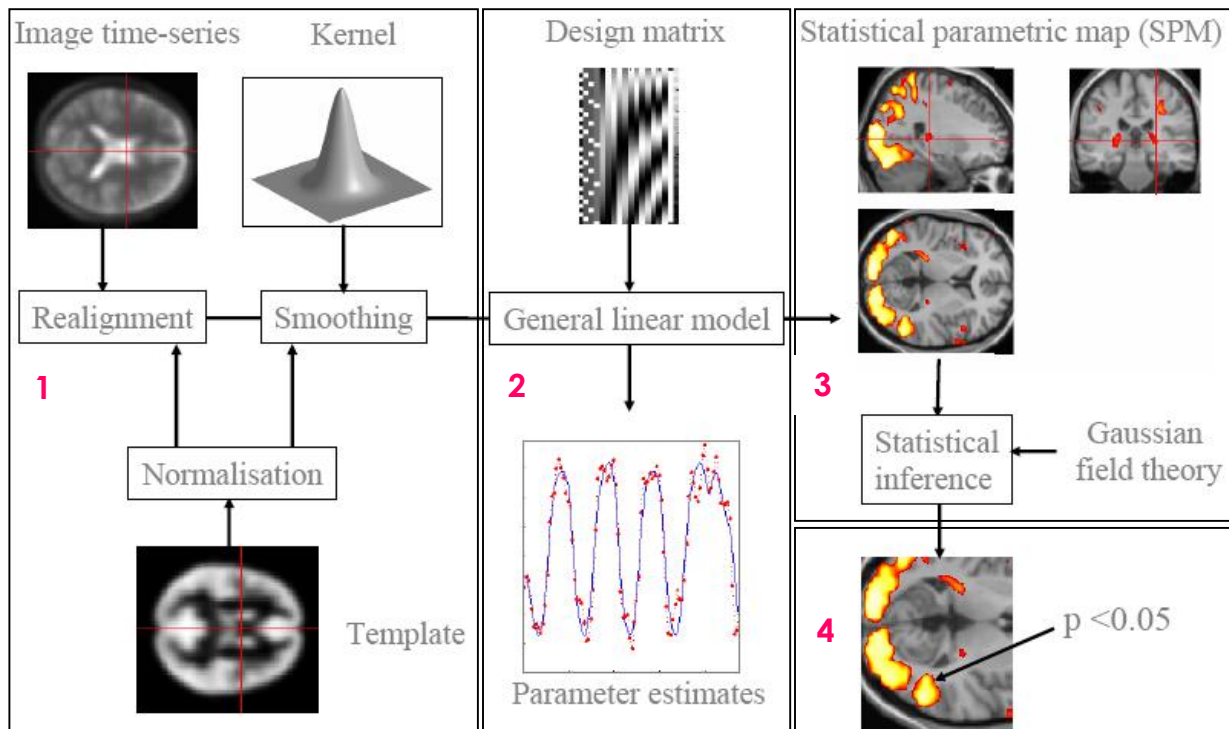
assez complète disponible à ce sujet sur le site <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>. Nous lui conseillons d'aborder ce vaste sujet par le document d'introduction disponible à l'adresse <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/intro/>.

L'objet de SPM est de produire une image paramétrique 3D représentant les niveaux de significativité (paramètres p) de tests statistiques classiques réalisés à l'échelle du voxel sur une série d'acquisitions, pour le test d'un modèle statistique donné.

De façon très générale et dans la plupart des cas, ceci nécessite de passer par quatre étapes:

- 1- **Réalignement, recalage et normalisation** des données sur une référence anatomique fixe,
- 2- Création d'**images paramétriques** (à partir des données acquises) représentant un modèle hypothétique du signal acquis sous la forme de la combinaison linéaire de processus causaux élémentaires. Cette étape porte le nom de création d'un **modèle linéaire général**,
- 3- A l'échelle du voxel, **tests de significativité** de la participation de ces différents processus élémentaires au phénomène d'activation global observé,
- 4- Création d'une **image paramétrique 3D reflétant les degrés de significativité** observés pour chaque voxel.

