



**HAL**  
open science

# Imagerie fonctionnelle peropératoire naviguée pour l'optimisation de la chirurgie des tumeurs cérébrales

Frédéric Monge

► **To cite this version:**

Frédéric Monge. Imagerie fonctionnelle peropératoire naviguée pour l'optimisation de la chirurgie des tumeurs cérébrales. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2016. Français. NNT : 2016REN1B013 . tel-01485170

**HAL Id: tel-01485170**

**<https://theses.hal.science/tel-01485170v1>**

Submitted on 8 Mar 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

pour le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*Mention : Génie Biologique et Médical*

**Ecole doctorale VAS**

présentée par

**Frédéric Monge**

Préparée à l'unité de recherche LTSI INSERM UMR 1099  
Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image  
Science de la vie et de l'environnement

---

**Imagerie  
fonctionnelle  
peropératoire  
naviguée pour  
l'optimisation de la  
chirurgie des  
tumeurs cérébrales**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 2 Décembre 2016**

devant le jury composé de :

**Maximilien VERMANDEL**

MCU-PH, Université de Lille / *rapporteur*

**Dimitris VISVIKIS**

DR INSERM, Université de Brest / *rapporteur*

**Christine CAVARRO-MENARD**

MCU, Université d'Angers / *examineur*

**Florence LEJEUNE**

PU-PH, Université de Rennes 1 / *examineur*

**Laurent RIFFAUD**

PU-PH, Université de Rennes 1 / *examineur*

**Pierre JANNIN**

DR INSERM, Université de Rennes 1 / *directeur de  
thèse*



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Florence Lejeune pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je remercie Messieurs Maximilien Vermandel et Dimitris Visvikis pour avoir accepté de rapporter le travail de cette thèse et d'avoir contribué à l'amélioration de ce manuscrit grâce à leurs remarques constructives. Je remercie également Madame Christine Cavarro-Menard et Monsieur Laurent Riffaud d'avoir accepté d'examiner cette thèse.

Je remercie particulièrement mon directeur de thèse, Monsieur Pierre Jannin pour son aide précieuse, ses conseils avisés et son soutien tout au long de ce projet. Je le remercie de m'avoir accordé sa confiance pour mener à bien cette thèse qui s'est avérée complexe, mais passionnante. Je remercie également Monsieur Xavier Morandi et l'ensemble du service de neurochirurgie du CHU de Rennes pour leur sympathie et leur expertise. Mes différentes venues dans le bloc opératoire m'ont beaucoup apporté.

Je remercie Campus France et l'Université de Rennes 1 qui m'ont permis d'effectuer plusieurs séjours à l'étranger, ayant abouti à des collaborations et des discussions pertinentes dans le cadre de cette thèse. Aussi, je tiens également à remercier la Ligue Contre le Cancer pour son financement ayant permis l'achat de matériel.

Je remercie l'ensemble de l'équipe MediCIS pour sa bonne humeur, ses conseils scientifiques et nos différents échanges plus ou moins professionnels, partagés autour d'un bon (gros) café, d'une partie de Tarot et de délires autour du Joueur du Grenier, Kaamelott et Golden Moustache. Je remercie mes collègues et amis Noémie, Yulong, Olga, Fabien et David qui m'ont soutenu durant cette thèse. Je tiens également à saluer la nouvelle équipe avec qui j'ai crée, durant les derniers mois d'écriture et de préparation de soutenance, de forts liens. Bisous à Javier, Marie-Stéphanie, Guillaume et Chantal.

Une pensée particulière pour ma famille et mes proches, pour leurs encouragements et leur soutien. Je tiens à saluer et à remercier profondément mon grand-père, André, qui m'a transmis sa passion de la science, avec qui j'aurais souhaité partagé cette étape de ma vie.

Enfin, je tiens à remercier Agneta, celle qui partage ma vie depuis le tout début de cette thèse. Je la remercie d'avoir supporté un éternel étudiant semi-nihiliste durant la période douloureuse de la réaction. Son caractère et sa détermination m'ont aidé tout au long de ces années de thèse à surmonter les nombreux obstacles de ce projet. Du fond du coeur, merci.

"Mundi placet et spiritus minima", ça n'a aucun sens mais on pourrait très bien imaginer une traduction du type : "Le roseau plie, mais ne cède... qu'en cas de pépin" ce qui ne veut rien dire non plus. Le Roi Loth (François Rollin), Kaamelott, Livre VI, Lacrimosa, écrit par Alexandre Astier.

"La persévérance, c'est une qualité! Même quand on est con." Frédéric Molas (JDG), Jurassic Park.

I want to thank Google, Wikipedia, and whoever the hell invented copy and paste. Thank you.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
1.1	Neurochirurgie et cancer . . . . .	1
1.2	Objectifs du projet de thèse . . . . .	1
1.3	Organisation du manuscrit . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Contexte médical et technique</b>	<b>7</b>
2.1	Les gliomes . . . . .	7
2.1.1	Epidémiologie . . . . .	7
2.1.2	Neuropathologie . . . . .	8
2.1.3	Sémiologie . . . . .	9
2.1.4	Modalités de diagnostic . . . . .	9
2.1.5	Classification et traitements associés . . . . .	12
2.2	L'influence de la chirurgie sur le pronostic . . . . .	14
2.2.1	L'étendue de l'exérèse (EDE) . . . . .	14
2.2.2	Quantification de l'EDE . . . . .	15
2.2.3	Impact de l'EDE dans les gliomes de bas grade . . . . .	17
2.3	Imageries peropératoires d'aide à l'exérèse . . . . .	18
2.3.1	Imagerie par fluorescence . . . . .	18
2.3.2	IRM peropératoire . . . . .	21
2.3.3	Echographie . . . . .	25
2.3.4	Discussion . . . . .	29
<b>3</b>	<b>Imagerie fonctionnelle peropératoire par sonde nucléaire naviguée</b>	<b>31</b>
3.1	La médecine nucléaire . . . . .	31
3.1.1	Définition . . . . .	31
3.1.2	Radiotraceurs . . . . .	32
3.1.3	Neuro-oncologie . . . . .	35
3.1.4	Imagerie TEP . . . . .	40
3.2	L'imagerie surfacique de positons . . . . .	46
3.2.1	Introduction . . . . .	46
3.2.2	Sonde nucléaire type bêta . . . . .	46
3.2.3	De la mesure des positons à l'imagerie . . . . .	47
3.2.4	Principe de fonctionnement . . . . .	53
3.2.5	Reconstruction par modèles d'acquisition . . . . .	57
3.3	Discussion . . . . .	60
3.3.1	Objectif : proposition de l'ISP en neurochirurgie . . . . .	61
3.3.2	Limites de l'ISP . . . . .	62

<b>4</b>	<b>Méthodologie de validation de méthodes de traitement d'images médicales basée référence</b>	<b>65</b>
4.1	Objectifs . . . . .	65
4.2	Considérations . . . . .	65
4.3	Méthodologie . . . . .	66
4.4	Discussion . . . . .	70
<b>5</b>	<b>Un nouveau modèle d'acquisition en ISP : le modèle de partition</b>	<b>73</b>
5.1	Problématique . . . . .	74
5.2	Solution proposée . . . . .	74
5.2.1	Modèle LUT . . . . .	74
5.2.2	Limites . . . . .	75
5.2.3	Méthode proposée : modèle de partition . . . . .	76
5.3	Validation du modèle de partition . . . . .	77
5.3.1	Objectif de validation . . . . .	77
5.3.2	Données de validation $D_I$ . . . . .	77
5.3.3	Reconstructions par les méthodes $F_{M_i}$ . . . . .	81
5.3.4	Méthode de référence $F_{ref}$ . . . . .	81
5.3.5	Paramètres d'entrée $P_I$ . . . . .	82
5.3.6	Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions . . . . .	82
5.3.7	Fonction de normalisation de la référence $F_{NRref}$ . . . . .	82
5.3.8	Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$ . . . . .	82
5.3.9	Indice de qualité $O_{QI}$ et hypothèse de test $F_H$ . . . . .	86
5.4	Résultats . . . . .	86
5.5	Discussion . . . . .	89
5.6	Publication . . . . .	91
<b>6</b>	<b>Etude des performances techniques de l'ISP</b>	<b>93</b>
6.1	Problématique . . . . .	93
6.2	Evaluation de l'impact du scan en ISP . . . . .	94
6.2.1	Objectifs d'évaluation . . . . .	94
6.2.2	Données d'évaluation $D_I$ . . . . .	94
6.2.3	Reconstructions par méthodes $F_{M_i}$ . . . . .	96
6.2.4	Paramètres d'entrée $P_I$ . . . . .	97
6.2.5	Concentration de traceur $^{18}F$ . . . . .	97
6.2.6	Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions . . . . .	97
6.2.7	Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$ . . . . .	98
6.2.8	Indice de qualité $O_{QI}$ . . . . .	99
6.3	Résultats . . . . .	99
6.4	Discussion . . . . .	103
6.5	Publication . . . . .	106

<b>7</b>	<b>Validation standardisée de modèles d'acquisition dans un contexte peropératoire</b>	<b>107</b>
7.1	Problématique	108
7.2	Validation de modèles d'acquisition	108
7.2.1	Objectifs d'évaluation	109
7.2.2	Données de validation $D_I$	109
7.2.3	Reconstructions par les méthodes $F_{M_i}$	110
7.2.4	Erreur de reconstructions $\hat{E}_{M_i}$	110
7.2.5	Méthode de référence $F_{ref}$ et erreur associée $\hat{E}_{ref}$	110
7.2.6	Paramètres d'entrée $P_I$	111
7.2.7	Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions	114
7.2.8	Fonction de normalisation de la référence $F_{NRref}$	114
7.2.9	Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$	114
7.2.10	Indice de qualité $O_{QI}$	114
7.3	Résultats	115
7.4	Discussion	119
7.5	Publication	123
<b>8</b>	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>125</b>
8.1	Conclusions	125
8.2	Perspectives	131
8.2.1	Modèle LUT-PM multi-directionnel	131
8.2.2	Fantômes physiques réalistes	132
	<b>Bibliographie</b>	<b>143</b>





# Introduction

---

## Sommaire

---

<b>1.1 Neurochirurgie et cancer</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>1.2 Objectifs du projet de thèse</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>1.3 Organisation du manuscrit</b> . . . . .	<b>2</b>

---

## 1.1 Neurochirurgie et cancer

Les tumeurs cérébrales primitives représentent 2% de l'ensemble des cancers chez l'homme. La chirurgie fait partie des armes thérapeutiques de choix, offrant une solution pertinente pour le patient. L'objectif pour le neurochirurgien est de détecter et retirer le tissu tumoral parmi les tissus sains (ce geste est appelé exérèse chirurgicale). Une exérèse tumorale maximale permet de ralentir la progression de la maladie, et dans certains cas, une rémission totale du patient. Cependant, il est parfois impossible de parvenir à une exérèse complète, compte tenu de l'infiltration de la tumeur dans le cerveau sain. Les marges d'exérèse sont alors limitées par les fonctions cérébrales à proximité de la tumeur. Cette situation impose une exérèse incomplète, pouvant conduire à une récurrence tumorale. Afin d'optimiser l'exérèse chirurgicale, l'intégration d'imageries peropératoire dans le flux chirurgical est proposée. Ces aides peropératoire vont permettre de guider le neurochirurgien dans la détection des résidus tumoraux durant l'opération. L'objectif final est d'améliorer la survie et la qualité de vie du patient.

## 1.2 Objectifs du projet de thèse

Dans ce projet de recherche, nous proposons l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle isotopique, exploitant les capacités des radiotraceurs dans un environnement peropératoire. Habituellement utilisée en oncologie en complément de l'imagerie anatomique conventionnelle (IRM, scanner TDM), l'imagerie isotopique permet de révéler l'activité moléculaire et métabolique du patient. L'imagerie métabolique permet entre autres la détection et la caractérisation de tumeurs à partir de l'intensité de fixation d'un radiotracer utilisé dans les tissus. Actuellement, les appareils d'imagerie isotopique de médecine nucléaire, comme la tomographie par émission de positons (TEP), sont très rarement utilisés dans le bloc durant une opération.

En effet, malgré leur efficacité diagnostique, de nombreuses contraintes techniques restreignent leur utilisation dans un contexte peropératoire.

Une solution potentielle réside dans l'utilisation d'une nouvelle modalité d'imagerie portative, basée sur une sonde nucléaire bêta associée à un système de localisation optique. Après un processus de scan d'une région d'intérêt, cette modalité permet la génération d'images de la distribution surfacique de l'activité d'un radiotracer, tel que le  $^{18}F - FDG$ . Cette technique, appelée Imagerie Surfacique de Positons (ISP), n'est actuellement pas utilisée en routine clinique. Cependant, les images fonctionnelles d'ISP pourraient potentiellement fournir à l'utilisateur une estimation des marges d'exérèse en temps réel après un scan de la surface d'intérêt (SOI). La qualité médiocre des images fonctionnelles générées peut être améliorée à l'aide de modèles d'acquisition.

L'axe principal de recherche se concentre sur l'étude de l'introduction potentielle de cette nouvelle technique d'imagerie, l'ISP, dans le contexte de la neurochirurgie. Dans son utilisation peropératoire en neurochirurgie, cette nouvelle modalité d'imagerie pourrait potentiellement aider le chirurgien à discerner les berges tumorales, afin d'optimiser l'exérèse.

Le travail de cette thèse concerne l'étude de faisabilité de l'ISP dans le contexte neurochirurgical et s'intéresse particulièrement à l'impact des modèles d'acquisition sur la qualité de l'image de surface. Cette étude a été séparée en trois parties : la proposition d'un nouveau modèle d'acquisition, une évaluation technique et une méthode de validation de modèles d'acquisition.

### 1.3 Organisation du manuscrit

La suite de ce manuscrit est divisée en deux parties. La première partie présente dans un premier temps le contexte médical et technique, traitant des gliomes et des différentes modalités permettant la détection peropératoire des marges d'exérèse dans le chapitre 2. Dans un second temps, nous introduisons les principes de la médecine nucléaire, suivi de la présentation du concept d'imagerie fonctionnelle peropératoire à partir de sondes nucléaires naviguées dans le chapitre 3. Nous justifions le choix de son utilisation potentielle dans le contexte de la neurochirurgie et nous présenterons ses limites actuelles ainsi que ses verrous technologiques. Dans le but de proposer cette nouvelle modalité en peropératoire, nous introduisons dans le chapitre 4 une méthodologie de validation permettant de structurer nos études expérimentales.

La deuxième partie du manuscrit présente les contributions apportées à l'étude de l'introduction potentielle de l'ISP en neurochirurgie. Dans le chapitre 5, nous présentons un nouveau modèle d'acquisition et son étude de validation dédiée à l'utilisation peropératoire de l'ISP. Nous introduisons ensuite une étude concernant le comporte-

ment des paramètres de la sonde dans le chapitre 6. Enfin, le chapitre 7 propose un protocole de validation de modèles d'acquisition dédiés au peropératoire.

Finalement, le chapitre 8 présente les conclusions générales de l'ensemble des études de l'utilisation de l'ISP dans les tumeurs cérébrales, ainsi que les perspectives envisagées pour son utilisation potentielle en neurochirurgie.



- Partie I -

Contexte médical et technique



# Contexte médical et technique

---

## Sommaire

---

<b>2.1 Les gliomes</b> . . . . .	<b>7</b>
2.1.1 Epidémiologie . . . . .	7
2.1.2 Neuropathologie . . . . .	8
2.1.3 Sémiologie . . . . .	9
2.1.4 Modalités de diagnostic . . . . .	9
2.1.5 Classification et traitements associés . . . . .	12
<b>2.2 L'influence de la chirurgie sur le pronostic</b> . . . . .	<b>14</b>
2.2.1 L'étendue de l'exérèse (EDE) . . . . .	14
2.2.2 Quantification de l'EDE . . . . .	15
2.2.3 Impact de l'EDE dans les gliomes de bas grade . . . . .	17
<b>2.3 Imageries peropératoires d'aide à l'exérèse</b> . . . . .	<b>18</b>
2.3.1 Imagerie par fluorescence . . . . .	18
2.3.2 IRM peropératoire . . . . .	21
2.3.3 Echographie . . . . .	25
2.3.4 Discussion . . . . .	29

---

Ce chapitre présente le contexte médical et technologique de cette thèse. La première section est consacrée à la présentation de la pathologie, de la détection et du traitement du gliome, tumeur cérébrale primitive. La seconde partie introduit le bénéfice de la chirurgie dans le pronostic du patient. Enfin, la dernière partie est consacrée à un état de l'art des modalités d'imagerie peropératoire existantes pour guider le chirurgien dans le contexte des gliomes, en passant en revue les avantages et les inconvénients de chacune. Les cliniciens connaissant certainement mieux les aspects médicaux-chirurgicaux que l'auteur sont invités à passer brièvement ce chapitre.

## 2.1 Les gliomes

### 2.1.1 Epidémiologie

Les tumeurs cérébrales primitives (les gliomes) sont issue de la glie, catégorie de cellules du système nerveux central représentant environ 90% des cellules du cerveau. Sur les 14 personnes sur 100000 atteintes de tumeurs cérébrales primitives aux Etats-Unis chaque année [Berger 2005], 29% sont des gliomes [Dolecek 2012].



AU CHU de Rennes, 150 cas de gliomes sont observés annuellement, par comparaison avec l'incidence nationale de 8/100000 personnes [Bauchet 2007]. Les gliomes sont la troisième cause de mortalité chez les jeunes adultes et le deuxième cancer le plus fréquent chez l'enfant.

### 2.1.2 Neuropathologie

Les cellules gliales servent de support aux neurones en assurant leur apport en oxygène et en nutriments, ainsi que de maintien de la barrière hémato-encéphalique. On distingue deux types de cellules gliales : la macroglie et la microglie. La microglie est composée de macrophages (les macrophages sont des cellules du système immunitaire, assurant l'évacuation des neurones morts et des agents pathogènes) tandis que la macroglie comprend trois différents types de cellules : les astrocytes, les oligodendrocytes et les épendymocytes. Chacune de ces cellules issues de la macroglie, représentées en figure 2.1, ont une fonction spécifique, listées ci-dessous.

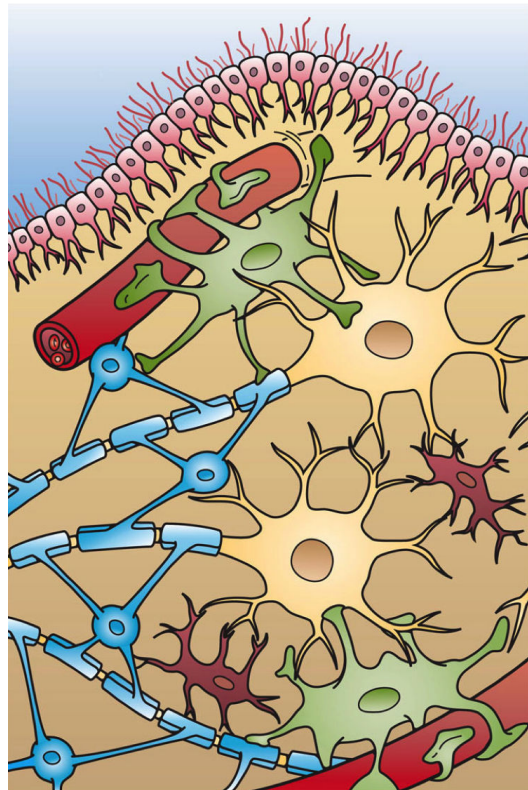


FIGURE 2.1 – Représentation des différentes cellules gliales du système nerveux central autour des neurones et des axones (jaune) : microglie (pourpre), astrocytes (vert), oligodendrocytes (bleu) et épendymocytes (rose). Illustration de “Anmats”.

**Les astrocytes** provenant du grec ancien **astron**, sont des cellules de forme étoilées étant en contact avec des capillaires sanguins, entourant et soutenant les neurones. Elles établissent un lien fonctionnel entre les neurones et les vaisseaux en assurant le contrôle des échanges chimiques : sécrétion de neurotransmetteurs, apports en nutriments et en oxygène, élimination des déchets.

**Les oligodendrocytes** sont des cellules gliales à l'origine de la myéline<sup>1</sup> au sein du système nerveux central.

**Les épendymocytes** sont des cellules formant la paroi tapissant les ventricules et la surface du canal central de la moelle épinière, permettant la sécrétion et l'écoulement du liquide cérébro-spinal (LCS).

Le gliome est un terme générique décrivant une tumeur issue de ces cellules gliales. On distingue alors les quatre différents types de gliomes suivant : les astrocytomes, les oligodendrogliomes, les oligoastrocytomes et les épendynomes [Tolnay 2002].

### 2.1.3 Sémiologie

Les symptômes des gliomes sont différents suivant la nature de la tumeur et de sa topologie [McPherson 2013]. En effet, une tumeur se développant dans une zone éloquent (zone également dite fonctionnelle) aura plus d'impact au niveau des signes cliniques qu'une tumeur dans une zone "muette". Les symptômes des tumeurs cérébrales sont répartis en trois catégories : les crises d'épilepsie, les signes déficitaires et les syndromes d'hypertension intracrânienne. A titre d'exemple, une tumeur située sur le lobe temporal gauche provoquera le plus souvent des troubles du langage (on parle dans ce cas de troubles déficitaires), alors qu'une tumeur située dans le lobe frontal droit sera distinguée par des signes épileptiques [Riffaud 2008].

### 2.1.4 Modalités de diagnostic

En outre les symptômes provoqués par les gliomes, il existe différentes modalités permettant l'accès à des informations pouvant se révéler pertinentes pour la future prise en charge du patient. Elles permettent un accès à la caractérisation tumorale, au diagnostic différentiel, à la planification et au guidage chirurgical ainsi qu'à l'identification des possibles complications peropératoires.