Ces différentes étapes sont illustrées dans le schéma suivant. Nous allons les détailler une par une.



① RE-ALIGNEMENT SPATIAL ET NORMALISATION

L'analyse comparative de valeurs de voxels entre acquisitions de modalités différentes implique que dans chacune de celles-ci, un même voxel fasse référence à la même partie de l'organe étudié. Ceci nécessite de mettre en place diverses procédures de recalage d'images destinées à garantir un référentiel commun. A cette fin, on opère successivement :

- **Un réalignement** des données destiné à corriger d'éventuels mouvements du patient lors des acquisitions (en particulier en IRM fonctionnelle). Cette étape de réalignement se fait généralement sur une des premières images acquises, au moyen d'une transformation rigide (cf. cours sur le recalage).
- **Une standardisation anatomique** des données, en recalant celle-ci sur un atlas anatomique parfaitement défini comme l'espace de Talairach en imagerie cérébrale. Ce recalage implique généralement une transformation affine destinée à mettre les données en concordances avec l'atlas de référence suivie d'un recalage non linéaire sur les composantes basses fréquences (i.e. à basse résolution) du signal.

Le jeu optimal de paramètres de la transformation est obtenu en minimisant une fonctionnelle (par exemple par une recherche de moindres carrés). La fonctionnelle à minimiser est généralement définie comme la somme d'une fonctionnelle qui vise à rechercher la transformation la plus compatible avec les données et d'une fonctionnelle incorporant des connaissances a priori sur la probabilité de la transformation envisagée. Dans certains cas, les données de référence peuvent aussi être décomposées en une combinaison linéaire de modèles représentant différentes structures ou les signaux correspondants à différentes modalités. Cette approche est particulièrement utile en cas de recalage inter-modalités.

- **Un lissage gaussien** adapté à la dimension des anomalies recherchées, démasquant les analogies entre sujets et cohérent avec les tests statistiques à venir termine l'étape de normalisation.

On dispose alors d'une série de données donc chaque voxel correspond au mieux à une structure anatomique de référence.

② MODELE LINEAIRE GENERAL

L'objet de cette étape est de modéliser les différentes causes pouvant être explicatives des données d'imagerie observées puis de les combiner de façon linéaire de manière à tester des hypothèses sur ces causes. Nous allons illustrer ceci sur un exemple en IRM fonctionnelle.

Imaginons que nous disposions d'une série temporelle d'IRM acquises au cours de la réalisation de trois tâches cognitives réalisées successivement et répétées. Chacune de ces tâches est susceptible de provoquer l'activation de certains voxels corticaux. La question posée est de déterminer quels sont les voxels activés spécifiquement par la première de ces tâches. L'activation d'un voxel par la tâche n^oi uniquement produirait un signal $S_i(t)$ nul en dehors des intervalles de temps où la tâche i est exécutée. La procédure consiste dans un premier temps à décomposer le signal $S(t)$ correspondant aux valeurs temporelles d'un voxel V donné en une combinaison linéaire des signaux élémentaires : $S^V(t) = \beta_1^V S_1(t) + \beta_2^V S_2(t) + \beta_3^V S_3(t)$. Chaque coefficient β_i correspond à l'importance relative du signal S_i , donc de la tâche i, dans l'activation du voxel V considéré. Une fois les coefficients β déterminés, nous disposons de trois **volumes paramétriques** correspondant à la valeur prise en chaque voxel par les trois paramètres bêta.