L'imagerie est une modalité non invasive permettant d'avoir accès à une représentation d'un gliome pour son diagnostic. Largement employée en préopératoire, elle est également utilisée en postopératoire pour suivre l'évolution de la tumeur cérébrale et pour ainsi permettre l'élaboration d'un traitement plus adapté. En routine clinique, les examens utilisés pour le diagnostic des gliomes sont essentiellement la tomographie (scanner TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

---

1. Membrane biologique s'enroulant autour des neurones pour constituer une gaine isolante, protégeant les fibres nerveuses.

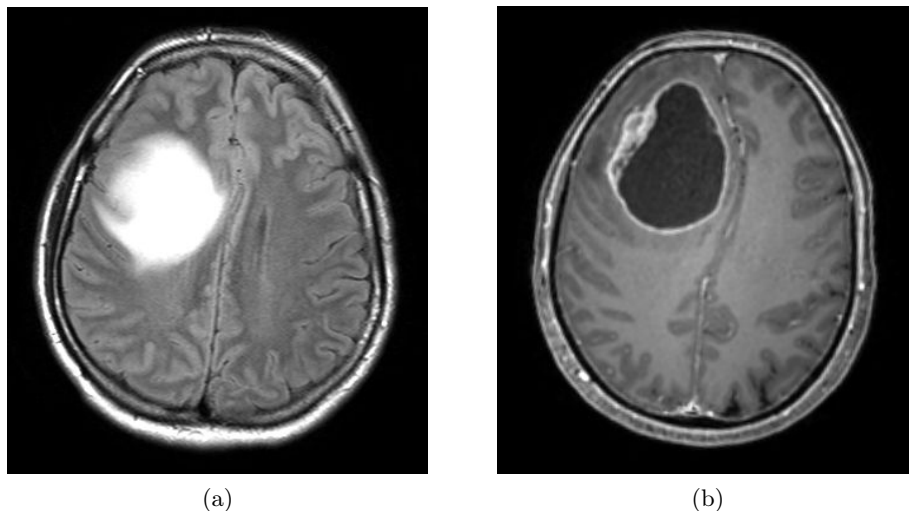


FIGURE 2.2 – IRM de gliomes. (a) IRM pondérée en T2 d’un patient atteint d’un gliome de grade II. (b) IRM pondérée en T1 + injection de produit de contraste (Gadolinium) d’un patient atteint d’un gliome de grade IV.

Pour appuyer le diagnostic, la biopsie (modalité invasive) et des examens d’imagerie isotopique comme la tomographie par émission de positons (TEP) sont également proposés pour l’évaluation du grade tumoral en complément de l’IRM [Fink 2015].

### IRM cérébrale

Dans le contexte des gliomes, les séquences pondérées T1 et T2 sont les plus utilisées. L’imagerie T1, réalisée sans et avec injection de produit de contraste (généralement chélates de Gadolinium) permet d’évaluer la prise de contraste tumoral. Une prise de contraste signifie le plus souvent qu’il s’agit d’une tumeur de haut grade dans 70% des cas [Ducray 2010]. La figure 2.2 présente un exemple d’examen IRM de gliomes de bas et haut grade.

Depuis une dizaine d’années, des séquences IRM combinées à des techniques de traitement du signal et de l’image ont contribué à la généralisation de l’IRM quantitative en routine clinique [Tofts 2005, Leung 2014]. L’imagerie fonctionnelle permet par exemple d’évaluer si le siège tumoral se situe proche d’une zone fonctionnelle ou d’une zone muette, en vue du planning préopératoire. L’utilisation de l’IRM de diffusion obtenue à partir de séquences d’imagerie T2, permet l’observation et l’évaluation de l’aspect infiltratif et de la densité cellulaire des lésions tumorales [Baehring 2006]. Elle a aussi été proposée récemment comme biomarqueur<sup>2</sup> de la prédiction de survie du patient après traitement [Hamstra 2008]. De plus, les images de diffusion permettent la création de carte anatomique des fibres de matière blanche à l’aide de la tractographie [Nimsky 2005], utile au chirurgien pour la planification préopératoire. Aussi, à l’aide d’autres techniques d’IRM fonctionnelle il est possible

2. caractéristique biologique mesurable corrélée à un processus.

d'évaluer la micro-vascularisation tumorale (que l'on appelle IRM de perfusion) et la caractérisation tumorale avec la spectroscopie à résonance magnétique (SRM) [Toyooka 2008].

### TDM crânienne

La majorité des patients admis aux urgences avec de forts symptômes ponctuels ont un examen TDM [Berger 2005, Erly 2003]. Cet examen permet d'obtenir un diagnostic rapide afin de localiser et caractériser la nature du processus tumoral : c'est un examen dit de "débrouillage". Cet examen est réalisé en première intention en cas de suspicion de processus expansif : syndrome d'hypertension intracrânienne, déficits neurologiques. Il apporte peu d'information par rapport à l'IRM à l'exception de la visualisation de calcifications et de l'apport d'information anatomique fusionnée avec l'imagerie isotopique.

### Imagerie isotopique

Les imageries anatomiques IRM et TDM vues précédemment conviennent parfaitement à la localisation de la tumeur, mais ne fournissent aucune information sur l'histologie sous-jacente. Au contraire, les examens d'imagerie isotopique permettent la caractérisation tumorale, en combinaison avec l'injection de substance radioactive (substance que l'on appelle radiotracteur) dans le patient par intraveineuse. Des images fonctionnelles sont ainsi obtenues, procurant principalement des informations sur le niveau d'infiltration tumorale dans les tissus sains (processus également appelé expansion tumoral) et sur le degré de malignité [Phelps 2000].

A partir d'examens TEP ou de TEMP (tomographie par émission mono-photonique), l'évaluation de l'histologie se base sur l'étude de la fixation du traceur radioactif utilisé [Bénard 2003]. La TEP au radiotracteur de type  $^{18}F$  ou  $^{11}C$  est largement préférée en oncologie pour ses performances en terme de spécificité (la spécificité correspond à la probabilité de non-détection de tumeur chez un patient sain), sensibilité (la sensibilité correspond à la probabilité de détection de tumeur chez un patient malade) que les modalités IRM et TDM [van Baardwijk 2006, Grosu 2010]. L'imagerie TEP permet alors de définir le grade histologique tumoral (l'histologie étant une spécialité médicale de l'étude des tissus biologiques), d'identifier les zones tumorales pour le planning de traitement et aussi de vérifier la présence de résidus tumoraux (résidus qui conduiront à une repousse tumorale) lors d'examens postopératoires ou post-traitements (voir exemple en figure 2.3). Pour améliorer la précision anatomique, l'imagerie isotopique est utilisée en combinaison de l'imagerie TDM, soit avec un même appareil TDM/TEP, IRM/TEP ou recalée sur un examen TDM.

### Biopsie

Dans certains cas, lorsque qu'une tumeur gliale est suspectée inopérable, une biopsie par stéréotaxie peut être envisagée pour limiter les risques de complications déficitaires [Berger 2005]. A partir de coupes histologiques de l'échantillon prélevé,

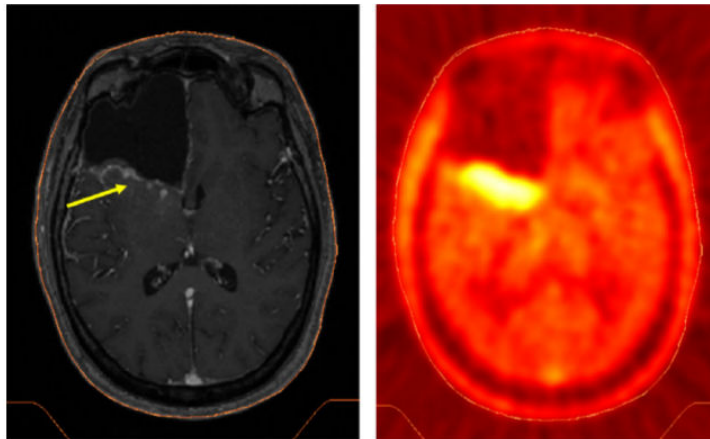


FIGURE 2.3 – Gliome de grade IV, examen IRM et TEP de suivi postopératoire. Gauche : IRM T1+Gd, suspicion de tumeur résiduelle (flèche jaune). Droite : TEP recalée sur IRM, où une forte prise de contraste est observée à l'endroit de la suspicion, marqueur typique de tumeur résiduelle. Illustration : [Grosu 2010].

l'anatomopathologiste peut évaluer avec précision le type et le grade tumoral, dans le but de prévoir un traitement adapté. Par exemple, dans le cas de gliome de haut grade, l'objectif de ce type d'intervention mini-invasive est de permettre un traitement palliatif, empêchant la dégradation de la qualité de vie du patient. Cependant, au vu de la taille de l'échantillon prélevé, il existe un risque de manquer la région tumorale, résultant dans une sous-évaluation du grade tumoral, particulièrement dans le cas des bas grades [Price 2011]. Afin d'optimiser cette intervention, la biopsie peut être guidée par scanner TDM [Daumas-Duport 1987], par neuronavigation ou encore par PET [Chen 2008] pour définir avec précision le volume cible.

### 2.1.5 Classification et traitements associés

La classification générale des tumeurs gliales (que l'on appelle également gliomes) proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est actuellement la plus utilisée. Elle se base sur leur morphologie (ici la morphologie du gliome est associée à sa cellule d'origine : astrocytomes, oligodendrogliomes, oligoastrocytomes) et gradée selon leur nature bénigne ou maligne (on observe des grade I à IV) [Louis 2016]. Les astrocytomes ont comme cellule originelle les astrocytes et représentent 90% des gliomes diagnostiqués dont 50% sont de forme malignes (grade III) ou glioblastomes (grade IV) et 25% sont de forme pilocytique, tumeurs bénignes. Les oligodendrogliomes proviennent de cellules oligodendrocytes, représentant 15% des gliomes diagnostiqués. On observe deux types de tumeurs de grade II : les oligodendrogliomes

et les oligoastrocytomes. Celles-ci peuvent évoluer en une forme anaplasique<sup>3</sup>, augmentant ainsi le degré de malignité (grade III). Enfin, les épendynomes ont comme origine les cellules de l'épendyme et représentent 10% des gliomes diagnostiqués. On observe l'épendynome (grade II) et sa forme maligne : l'épendynome anaplasique (grade III).

On observe généralement trois types de traitement possibles et potentiellement complémentaires pour les tumeurs gliales : la radiothérapie, la chimiothérapie et l'exérèse chirurgicale [Sindou 2009].

### Radiothérapie

Ce traitement consiste à traiter localement la zone tumorale à l'aide de radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leurs capacités à se diviser et à se reproduire. L'objectif de la radiothérapie est d'optimiser la distribution de la dose de radiation en la maximisant dans les cellules cancéreuses tout en la minimisant dans les zones saines exposées.

### Chimiothérapie

Ce traitement médicamenteux a pour but d'interrompre la division cellulaire. Cependant, il affecte à la fois les cellules tumorales et saines, causant respectivement le traitement de la zone tumorale et l'apparition d'effets secondaires sur le patient. Parmi ces effets secondaires, on observe la chute des cheveux et la réduction des globules blancs dans le sang.

### Chirurgie

Dans une chirurgie d'exérèse, le but est de retirer directement la lésion tumorale après une craniotomie effectuée sur le patient. Suivant la proximité de zones fonctionnelles ou critiques, le neurochirurgien peut laisser volontairement des parties de la tumeur, soulageant ainsi les symptômes du patient mais laissant le risque de la récurrence de la maladie. Dans ce cas, l'exérèse tumorale est suivie par une radiothérapie et/ou une chimiothérapie pour limiter les risques de récurrence tumorale. La délimitation des zones fonctionnelles peut permettre au chirurgien d'identifier plus précisément les zones à risque à éviter durant l'exérèse. Par exemple, les zones du langage peuvent être identifiées durant une chirurgie éveillée à l'aide de stimulations sous-corticale, permettant de guider le chirurgien dans son geste d'exérèse [Bello 2007].

Le traitement choisi pour le patient dépend alors de nombreux facteurs [Ducray 2010], dont le degré de malignité tumoral, la nature infiltrante de la tumeur, sa localisation et l'âge du patient. Suivant le grade du gliome associé, le pronostic de survie varie.

---

3. Le terme anaplasique correspond à la perte anormale du caractère et de la spécialisation cellulaire. Les cellules ne sont plus différenciables histologiquement.

**Grade I :** le seul gliome bénin est l'astrocytome pilocytique, touchant principalement les enfants et les jeunes adultes au niveau du cervelet. Si la tumeur est opérable, une exérèse chirurgicale totale permet la guérison complète du patient, sinon une chimiothérapie et une radiothérapie sont envisagées.

**Grade II :** on compte parmi cette classe les astrocytomes infiltrants, les oligodendrogliomes et les épendynomes, touchant plus fréquemment les adultes entre 20 et 50 ans dans les hémisphères cérébraux. Ces tumeurs ont tendance à s'infiltrer profondément dans des zones fonctionnelles, rendant complexe une chirurgie d'exérèse curative sans déficit neurologique. La radiothérapie permet de remplacer une chirurgie ou de la compléter en cas de présence de résidu tumoral. Une chimiothérapie est envisagée dans les cas de récurrence ou pour ralentir une évolution maligne (grades III et IV).

**Grade III :** ces tumeurs malignes sont des évolutions anaplasiques des grades II, en 5 à 10 ans. Elles évoluent très rapidement en envahissant le tissu sain environnant. L'exérèse chirurgicale est recommandée si elle permet d'éviter des déficits neurologiques, suivi d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie. Ces traitements sont palliatifs et permettent une survie de 1 à 3 ans car ces tumeurs récidivent.

**Grade IV :** le glioblastome est la tumeur gliale la plus commune et la plus agressive des astrocytomes. Elle évolue très rapidement et peut s'étendre à d'autres parties du cerveau. De même que pour les gliomes de grade III, l'exérèse chirurgicale est recommandée si elle permet d'éviter des déficits neurologiques, suivi d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie. Ces traitements sont palliatifs et permettent une survie de 12 à 18 mois car la récurrence est habituelle.

Dans la suite, les gliomes de bas grade (GBG) seront définis par les tumeurs de grade II et les gliomes de haut grade (GHG) par les grades III et IV. Le gliome de grade I est le seul gliome bénin guérissable par chirurgie [Whittle 2004].

## 2.2 L'influence de la chirurgie sur le pronostic

### 2.2.1 L'étendue de l'exérèse (EDE)

De manière générale et quand cela est possible, des études ont montré qu'une exérèse (ou résection) dite "agressive" est la meilleure option en terme de pronostic pour les patients atteints de gliomes [Hess 1999, Sanai 2011a]. Cependant, une balance entre l'exérèse et la qualité de vie du patient doit être conservée. La maximisation de l'exérèse ne doit pas se faire au détriment de dégâts neurologiques postopératoires. On qualifie l'étendue de l'exérèse (EDE) par la quantité de tumeur retirée durant la chirurgie. Cette quantité a été démontrée comme étant un facteur pronostic important dans la survie des patients [Sanai 2008], autant dans les GBG

[McGirt 2008] que dans les GHG [Orringer 2012]. On identifie trois degrés d'exérèse, chacune corrélée avec un pronostic de survie : l'exérèse **totale**, **sous-totale** et **partielle**.

### 2.2.2 Quantification de l'EDE

On observe deux méthodes principales pour déterminer le degré de l'étendue de l'exérèse : la quantification visuelle et la quantification numérique. La première est évaluée directement par les impressions du chirurgien et la seconde permet d'estimer la quantité de tumeur réséquée en unité de volume. Dans les deux cas, cette estimation s'effectue le plus souvent sur les volumes IRM pré et post opératoires. Des séquences IRM pondérées T2 FLAIR<sup>4</sup> seront utilisées en cas de GBG [McGirt 2008], alors que des séquences pondérées T1 avec et sans injection de contraste seront utilisées dans les GHG.

#### Quantification visuelle

La détermination de l'EDE est effectuée par un neuroradiologue qui va comparer qualitativement les images pré et post opératoires. Trois niveaux d'EDE sont alors définis, du plus faible au plus important : l'EDE partielle, sous-totale et totale (voir exemple présenté figure 2.4) :

**EDE partielle** (STR : subtotal resection) correspond a un résidu de signal tumoral FLAIR (ou T1 rehaussée avec Gd) autour de la cavité de l'exérèse dans les images.

**EDE sous-totale** (NTR : near total resection) signifie qu'il reste un résidu de signal tumoral FLAIR (ou T1 augmentée avec Gd) inférieur à 3 mm d'épaisseur sur la cavité de l'exérèse dans les images.

**EDE totale** (GTR : gross total resection) correspond a une disparition totale du signal tumoral FLAIR (ou T1 rehaussée avec Gd) sur les images postopératoires.

#### Quantification numérique

Afin d'obtenir le volume précis de tumeur réséqué (d'unité ml ou cm<sup>3</sup>), il est nécessaire de partir d'une segmentation tumorale effectuée sur les images IRM à l'aide de régions d'intérêts (ROIs). La méthode la plus précise est de segmenter le contour de la tumeur et de répéter ce processus dans chaque coupe afin d'extraire un volume tumoral par le biais d'un logiciel [Ius 2012, Sanai 2008]. Une méthode moins précise consiste à trouver dans chaque coupe la hauteur maximale et la largeur maximale afin d'obtenir également un volume tumoral. Cette dernière méthode est très rapide a réaliser mais est à proscrire car elle surestime le volume tumoral réel. Enfin,

---

4. "Fluid-Attenuated Inversion-Recovery" [Hajnal 1992, De Coene 1992]



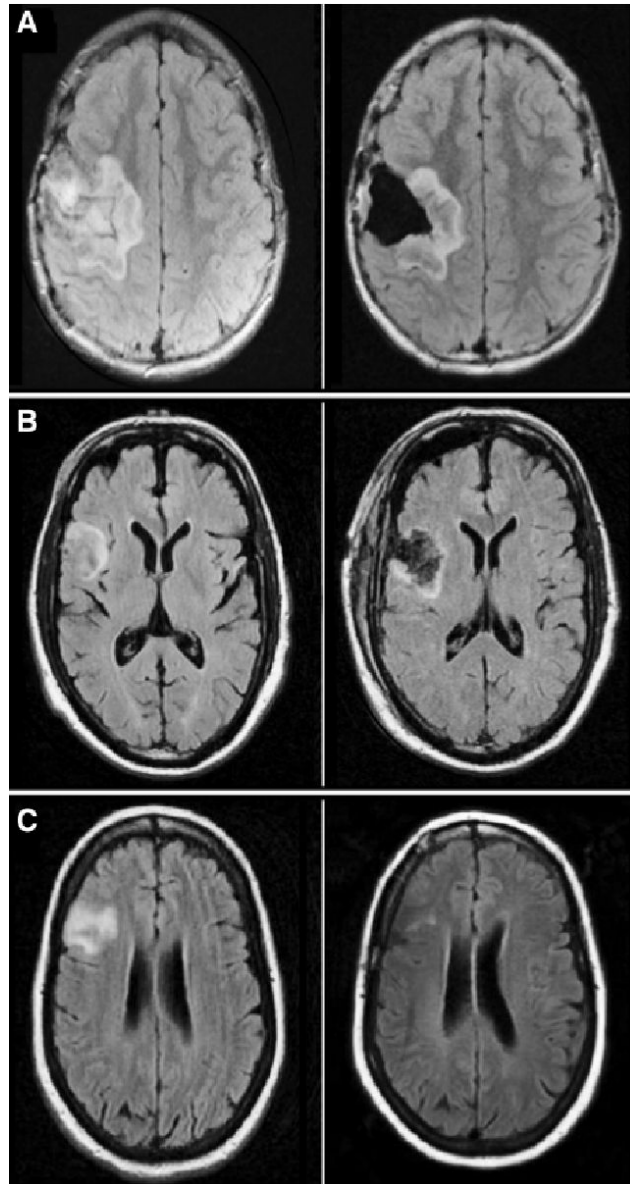


FIGURE 2.4 – Etendue de l'exérèse qualitative en gliomes de bas grade. Colonne gauche : IRM préopératoire, coupe axiale. Colonne droite : IRM postopératoire, coupe axiale. Paire A : exérèse partielle. Paire B : exérèse sous-totale. Paire C : exérèse totale. Illustration : [McGirt 2008].

l'étendue de l'exérèse est déterminée par l'équation 2.1 :

$$EDE = \frac{V_{initial} - V_{residuel}}{V_{initial}} \quad (2.1)$$

avec EDE le pourcentage de tumeur retirée (pourcentage également appelé taux ou degré d'exérèse),  $V_{initial}$  le volume initial de la tumeur avant l'opération et  $V_{residuel}$  le volume résiduel tumoral après l'opération. Dans la littérature, les taux d'exérèse sont classifiés comme suivant :

- EDE <80% : taux d'exérèse partielle (STR),
- EDE  $\geq$ 80% : taux d'exérèse sous-totale (NTR),
- EDE 100% : taux d'exérèse totale (GTR).

La méthode d'estimation qualitative est dépendante de la vision du clinicien, basée sur son impression d'avoir réséqué du tissu tumoral tout en respectant les marges d'exérèse. Cependant, cette méthode subjective va très souvent surestimer le véritable taux d'exérèse [Menei 2010, Orringer 2012].

### 2.2.3 Impact de l'EDE dans les gliomes de bas grade

Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la valeur de l'EDE sur la survie du patient, il a été démontré dans la littérature que ce degré est associé à une espérance de vie augmentée. L'exérèse totale permet d'obtenir le meilleur pronostic sur la survie du patient, malgré un décès certain dans les cas de haut grade, le glioblastome restant incurable [Lefranc 2009]. Cependant, la nature des GHG (les GHG infiltrant les tissus sains) ne permet pratiquement jamais d'aboutir à une exérèse totale durant une chirurgie, conduisant à des repousses tumorales ultérieures : la récurrence tumorale. Pour une part importante de patients souffrant de déficits neurologiques à la suite d'une chirurgie d'exérèse, il est important de considérer les risques d'éventuelles réopérations. En effet, sachant que l'exérèse complète a de réelles répercussions sur la survie du patient [Bloch 2012, Stummer W 2008], il faut veiller à améliorer l'EDE tout en évitant l'apparition de nouveaux déficits neurologiques [Gulati 2011]. Cependant, une exérèse totale réalisée avec succès ne permettra pas de gagner plus d'espérance de survie que dans le cas d'une exérèse sous-totale [Sanai 2011a], soit une différence de 3 mois environ.