③ INFERENCE STATISTIQUES

L'analyse statistique réalisée par SPM va porter sur les trois images paramétriques correspondant aux valeurs prises par les paramètres bêta en chaque voxel. Le premier test, dit de **validité du modèle** linéaire général, consiste à vérifier que tous les paramètres bêta ne sont pas statistiquement non différents de zéro. Ceci se fait facilement au moyen d'une analyse de variance. Il est possible ensuite de tester deux à deux les différences entre paramètres bêta au moyen d'un test de Student de manière à identifier, pour chaque voxel, si une tache précise est impliquée dans l'activation de ce voxel. La difficulté de ces types de tests statistiques portant sur un grand nombre de voxels provient du **nombre de faux positifs** qui seront retenus. Ainsi, un critère imposant une significativité à $p = 0.01$ produira 1% de faux positifs, donc plus de 1,3 millions de voxels retenus à tort sur un volume échantillonné sur 512^3 . Il est possible de prendre en compte cette difficulté en définissant a priori la probabilité souhaitée de produire au moins un faux positif dans la population de voxels (**family wise error rate**) ou le rapport entre le nombre de voxels retenus à tort sur le nombre total de voxels retenus (**false discovery rate**). La première option est plus spécifique, la seconde plus sensible et le choix entre ces deux options dépend donc du problème médical soulevé.

⑤ IMAGERIE PARAMÉTRIQUE RENALE

Comme toutes les techniques scintigraphiques mettant en jeu une acquisition dynamique d'images dans le temps, l'imagerie rénale se prête bien à la construction d'images paramétriques à visées diagnostiques. En traçant des régions d'intérêt sur le ventricule gauche, l'aorte, les reins et dans le tissu péri-rénal, il est facile de construire des courbes temps-activité sur chacune de ces structures. Nous ne détaillerons pas ici l'intérêt clinique des divers paramètres qui peuvent être ainsi utilisés et dont l'étude fera l'objet d'un enseignement clinique spécialisé en seconde année de Saclay. Notons seulement à ce stade :

- que l'analyse de la rapidité de l'invasion de l'embolie vasculaire dans le rein, par rapport à sa rapidité d'apparition au niveau aortique permet de quantifier la perfusion rénale,
- que l'analyse de l'activité rénale dans les premières minutes de l'examen permet de calculer une fonction (de filtration glomérulaire ou de captation tubulaire) relative des deux reins,
- que la production d'une image paramétrique indexée par le temps où survient l'activité maximale au sein de chaque pixel permet d'analyser facilement d'éventuels ralentissements de l'excrétion urinaire,
- que la déconvolution du signal rénal par le signal aortique permet de reconstruire le néphrogramme isotopique qui serait observé si l'injection du radiotracer avait eu lieu directement dans l'artère rénale.

La durée de cette réponse impulsionnelle $h(t)$ du rein permet d'accéder à une estimation du **temps de transit intra-rénal** du radio-traceur, un paramètre utile, en particulier dans le suivi des greffes rénales. Cette déconvolution peut être calculée numériquement, mais ce calcul est délicat du fait de la précision de la mesure de l'activité vasculaire initiale ou, ce qui est équivalent, des passages par zéro de la transformée de Fourier de l'activité vasculaire. La méthode de **Rutland-Patlak**, décrite dans le cours de modélisation, est une alternative commode pour accéder à ce paramètre sans avoir directement à calculer une déconvolution. On peut en effet montrer qu'à tout instant t , le rapport de l'activité rénale sur l'activité vasculaire s'identifie à la somme de l'instant 0 à l'instant t de la réponse impulsionnelle :

$$r(t)/v(t) = \int_0^t h(u).du .$$

Dès lors, la réponse impulsionnelle $h(t)$ est facilement accessible par simple

dérivation de la fonction $r(t)/v(t)$ qui est directement accessible à partir des mesures scintigraphiques.

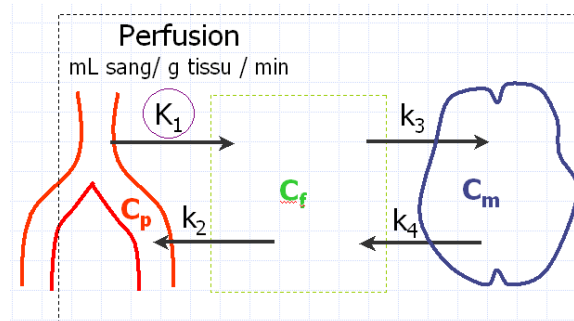
⑥ IMAGERIE PARAMÉTRIQUE EN TEP AU ^{18}F FDG