Dans le cas des GBG, l'impact de l'EDE se révèle plus important dans le pronostic vital du patient. En effet, une exérèse totale quand elle est possible est associée avec un ralentissement de la progression tumorale et de sa dégénérescence [McGirt 2008], les GBG évoluant systématiquement en haut grade. Aussi, une EDE élevée sera corrélée avec une amélioration de la survie sans aggravation<sup>5</sup> [Snyder 2014]. Le bénéfice d'une EDE élevée est particulièrement important dans l'amélioration de la survie globale à 5 ans<sup>6</sup>. A titre d'exemple, l'étude de [Ius 2012] montre que des

5. Durée après une chirurgie d'exérèse pendant laquelle la tumeur ne progresse pas (progression-free survival, PFS).

6. Pourcentage de personnes dans une étude donnée ayant survécu après le diagnostic de leur maladie, durant une période de temps donnée.

patients avec un taux d'exérèse de 90% ont une espérance de survie globale à 5 ans de 93%, contre 41% pour des patients avec un taux de 70%. A plus long terme, taux d'exérèse supérieur à 90% permet d'obtenir une espérance de survie à 8 ans aussi favorable qu'à 5 ans [Smith 2008] : 91% et 97% respectivement. Dans le cas d'une EDE inférieure à cette valeur, les espérances de survie seront plus faibles, de 76% pour les 5 ans à 60% pour les 8 ans.

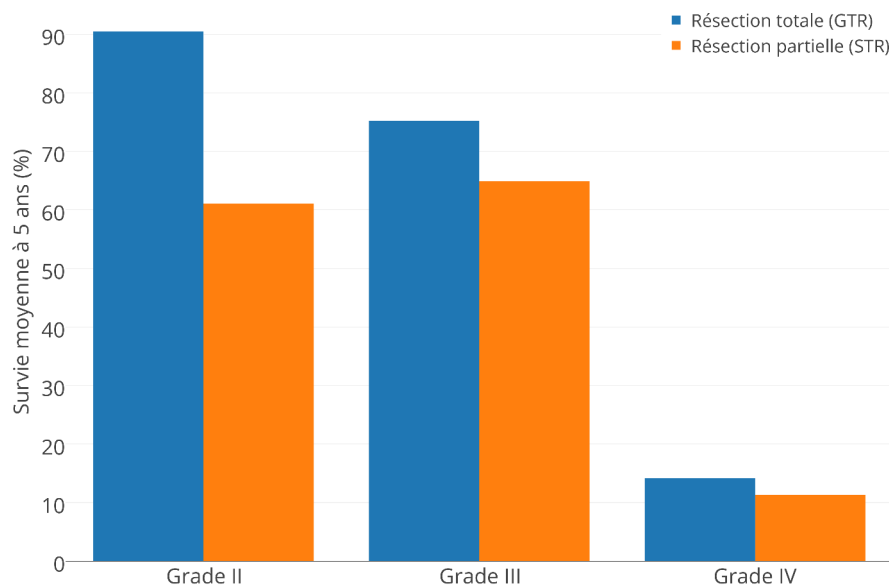


FIGURE 2.5 – Pourcentage de survie globale moyenne à 5 ans selon le type de gliome, pour une exérèse totale et partielle [Sanai 2008].

## 2.3 Imageries peropératoires d'aide à l'exérèse

### 2.3.1 Imagerie par fluorescence

Très présente en biologie pour permettre l'étude des structures et des fonctions de cellules *in vitro*, cette modalité se base sur la détection de photons émis par un marqueur fluorophore, excité par une source lumineuse externe. Alors que les cellules saines ne retiennent pas le fluorophore, les cellules cancéreuses mettent plus de temps à l'éliminer. Après exposition par une source adaptée en fonction du fluorophore, les cellules anormales marquées vont émettre de la lumière, permettant ainsi de les différencier visuellement des cellules saines [Behbahania 2013]. Il est à noter que les tumeurs nécrosées ne sont pas sensibles aux fluorophores, et donc n'apparaîtront pas sous la source lumineuse. Afin de visualiser les cellules tumorales, le choix de

la source lumineuse sera adapté au fluorophore utilisé (le tableau 2.1 présente des exemples de fluorophores).

TABLE 2.1 – La fluorescence.

Fluorophore	Longueur d'ondes (nm)	
	Excitation	Émission (fluorescence)
Fluorescéine	495 (vert-bleu)	519 (vert)
Le vert d'indocyanine (ICG)	805 (proche infrarouge IR)	835 (proche IR)
Protoporphyrine IX (PpIX)	405 (bleu)	705 (rose-violet)

Dans la littérature, on observe que le fluorophore PpIX induit par l'administration par voie orale de l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) est le plus fréquemment utilisé en neurochirurgie. Son utilisation peropératoire requiert l'ajout d'un kit de fluorescence sur le microscope chirurgical, permettant d'alterner entre la lumière blanche et une lumière UV-B projetée sur le champ opératoire pour la visualisation du tissu tumoral en fluorescence rouge et proche IR. L'exposition sous lumière UV-B permettra alors de définir en peropératoire les frontières tumorales des tissus exposés, optimisant le geste d'exérèse réalisé sous lumière blanche ; le chirurgien alternant entre les deux sources suivant ses besoins.

L'imagerie par fluorescence 5-ALA peropératoire (IFp) permet au chirurgien de visualiser facilement en temps réel les marges d'exérèse sans créer d'interruption dans le flux chirurgical. Concernant les gliomes, elle permet de maximiser l'exérèse tumorale, plus particulièrement dans le cas de glioblastome (grade IV, voir exemple en figure 2.6) [Roberts 2012]. En effet, des études ont montré que les chirurgies guidées par IFp sont capable de conduire à une exérèse complète dans 65% des patients opérés selon [Stummer 2006], contre 36% des patients qui ont eu accès à une chirurgie régulière. Compte tenu d'un fort taux d'EDE, les patients ayant bénéficié d'une IFp ont des pronostics de survie supérieurs. A titre d'exemple, ces patients ont une espérance de vie sans aggravation à 6 mois doublée (41% contre 21.1% pour une chirurgie régulière).

Lorsqu'une exérèse totale de GHG s'avère difficile (dans des cas où la tumeur est proche du tissu fonctionnel), il est possible d'améliorer les performances de détection du système d'IFp en le combinant avec un appareil de neuronavigation pour atteindre un taux d'exérèse élevé. L'IFp naviguée permet de se repérer dans les images préopératoires et de s'affranchir visuellement du "brain shift" (ce qui correspond à l'effet de déplacement du cerveau lors de l'ouverture de la boîte crânienne, rendant obsolète les images préopératoires).

La fusion des images IRM T1 rehaussées au gadolinium avec les volumes TEP

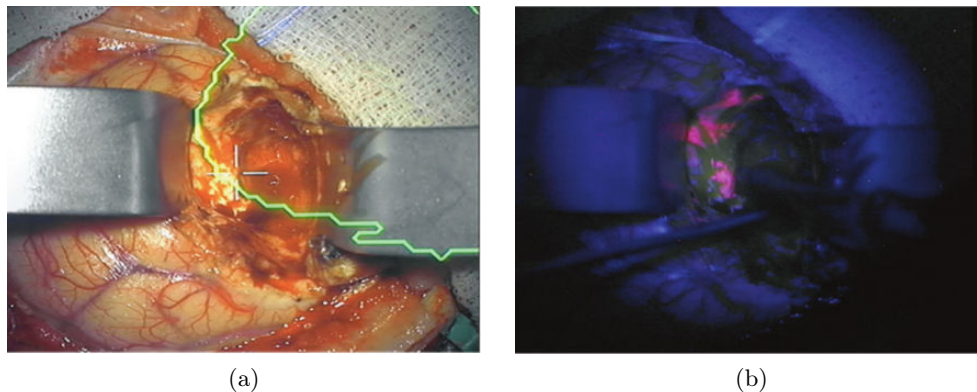


FIGURE 2.6 – Exérèse de gliome de grade IV. (a) Champ opératoire sous lumière blanche avec superposition de segmentation tumorale préopératoire. (b) Champ opératoire sous lumière UV-B, la fluorescence des tissus en rouge indiquant les zones tumorales. Illustrations : [Roberts 2012].

peuvent faciliter la localisation anatomique, la délimitation tumorale et la zone d’infiltration [Roessler 2012], de par la haute fixation de radiotraceur dans les glioblastomes. Une telle combinaison IRM/TEP avec la fluorescence 5-ALA permet également le guidage de biopsies durant les chirurgies [Ewelt 2011]. Cependant, l’utilisation de la neuronavigation réduit la spécificité de la fluorescence peropératoire, malgré les hautes performances de détection par fluorescence comparée à l’histologie (91.1% de sensibilité et 89.4% en spécificité selon [Panciani 2012]).

Malgré le fait que l’IFp ait prouvé sa valeur dans la détection peropératoire de résidus tumoraux de GHG, cette modalité ne s’avère pas efficace pour les GBG. En effet, il a été reporté que les bas grades montrent une très faible visibilité sous la lumière UV-B [Panciani 2012, Roberts 2012] (voir exemple en figure 2.7) et de faibles performances en matière de détection appliquée aux biopsies (TEP/5-ALA) : 7.7% contre 70.6% pour les hauts grades [Ewelt 2011]. L’IFp est un outil qualitatif, facile d’utilisation et utilisable en temps réel, le rendant pertinent pour la détection de tumeurs résiduelles dans les GHG. La combinaison avec la neuronavigation doit cependant être discuté pour les cas d’exérèse complexe, en association avec d’autres outils comme l’échographie).

Récemment, l’exploitation plus approfondie des propriétés du fluorophore PpIX ont permis d’introduire la notion d’imagerie par fluorescence peropératoire quantitative (IFq), dont la comparaison avec l’IFp “qualitative” donne une ouverture pour la détection peropératoire des GBG. En effet, par comparaison des aires sous les courbes ROC (correspondant à un descripteur des performances de détection) entre les deux modalités, il s’avère selon [Roberts 2012] que l’IFq est plus adaptée au bas grades que l’IFp, avec respectivement une AUC (Area Under the Curve) de 0.75 contre 0.54 pour l’IFp. Elle permet également d’obtenir de meilleures performances de détection sur les hauts grades : AUC de 0.96 pour l’IFq contre 0.78 pour l’IFp. Parmi

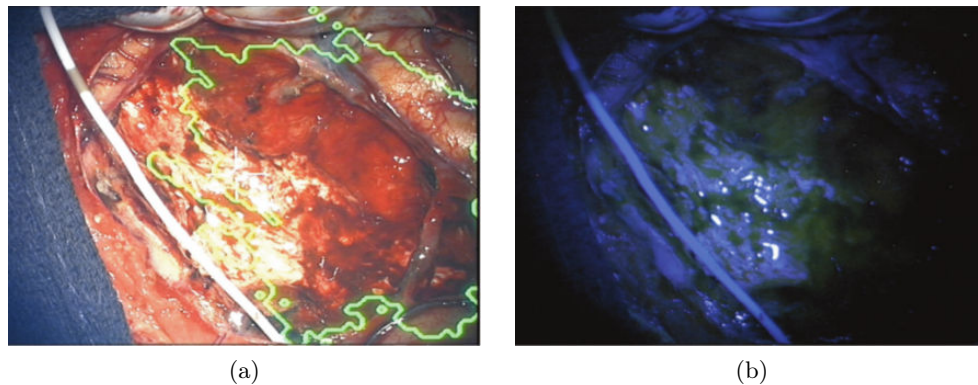


FIGURE 2.7 – Exérèse de gliome de grade II. (a) Champ opératoire sous lumière blanche avec superposition de segmentation tumorale préopératoire. (b) Champ opératoire sous lumière UV-B, où aucune fluorescence n'est observée. Illustrations : [Roberts 2012].

ces avancées, on relève les chirurgies guidées par fluorescence microscopique. Elle permet d'augmenter l'intensité de la fluorescence des gliomes à l'aide de sonde exoscope [Belloch 2014], ce en temps réel. De plus, la visualisation au niveau cellulaire de l'infiltration tumorale est apportée sur les GBG, macroscopiquement invisible à l'œil du chirurgien [Sanai 2011b]. Enfin, il est possible d'estimer la concentration absolue de fluorophore présent sur le champ de vue opératoire pixels par pixels, par observation des spectres de couleur de la fluorescence. En effet, à l'aide de méthodes calculatoires, il est possible de quantifier la concentration de PpIX durant une exérèse guidée par IFp, donnant ainsi une meilleure visualisation peropératoire en quasi temps-réel pour la définition des limites tumorales [Valdés 2012]. Aussi, une technique a été proposée pour différencier les zones tumorales des tissus sains, donnant de très hautes performances sur les GBG (sensibilité de 100% et spécificité de 98%) pour une exérèse totale [Butte 2011]. Cette méthode basée sur la classification montre un fort potentiel en quasi temps réel, pour une visualisation d'un signal 1D pour le moment.

### 2.3.2 IRM peropératoire

L'IRM est une modalité d'imagerie permettant de visualiser les organes et tissus mous avec une haute précision anatomique. Elle se base sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN), permettant l'observation des propriétés quantiques des noyaux atomiques. L'acquisition d'images (que l'on appelle également volumes) IRM s'effectue à l'aide de séquences pondérée T1 ou T2, où différentes natures de structures peuvent être révélées. Par exemple, les images pondérées T1, réalisées avec les séquences T1 et T1 rehaussés (le rehaussement du signal est réalisé par le biais d'une injection de produit de contraste) mettent en évidence la présence de graisse, de kystes tumoraux ou de calcifications avec un contraste élevé (hype-



FIGURE 2.8 – Machines IRM peropératoire. (a) IRM bas champ (0.15 T). (b) IRM haut champ (3 T). Illustrations : [Nimsky 2011] (bas champ) et Anton Grassl (haut champ).

signal). Sur les images pondérées T2, la présence de LCR, de kyste ou d'œdème sera révélée. Habituellement, on retrouve l'utilisation de l'imagerie IRM en diagnostique pour sa haute résolution et précision anatomique. Elle est fréquemment utilisée pour le diagnostic différentiel, en préopératoire pour la caractérisation tumorale et le planning opératoire, pour par exemple prévoir les complications liées à la tumeur. De plus, cette modalité est pertinente en postopératoire pour l'évaluation des résidus tumoraux, des complications et de la préparation à un planning de radiothérapie. Dans certains centres hospitaliers, cette modalité peut également être utilisée en peropératoire, suivant disponibilité, pour assister le chirurgien durant une opération.

Dans la littérature, on observe que les champs magnétiques utilisés pour le peropératoire varient entre 0.12 et 3 T, la qualité de l'image et les fonctionnalités proposées étant proportionnels à cette plage. De manière générale, les IRM à très bas champs ( $< 0.5$  T) sont utilisés afin d'obtenir rapidement des images sans déplacer le patient (voir exemple d'IRM 0.15 T en figure 2.8a), au détriment d'une qualité d'image médiocre (c'est à dire des images à faible résolution et contraste). A l'inverse, les appareils à très haut champ ( $\geq 1.5$  T) permettent d'obtenir des qualités d'images supérieures, et surtout d'accéder à des techniques d'imagerie fonctionnelle utilisées principalement en diagnostic et en planning (voir exemple d'IRM 3 T en figure 2.8b). Pour l'acquisition des images d'IRM à haut champ, l'opération devra être stoppée afin de pouvoir déplacer le patient jusqu'à la machine.

Utilisée dans le cas de chirurgie de gliomes, l'IRMp (imagerie à résonance magnétique peropératoire) permet d'obtenir une définition claire des frontières tumorales et de parvenir à une exérèse maximisée, après visualisation des images [Nimsky 2004]. Dans la littérature, on observe que l'utilisation de l'IRMp a un fort impact sur l'amélioration du taux d'exérèse par rapport à une chirurgie conventionnelle dans les GHG : une exérèse totale a aboutie dans 96% des patients contre 68% respectivement selon [Senft 2011], sans détérioration neurologique. A titre d'exemple, une chirurgie guidée par IRMp bas champ (exemple d'image en figure 2.9a) permet d'améliorer

la survie de 50% des patients atteint de glioblastome de 58 semaines en moyenne contre 34 semaines pour une chirurgie régulière selon [Senft 2010] (30% des exérèses ont été continuées dues à la présence de résidus tumoraux sur les images d'IRMp). Aussi, des études quantitatives sur les résidus tumoraux observées en postopératoire ont révélé le bénéfice d'une opération guidée par IRMp à haut champ (exemple en figure 2.9b) comparée à des chirurgies conventionnelles et guidées par fluorescence 5-ALA [Roder 2014]. En effet, l'IRMp permet d'obtenir une exérèse totale sur 74% des patients de l'étude (avec résidus tumoraux moyen de  $0.5 \text{ mm}^3$ ) contre 46% avec la fluorescence 5-ALA et 13% pour une chirurgie conventionnelle (pour  $1.9$  et  $4.7 \text{ mm}^3$  de tumeur résiduelle moyenne respectivement).

Concernant les bas grades, très peu d'études ont été publiées sur l'impact de l'utilisation de l'IRMp dans ce contexte. Parmi ces rares études, on trouve cependant des résultats encourageant pour améliorer la qualité de l'exérèse des gliomes en pédiatrie. Par exemple, il est possible d'obtenir une exérèse totale dans les chirurgies de GBG guidées par IRMp bas champ (exemple en figure 2.9c) : 90% de tumeur retirée dans 6 cas, et 85% de tumeur dans 1 cas, pour 10 patients opérés [Schneider 2001]. Dans l'étude de [Roder 2016], 71% des patients ont bénéficié d'une exérèse complète à l'aide d'une IRMp de haut champ (exemple en figure 2.9d) contre 49% pour une chirurgie conventionnelle, résultant dans une survie sans progression de la maladie sur 37 mois supérieure. L'IRMp à haut champ permet au chirurgien de réduire le volume de tumeur résiduelle final (10.3% contre 25.8% avant les premières images, selon [Nimsky 2004]). En combinant un appareil d'IRMp avec une neuronavigation, il est possible d'optimiser le guidage de la détection de résidus tumoraux en visualisant les images du planning préopératoire (images du planning pouvant être anatomiques, fonctionnelles et quantitatives). Cependant, ces images devenant obsolètes dès l'ouverture de la boîte crânienne, les changements anatomiques pourront être estimés à partir des nouvelles images provenant de l'IRMp. De plus, l'estimation du taux d'exérèse pourra être effectué directement en peropératoire par comparaison des images préopératoires avec les images peropératoires [Hirschberg 2005]. Aussi, il est possible d'obtenir une exérèse maximale guidée par IRMp en utilisant l'imagerie fonctionnelle multimodale durant une chirurgie éveillée, combinée avec une neuronavigation. A l'aide, entres autres, de stimulation corticale et d'imagerie de tenseur de diffusion, il est possible de localiser les aires du langage et les autres zones à risques à éviter durant la chirurgie. Ces informations fonctionnelles combinées à l'IRMp naviguée améliorent le taux d'exérèse final, de 90% à 93% d'exérèse totale pour les GHG et de 88% à 92% pour les bas grades, avec de faibles taux de déficits neurologiques (11% de déficits liés au langage et 7.1% de déficit moteur), selon [Zheng 2016].

Malgré le fait d'optimiser significativement le taux d'exérèse en peropératoire, les techniques d'IRMp souffrent de lourdes contraintes d'utilisation. Au niveau du matériel, l'utilisation d'IRMp à haut champ magnétique requière des instruments chirurgicaux non ferromagnétique au-delà d'une ligne de sécurité autour de la machine. Les contraintes liées aux IRMp à faible champ sont moins importantes, pour des images



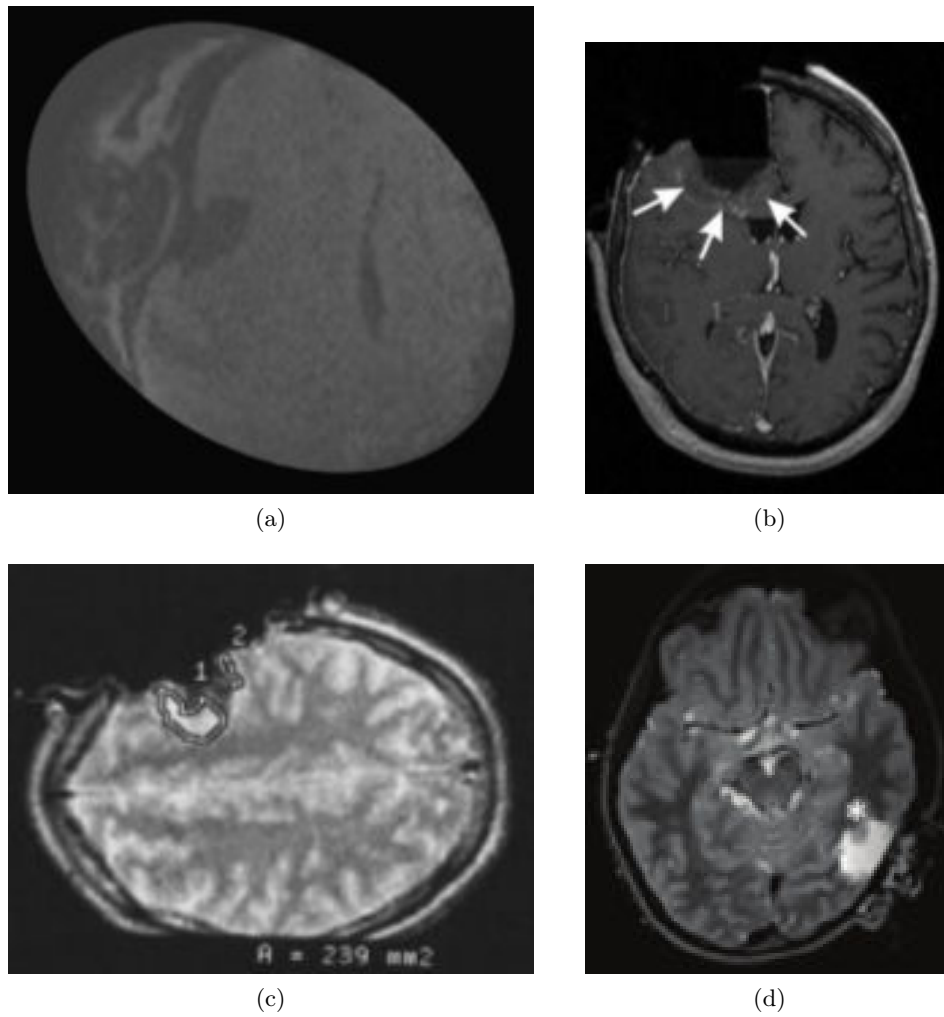


FIGURE 2.9 – Exemples d’images IRM acquises durant des opérations de gliomes. Ligne du haut : grade IV. Ligne du bas : grade II. (a) Image T1 rehaussée, présence de résidus tumoraux (flèches). (b) Image T1 rehaussée, exérèse complète. (c) Image T2, présence d’un résidu tumoral dans la cavité d’exérèse postérieure. (d) Image T2, présence de résidus tumoraux ( $239\text{mm}^2$ ). Illustrations (ordre d’apparition) : [Senft 2010], [Nimsky 2004], [Schneider 2001] et [Roder 2016].