Le développement récent en routine clinique des caméras SPECT (CZT en particulier) ou PET permettant une acquisition de données scintigraphiques en mode LIST ouvre la voie à une exploitation

plus quantitative des examens de médecine nucléaire. En enregistrant non seulement la position d'un photon γ détecté, mais aussi l'instant de cette détection, le mode LIST permet de reconstituer a posteriori des acquisitions d'images échantillonnées dans le temps avec une fréquence choisie, au lieu de disposer d'une unique acquisition cumulant indifféremment tous les photons détectés dans le temps d'acquisition. En exploitant des régions d'intérêt adéquates, il est donc possible de suivre dans le temps l'évolution de l'activité d'un radiotracer comme le ^{18}F FDG détectée dans le compartiment vasculaire $C_a(t)$ et dans un organe d'intérêt $C_{\text{PET}}(t)$. A partir de ces évolutions temporelles, des modèles pharmacocinétiques permettent d'extraire des mesures de comptages des paramètres de plus grand intérêt clinique tels qu'une perfusion (en mL de sang perfusant un gramme d'un tissu donné par minute) ou qu'un taux de métabolisation du glucose (en micromoles de glucose métabolisés dans un gramme d'un tissu donné par minute).

Le modèle pharmacocinétique du glucose est fondé sur l'hypothèse que le glucose (le ^{18}F FDG, après correction par une constante adéquate, cf. infra) est extrait du compartiment vasculaire (noté a) vers le compartiment intra-cellulaire (noté f) avec une constante de vitesse K_1 (qui représente la perfusion et s'exprime en $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Ce coefficient K_1 est le produit de la constante de vitesse (k_1 en min^{-1}) du compartiment vasculaire vers le compartiment intra-cellulaire par la fraction f_a (du volume) capillaire dans le (volume étudié du) tissu. Le glucose peut ensuite être phosphorylé au sein d'une cellule (noté m) avec une constante de vitesse k_3 (min^{-1}). Une partie du glucose entré dans la cellule peut en ressortir avant d'y avoir été phosphorylé (constante de vitesse k_4 en min^{-1} , relativement faible au niveau myocardique). Enfin, une partie du glucose libre perfusé dans le compartiment intracellulaire peut retourner vers le compartiment vasculaire sans être phosphorylé dans une cellule (constante de vitesse k_2 en min^{-1}).

Rappelons ici que ces constantes de vitesses k sont définies comme la probabilité $-dC/C$ d'entrée ou de sortie d'une molécule (de glucose) d'un compartiment par unité de temps dt : $k = -(dC/C)/dt$.



Dans ces conditions, le modèle pharmacocinétique utilisé pour le ^{18}F FDG s'exprime suivant :

$$\frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t)$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = K_3 C_f(t) - k_4 C_m(t)$$

Les activités vasculaires $C_p(t)$ peuvent être mesurées au sein d'une région d'intérêt appropriée. L'activité mesurée par ailleurs en TEP, $C_{\text{PET}}(t)$, dans une région d'intérêt localisée au sein du tissu à étudier est la somme des activités liées au glucose libre intracellulaire $C_f(t)$, au glucose phosphorylé dans les cellules ayant métabolisé le traceur, $C_m(t)$ et de la fraction f_a de l'activité vasculaire (due aux capillaires). Les deux équations couplées qui décrivent le modèle du ^{18}F FDG se ramènent à une équation différentielle du second ordre à coefficients constants pour laquelle il existe une méthode systématique simple permettant d'exprimer les fonctions $C_f(t)$ et $C_m(t)$ en fonction du temps et des constantes de vitesse. Il est alors possible d'exprimer $C_{\text{PET}}(t) = C_f(t) + C_m(t) + f_a \cdot C_p(t)$ en fonction de ces mêmes paramètres.