de faible résolution. De plus, le temps d'acquisition des images d'IRMp n'est pas négligeable dans le temps totale de la chirurgie. Pour différents temps d'interruption de la chirurgie pour mettre à jour les images des résidus tumoraux [Roder 2014], le temps moyen d'une chirurgie guidée par IRMp est de 5.1 heure contre 3.4 heures pour une chirurgie conventionnelle [Hirschberg 2005]. Enfin, L'IRMp impose des contraintes ergonomiques en fonction du type de champ magnétique utilisé et de la disposition de la salle d'opération. A titre d'exemple, un chirurgien opérant avec une IRMp à bas champ à aimant ouvert aura un espace de travail situé directement au-dessus de la machine, contrairement à une IRMp haut champ, où le patient devra y être déplacé.

### 2.3.3 Echographie

Cette modalité d'imagerie est basée sur la mesure des propriétés de réflexion d'une onde ultrasonore, où le contraste des images générées dépend des structures rencontrées. On introduit alors la notion d'échogénéicité comme la capacité d'un tissu à rétro-diffuser les ultrasons. L'hyperéchogénéicité d'un tissu induira un contraste fort alors que l'hypoéchogénéicité provoquera un contraste faible. Un appareil échographique est constitué d'une console (correspondant au système informatique de contrôle et de visualisation) et d'une sonde permettant l'émission et la réception d'ultrasons par le biais d'éléments Piézoélectriques. Les échographes, largement employés comme outils diagnostic en gynécologie ou en gastroentérologie par exemple, permettent la visualisation de structures plus ou moins profonde suivant la fréquence d'utilisation (le tableau 2.2 présente des exemples de différentes fréquences d'utilisation de l'échographe).

TABLE 2.2 – Fréquences de l'échographe.

Fréquences (MHz)	Structures visualisées	Résolution (m)
1,5 - 4,5	Profondes (abdomen)	$10^{-3}$
5	Intermédiaires	$< 10^{-3}$
7	Proches de la peau (artères, veine)	$< 10^{-4}$
10 - 18	Fines et superficielles (thyroïde, seins,...)	$< 10^{-4}$

On observe 3 principaux modes de fonctionnement [Dahdouh 2013] : le mode A, le mode B et le mode Doppler. Le mode A (Amplitude) permet l'affichage du signal 1D correspondant à la profondeur mesurée. Le mode B (Brillance) permet la reconstruction d'image dont l'amplitude est traduite en niveau de gris. Enfin, le mode Doppler permet de mesurer la vitesse du sang dans les vaisseaux. Dans la suite, le mode B est le plus employé.

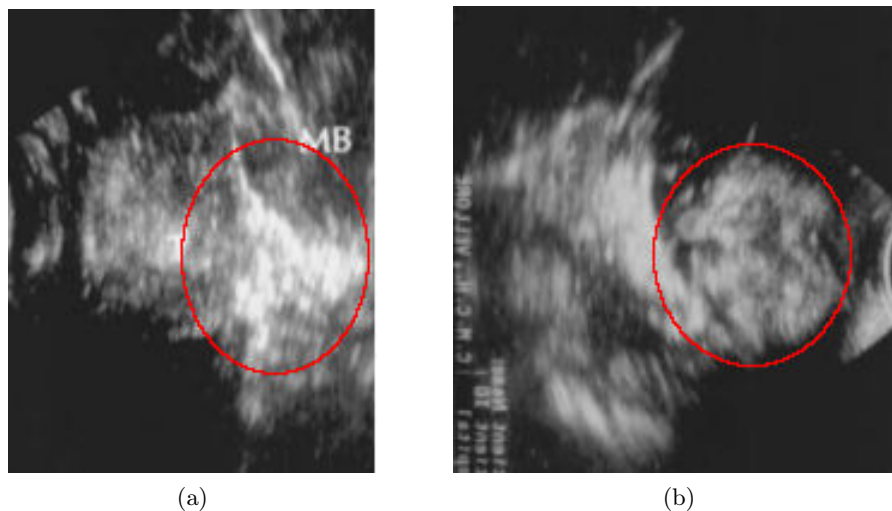


FIGURE 2.10 – Echographies peropératoire, coupe axiale après ouverture de la dure-mère. (a) Gliome de bas grade, masse tumorale hyper-échogénique entourée, proche cortex temporal (MB : mid-brain). (b) Gliome de haut grade, masse tumorale hyper-échogénique entourée avec région hypo-échogénique au centre (nécrose centrale). Illustrations : [Chacko 2003].

Depuis une quinzaine d'année, les appareils d'ultrasonographie 2D ont été proposés en peropératoire pour guider l'exérèse chirurgicale de tissus cancéreux, de par la nature rapide, économique et accessible de l'échographe. Cette modalité a également été proposée en neurochirurgie, plus particulièrement dans les cas de GBG [Petridis 2015]. La densité tumorale étant plus importante que celle des tissus mous, les tumeurs sont plus échogènes. Selon la nature du gliome, on observera par exemple des structures hétérogènes et hyperéchogènes caractéristiques d'un haut grade vascularisé, plus homogène chez un bas grade (voir exemple en figure 2.10). La présence d'un éventuel kyste pourra être explicitée par la présence de structures faiblement échogène.

L'utilisation de l'échographie peropératoire (USp) en permet au chirurgien d'identifier les marges d'exérèse et de détecter en temps réel les résidus tumoraux au fur et à mesure de l'intervention, pour maximiser l'exérèse tumorale [Woydt 1996, Gerganov 2011]. De plus, il sera possible au neurochirurgien d'estimer le taux d'exérèse au cours de l'opération avec précision en comparant l'imagerie échographique avec les imageries haute définition de planning préopératoire IRM ou scanner TDM [Hammoud 1996, Chacko 2003]. L'avantage de l'échographie en neurochirurgie est, en plus de fournir une image anatomique en temps réel de la région d'exérèse, de compenser le phénomène de brain shift. Cette technique, disposant d'une bonne sensibilité de détection, est particulièrement adaptée aux gliomes se situant dans les régions corticales et sous-corticales. Malgré des améliorations du contraste pos-

sible avec des traitements permettant une meilleure distinction des marges d'exérèse [Selbekk 2012], la qualité des images est dépendante de l'expérience et de la technique d'acquisition de l'utilisateur.

Afin de fournir une approche optimale de la localisation des résidus tumoraux en peropératoire, un appareil de neuronavigation peut être couplé à la sonde échographique, donnant ainsi la position et l'orientation de la sonde dans la cavité d'exérèse. Pour les hauts grades, on observe une augmentation de 100% des performances de sensibilité et de 8% de spécificité dans la détection de tumeurs résiduelles en utilisant une sonde échographique naviguée [Renovanz 2014]. La combinaison de l'échographie peropératoire naviguée avec d'autres modalités et techniques, comme la tractographie en planning, peuvent contribuer à l'augmentation du taux d'exérèse [Rueckriegel 2016].

Récemment, l'arrivée de sondes échographiques 3D permettent d'obtenir des images de meilleure résolution (résolution d'une qualité proche de l'IRM, voir figure 2.11) que les sondes 2D datant d'une dizaine d'années, grâce aux avancées réalisées en réduction d'artefact, que les sondes 2D datant d'une dizaine d'années [Coburger 2014]. En associant l'échographie 3D avec les systèmes de neuronavigation dans les blocs

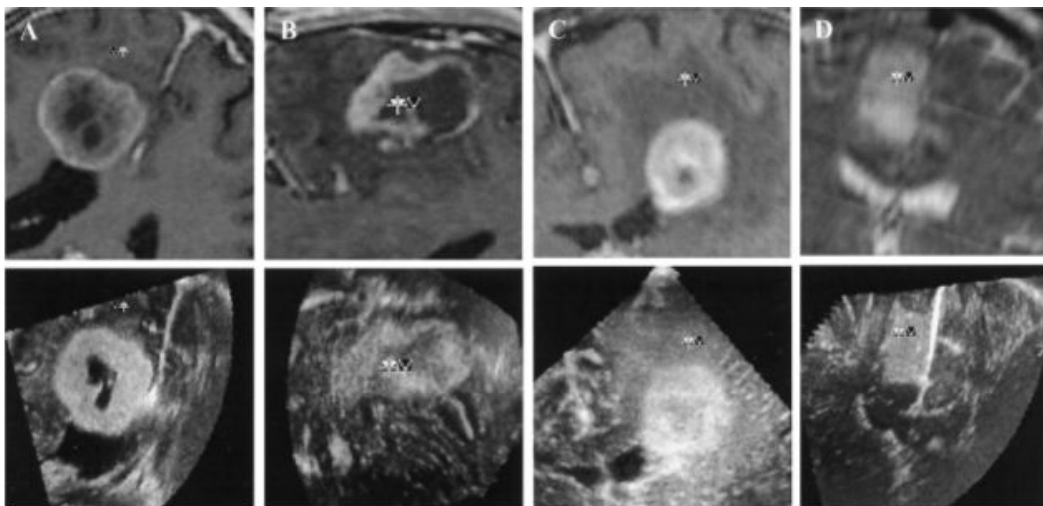


FIGURE 2.11 – Comparaison de la qualité des images échographiques 3D avec l'IRM. Ligne du haut : images IRM T1. Ligne du bas : images échographiques 3D correspondantes. Colonne A : métastase. Colonne B : glioblastome (grade IV). Colonne C : astrocytome anaplasique (grade III). Colonne D : astrocytome de bas grade (grade II). Illustration : [Unsgaard 2002].

opératoires il est possible d'améliorer considérablement la qualité de la détection des marges d'exérèse, permettant d'augmenter les taux d'exérèses de gliomes de bas grade [Šteňo 2012], même dans des cas particulièrement difficiles [Šteňo 2016]. Sa forte corrélation anatomique avec l'IRM (82.5% selon [Moiyadi 2016]) et métabolique avec l'histopathologie (74% de corrélation pour les bas grades selon [Unsgaard 2005])

en fait un outil extrêmement pertinent pour une utilisation peropératoire. L'échographie 3D naviguée permet une imagerie peropératoire en temps réel, à faible cout, permettant une mise a jour rapide des marges d'exérèse sur le planning préopératoire (voir exemple d'utilisation, figure 2.12). Elle constitue une très bonne alternative aux IRM en cas d'urgence et d'indisponibilité de la machine [Unsgaard 2002].