Tous calculs faits, on trouve une expression relativement compliquée, mais facile à manipuler en la programmant sur un système informatique :

$$C_{PET}(t) = f_a C_p(t) + \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \int_0^t [(k_3 + k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4)e^{-\alpha_2 t}] C_p(t-u) du$$

$$\text{où } \alpha_1^2 = \frac{k_2 + k_3 + k_4 \pm \sqrt{\Delta}}{2} \quad \text{et} \quad \Delta = (k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4$$

S'il n'est pas indispensable au médecin nucléaire de savoir résoudre ces équations, il lui faut en revanche bien comprendre que dans celles-ci, $C_{PET}(t)$ et $C_p(t)$ sont connus, et que l'objectif est d'en déduire les valeurs des constantes K_1 , k_2 et k_3 propres au patient de manière à estimer la perfusion et le taux de métabolisation du glucose. De façon analogue à ce qui a été décrit à propos des algorithmes de recalage d'images, ceci peut être réalisé au moyen d'un programme d'optimisation qui, à partir d'un jeu de constantes $\{K_1, k_2, k_3, k_4\}$ initial évalue l'écart entre une concentration $C_{PET}(t)$ calculée avec ces constantes et celle effectivement mesurée dans les acquisitions, puis ajuste le jeu de constantes pour diminuer cet écart. En quelques itérations, l'algorithme converge vers des constantes cohérentes avec le signal $C_{PET}(t)$ acquis. Il est alors immédiat de calculer la perfusion et le taux de métabolisation du glucose MRG suivant :

$$\text{Perf (mL/g/min)} = K_1$$

$$\text{MRG}(\mu\text{mol}/100\text{g/min}) = \frac{\text{Gly}(\mu\text{mol}/100\text{mL})}{LC} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3}$$

Dans cette dernière équation, le terme Gly représente la glycémie du patient et LC (lumped constant) est une constante sans unité variant de 0.4 à 1.3 dans la plupart des publications. Cette constante est définie comme le rapport entre la fraction d'extraction artériovoineuse du ^{18}F FDG et celle du glucose. Elle permet d'appliquer à du glucose naturel les conclusions d'un modèle pharmacologique fondé sur des mesures d'activité liées à du ^{18}F FDG.

Notons pour finir que dans certaines situations (cas de la perfusion myocardique par exemple), il est possible de simplifier le modèle du glucose en supposant nulles les constantes k_4 et k_5 et sensiblement constante l'activité vasculaire.

Dans ce modèle simplifié apparaît un lien affine entre le rapport $R(t) = C_{PET}(t)/C_p(t)$ et une grandeur

assimilable à un temps $t = \frac{\int_0^t C_p(u) du}{C_p(t)}$:

$$R(t) = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} t + \frac{K_1 k_2}{(k_2 + k_3)^2}$$

La mesure de la pente de cette relation affine permet donc d'estimer immédiatement le taux de métabolisation du glucose, sans être obligé de passer par un algorithme d'optimisation ni d'estimer toutes les constantes de vitesse individuellement. Cette méthode est connue sous le nom de "méthode graphique de Patlak".

⑦ IMAGERIE PARAMETRIQUE OSSEUSE (OSTEODENSITOMETRIE)

Les rayons X produits à des fins d'imagerie médicale sont essentiellement obtenus par rayonnement de freinage d'un faisceau d'électrons au sein de l'anode du tube X. Le spectre de freinage qui en résulte est donc un spectre continu et correspond à des photons X dont l'énergie varie de 0 à l'énergie d'accélération des électrons. D'autre part, l'atténuation photo-électrique d'un tissu biologique varie linéairement avec la masse volumique de ce tissu, mais aussi comme l'inverse du cube de l'énergie des photons X incidents (loi de Bragg et Pierce). Un faisceau polychromatique de rayons X tels que ceux produits par un tube X sera donc atténué différemment en fonction de l'énergie de ces photons et ne peut donc pas être directement utilisé pour quantifier une densité osseuse. Pour ce faire, il faut disposer de rayonnements X grossièrement monochromatiques. Ceci est possible car au spectre continu d'un tube X se superposent quelques raies de fluorescence correspondant à la désexcitation d'atomes de l'anode du tube X ayant subi une ionisation du fait des rayons X de freinage produits. Un filtrage adéquat d'un rayonnement issu d'un tube X peut donc absorber tous les photons X émis, sauf ceux correspondants à ces pics de fluorescence. Il est ainsi possible de modifier un tube X pour que celui-ci ne délivre successivement que deux rayonnements presque monochromatiques à des énergies basses ($E_1=70$ keV par exemple) et haute ($E_2=100$ keV par exemple). Les appareils dotés de ces systèmes de filtrage sont appelés ostéodensitomètres.

❶ QUANTIFICATION DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE

Considérons un faisceau de rayons X monochromatiques d'intensité I_0^{100} , d'énergie 100 keV traversant une épaisseur de x_{TM} cm de tissu mou et de x_{OS} cm de tissu osseux. Le faisceau émergeant a une intensité $I^{100} = I_0^{100} \exp[-\mu_{TM}^{100} x_{TM} - \mu_{OS}^{100} x_{OS}]$. En définissant la densité comme une masse surfacique

$d = \rho \cdot x$ où ρ est la masse volumique du tissu, on obtient $I^{100} = I_0^{100} \exp\left[-\frac{\mu_{TM}^{100}}{\rho_{TM}} d_{TM} - \frac{\mu_{OS}^{100}}{\rho_{OS}} d_{OS}\right]$,

$$\text{soit } P^{100} = -\ln \frac{I^{100}}{I_0^{100}} = \frac{\mu_{TM}^{100}}{\rho_{TM}} \cdot d_{TM} + \frac{\mu_{OS}^{100}}{\rho_{OS}} \cdot d_{OS}$$

Les coefficients massiques d'atténuation par effet photoélectrique de l'os et des tissus mous à 100 keV sont connus et l'atténuation globale à 100 keV, P^{100} est elle mesurée par l'appareil d'ostéodensitométrie.

La relation précédente est donc une équation linéaire à deux inconnues, les densités de tissu mou et d'os. L'acquisition au même point d'une seconde équation à 70 keV permet de disposer d'une seconde équation du même type et donc de résoudre, pour le pixel projection considéré, un système linéaire de deux équations à deux inconnues donnant accès à la densité minérale osseuse d_{OS} en g/cm², donc également à la masse osseuse traversée.

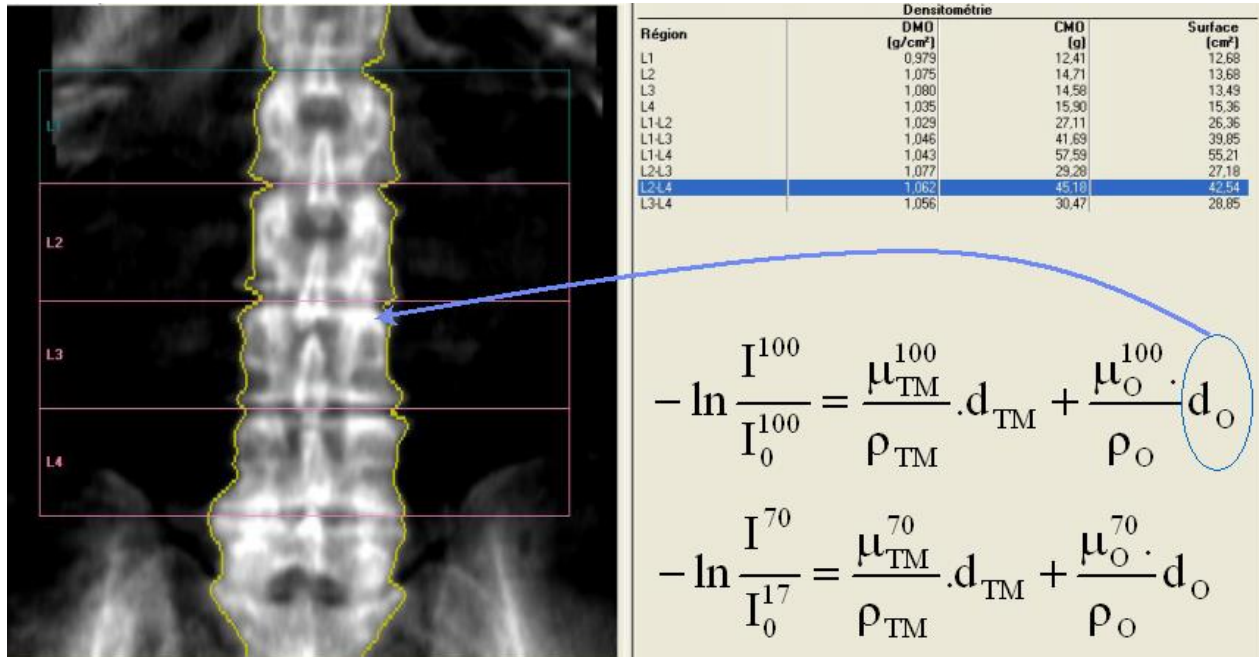


Image paramétrique de densité minérale osseuse reconstruite pour chaque pixel par résolution d'un système de deux équations à deux inconnues.

② QUANTIFICATION DES MASSES GRASSE ET MAIGRE

La généralisation de la technique précédente à l'analyse non plus de deux phases seulement, mais de trois en différenciant au sein des tissus mous le tissu maigre et le tissu gras pourrait sembler naturelle mais elle n'est malheureusement pas possible car elle aboutit à un système linéaire très mal conditionné (quasiment indéterminé).

Une autre astuce est donc utilisée pour évaluer les densités et les masses corporelles grasse et maigre. La loi de Bragg et Pierce nous apprend que le coefficient linéique d'atténuation par effet photoélectrique varie comme l'inverse de la puissance 3^o de l'énergie des photons atténués (cf. cours sur les interactions photon-matière). Ceci entraîne que le rapport $R = \mu_{TM}^{70} / \mu_{TM}^{100}$ dépend linéairement du % de masse grasse présente au sein d'un tissu mou. Or ce rapport R est facilement mesurable dans des projections (dites de "ligne de base") où les structures osseuses n'interviennent pas puisque alors,

les équations précédentes montrent que $R = \ln \left[\frac{I^{70}}{I_0^{70}} \right] / \ln \left[\frac{I^{100}}{I_0^{100}} \right]$. La mesure de ce rapport permet

donc, à partir de la détermination de la densité surfacique de tissu mou d_{TM} , d'en déduire celle des tissus maigre et gras.

⑦ BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

Comparaisons de taux de comptage

Emission computed tomography with single photon and positron annihilation photon emitters.
T Budinger et al. *J Comp Assist Tomog* 1977;1:131-145

Quantitative potentials of dynamic emission computed tomography.
T Budinger et al. *J Nucl Med* 1978; 19:309-315

Fully 3D PET Image Reconstruction Using A Fourier Preconditioned Conjugate-Gradient Algorithm. J.A. Fessler, E. P. Ficaro. 1996 *IEEE NUC. SCI. SYMP. AND MED. IM.*
(www.eecs.umich.edu/~fessler)

Choquet integrals as projection operators for quantified tomographic reconstruction.
A. Rico et al. *Fuzzy Sets and Systems* 2009; 160(2):198-211 (article technique).

Sur l'imagerie fonctionnelle et paramétrique cavitaire

Filters and Fourier analysis of gated blood pool studies: a search for the optimal combination.
H. Valette H et al. *Phys Med Biol.* 1990; 35(1):1-9.

Evaluation of radionuclide angiography in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. D. Le Guludec et al. *J Am Coll Cardiol.* 1995. 15;26(6):1476-83.

Automatic generation of noise-free time-activity curve with gated blood-pool emission tomography using deformation of a reference curve.

C Caderas de Kerleau et al. *IEEE Trans Med Imaging* 2004 ; 23(4) : 485-91.

Diagnosis of Diffuse and Localized Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia using Gated Blood-Pool SPECT. D Mariano-Goulart et al. *J Nucl Med* 2007; 48(9):1416-1423

Logiciel gratuit de traitement des tomoventriculographies isotopiques :
<http://scinti.etud.univ-montp1.fr/recherche/logiciels-a-telecharger/>

Sur la quantification de la perfusion myocardique

Myoquant

Quantitative evaluation of myocardial single-photon emission tomographic imaging: application to the measurement of perfusion defect size and severity. T. Benoit et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1996; 23:1603-1612

Perfit

The principal axes transformation. A method for image registration. NM Alpert et al. *J Nucl Med* 1990;31:1717-1722.

Automated alignment and sizing of myocardial stress and rest scans to three-dimensional normal templates using image registration algorithm. PJ Slomka et al. *J Nucl Med* 1995;36:1115-1122.

Cequal

Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPËCT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. KF Van Train et al. *J Nucl Med* 1993;34:1494-1502.

Clinical validation of automatic quantitative defect size in rest technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion SPECT. X Kang et al. *J Nucl Med* 1997;38:1441-1446.

Comparaison entre myoquant, perfit et Cequal

Automatic quantification of defect suze using normal templates: a comparative clinical study of three commercially available algorithms. J. De Sutter et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2000; 27:1827-1834.

Sur l'évaluation fonctionnelle en scintigraphie myocardique

Aspects méthodologiques

Effects of Myocardial Wall Thickness on SPECT Quantification.
J.R. Galt et al. *IEEE Trans Med Imaging* 1990; 9(2): 144-150

Automatic detection of the left ventricular myocardium long axis and center in thallium-201 single photon emission computed tomography. J.C. Cauvin et al. *Eur J Nucl Med* 1992;19:1032-1037

EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. B. Hesse et al. *Eur J Nucl Med* 2005;32(7):855-897

QPS et QGS

Automatic Reorientation of Three-Dimensional Transaxial Myocardial Perfusion SPECT Images
G. Germano et al. *J Nucl Med* 1995;36:1107-1114.

Automatic Reorientation of Three-Dimensional Transaxial Myocardial Perfusion SPECT Images
G. Germano et al. *J Nucl Med* 1995; 36:2138-2147.

Automatic Quantitation of Regional Myocardial Wall Motion and Thickening From Gated Technetium-99m Sestamibi Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography
G. Germano et al. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1360 –7

A New Algorithm for the Quantitation of Myocardial Perfusion SPECT. I: Technical Principles and Reproducibility. G. Germano et al. *J NuclMed* 2000;41:712-719.

Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: The Cedars-Sinai approach.
G. Germano et al. *J Nucl Cardiol* 2007;14:433-54.

Les méthodes alternatives

The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach.
E. V. Garcia et al. *J Nucl Cardiol* 2007;14:420-32.

Corridor4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology.
E. P. Ficaro et al. *J Nucl Cardiol* 2007;14:455-65

The role of quantitation in clinical nuclear cardiology: The University of Virginia approach.
D. D. Watson et al. *J Nucl Cardiol* 2007;14:466-82

Quantification of nuclear cardiac images: The Yale approach.
Yi-Hwa Liu. *J Nucl Cardiol* 2007;14:483-91.

Aspects cliniques

The expanding role of left ventricular functional assessment using gated myocardial perfusion SPECT: the supporting actor is stealing the scene.
R. Sciagrà. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1107-1122.

Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcome. T. Sharir et al. *J Nucl Cardiol* 2006;13:495-506.

Sur SPM : <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> et les liens de ce site de référence.

Sur l'imagerie paramétrique rénale :

Database deconvolution. M. Rutland. *Nuclear Medicine Communications* 2003;24:101-106.

Discrete deconvolution. ME Valentinuzzi et al. *Med Biol Eng* 1975;13:123-5

Sur le modèle pharmacocinétique du ¹⁸FDG

Tracer kinetic modelling in PET. M. Bentourkia & H. Zaidi. *PET Clin* 2. 2007:267-277.

Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. CS Patlak & RG Blasberg. *J Cereb Blood Flow Metabol.* 1985;5(4):584-590.

Kinetic parameter estimation using a closed-form expression via integration by parts. GL Zeng, A. Hernandez, DJ Kadrmas & GT Gullberg. *Phys Med Biol.* 2012;57:5809-5821.

Logiciel gratuit disponible:

http://www.turkupetcentre.fi/index.php?option=com_content&view=article&id=230&Itemid=104&lang=en