Le problème majeur de l'échographie en neurochirurgie concerne en général l'appa-

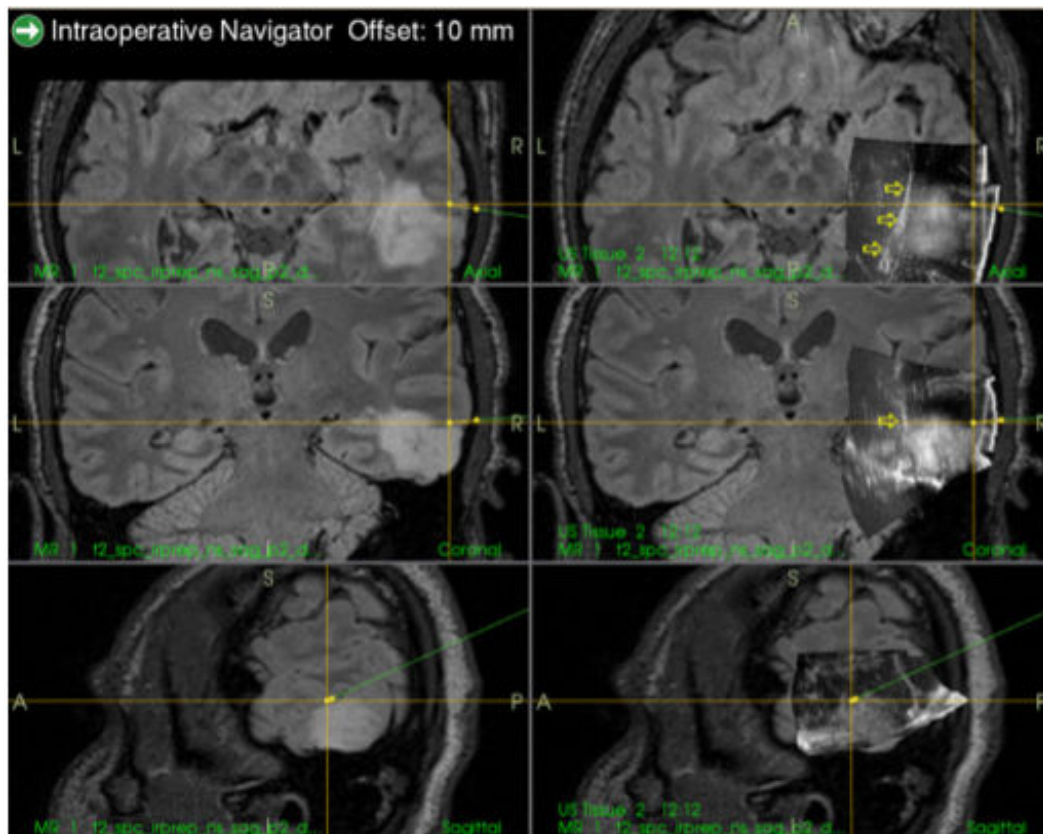


FIGURE 2.12 – Echographie 3D naviguée peropératoire durant une chirurgie d'exérèse de gliome de bas grade. Colonne gauche : volume IRM préopératoire (3D FLAIR). Colonne droite : images échographiques 3D de la surface scannée fusionnée avec le volume IRM préopératoire à l'aide du système de navigation. Illustration : [Šteňo 2012].

rition d'artefact sur les images dus aux saignements survenant durant l'opération, dégradant les images au fur et à mesure. Afin d'atténuer ces artefacts, de nouveaux fluides permettant le contact entre la sonde et la surface ont été récemment développés [Jakola 2014, Šteňo 2015]. De plus, pour une utilisation optimale, le champ opératoire doit être maintenu horizontal pour permettre aux solutions d'englober la région scannée, amenant ainsi de fortes contraintes dans le bloc.

### 2.3.4 Discussion

Dans cette section, les principales modalités d'imagerie peropératoire concernant la chirurgie des gliomes ont été brièvement présentées. Chacune de ces modalités présentent un avantage important dans l'aide au chirurgien par rapport à une chirurgie conventionnelle guidée par neuronavigation. Elles guident le chirurgien dans sa décision de continuer ou non l'exérèse, par la visualisation des structures anatomiques, des résidus tumoraux et des limites tumorales, particulièrement dans les cas de GHG. Cependant, dans le cas des GBG les modalités proposées comportent des contraintes importantes. En effet, l'imagerie par fluorescence est la technique d'imagerie peropératoire la plus pertinente en terme de visualisation et d'utilisation car elle permet une visualisation directe des marges d'exérèse sans interrompre de manière significative le flux chirurgical. Cependant, les GBG ne sont pas réactifs au fluorophores. L'IRMp propose également une solution efficace pour détecter les résidus tumoraux, à l'aide d'images haute résolutions et de techniques d'imagerie fonctionnelle des machines à haut champ magnétique. Cependant, les contraintes d'utilisation liées au champ magnétique dans le bloc opératoire et le temps chirurgical allongé d'environ 1h30 pour l'acquisition des images, faisant de l'IRMp une modalité complexe à mettre en oeuvre. Enfin, l'utilisation des sondes échographiques semblent être un bon compromis dans la détection des marges d'exérèse. Cette modalité à faible coût combinée à une système de neuronavigation permet de se repérer en temps réel dans les images de planning et de mettre à jours les images chargées dans le système, avec une bonne résolution spatiale pour les sondes échographiques 3D. Malgré ces avantages, l'utilisation de l'imagerie échographique 3D naviguée requiert un contact direct entre la sonde et la surface d'intérêt qui doit être maintenue horizontalement pour l'acquisition.

Pour améliorer la qualité de la chirurgie dans les GBG et ainsi augmenter l'espérance et la qualité de vie du patient, nous souhaitons utiliser une modalité rassemblant les avantages de celles précédemment citée, en limitant leurs inconvénients respectifs. Cette modalité ne devra pas nécessiter d'interruption trop longue de la chirurgie, devra être portative et ergonomique pour l'utilisateur, tout en possédant une résolution élevée pour une visualisation pertinente des marges et résidus tumoraux.



# Imagerie fonctionnelle peropératoire par sonde nucléaire naviguée

---

## Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>La médecine nucléaire . . . . .</b>	<b>31</b>
3.1.1	Définition . . . . .	31
3.1.2	Radiotraceurs . . . . .	32
3.1.3	Neuro-oncologie . . . . .	35
3.1.4	Imagerie TEP . . . . .	40
<b>3.2</b>	<b>L'imagerie surfacique de positons . . . . .</b>	<b>46</b>
3.2.1	Introduction . . . . .	46
3.2.2	Sonde nucléaire type bêta . . . . .	46
3.2.3	De la mesure des positons à l'imagerie . . . . .	47
3.2.4	Principe de fonctionnement . . . . .	53
3.2.5	Reconstruction par modèles d'acquisition . . . . .	57
<b>3.3</b>	<b>Discussion . . . . .</b>	<b>60</b>
3.3.1	Objectif : proposition de l'ISP en neurochirurgie . . . . .	61
3.3.2	Limites de l'ISP . . . . .	62

---

Comme alternative aux modalités d'imagerie peropératoire présentées dans le chapitre 2, nous proposons l'intégration de la médecine nucléaire en neurochirurgie et plus particulièrement l'utilisation de sondes nucléaires naviguées. Le chapitre suivant présente dans un premier temps les principes généraux de l'imagerie en médecine nucléaire, et, plus en détail, les notions d'émission de radiation. Dans un second temps, nous introduirons le concept d'imagerie proposé dans cette thèse : l'imagerie surfacique de positon. Dans cette section finale, le principe et les méthodes de traitement d'images associées seront explicités.

## 3.1 La médecine nucléaire

### 3.1.1 Définition

La médecine nucléaire est une spécialité utilisée en complément d'examens anatomiques dans des buts thérapeutiques ou diagnostics. Elle se base sur la fixation



et la distribution d'un radiopharmaceutique dans le corps du patient préalablement administré le plus souvent par voie intraveineuse, orale ou encore par inhalation. Le radiopharmaceutique est une substance radioactive associant un radionucléide (un radionucléide est un élément émetteur de rayonnements radioactifs) et une molécule vectrice (correspondant à une molécule chimique ou humaine métabolisée par un organe cible) [Buvat 2006]. La sélection de la nature de l'isotope radioactif du radiopharmaceutique employé est dépendante de l'organe ciblé, permettant d'étudier son métabolisme. On appelle aussi ce radiopharmaceutique "radiotraceur". En thérapie, l'administration de fortes doses de radiopharmaceutique permet de traiter certaines maladies en déposant son énergie directement au contact du tissu ciblé pour le détruire. On appelle cela la radiothérapie vectorisée. A titre d'exemple, l'iode-131 ( $^{131}I$ ) est employée afin de traiter le cancer de la thyroïde. En diagnostic, l'objectif est de visualiser le métabolisme d'un radiotraceur administré en faible dose au patient, au sein d'un organe ciblé. Les radiations alors émises par l'organe seront détectées par des capteurs dédiés, permettant la reconstruction de cartographie de distribution 2D ou 3D du radiotraceur suivant la technologie employée. De telles cartographies constituent des images fonctionnelles du patient, permettant l'étude de processus biochimiques et physiologiques de l'organe correspondant à la molécule vectrice du radiopharmaceutique. Pour compléter l'exemple précédent, l'iode-123 ( $^{123}I$ ) permet d'étudier le métabolisme thyroïdien [Coequyt 1997].

### 3.1.2 Radiotraceurs

Dans un radiotraceur, les noyaux des atomes radioactifs sont instables (on caractérise l'instabilité d'un noyau par un trop grand nombre de nucléons ou un déséquilibre entre les nombres de protons et de neutrons), créant un surplus d'énergie conduisant à une désintégration de l'atome évoluant vers un état plus stable. Ce surplus d'énergie se manifeste sous la forme de rayonnements dit ionisants. Les radiopharmaceutiques existants sont caractérisés par la nature de leur rayonnement, de l'énergie émise et leur période de demie-vie, variant selon l'isotope radioactif sélectionné. Parmi les isotopes radioactifs disponibles en médecine nucléaire, on observe principalement les émetteurs de positons ou anti-électron appelés particules  $\beta^+$  et les émetteurs de photons, également appelés rayons  $\gamma$ .

#### 3.1.2.1 Emission de $\beta^+$

Les particules bêta, ou positons, sont émises par des atomes ayant une différence entre le nombre de protons et de neutrons trop importante. Dans le cas d'une désintégration  $\beta^+$ , un proton ( $p^+$ ) est converti en neutron ( $n$ ) et en positon ( $e^+$ ) par la formule de désintégration présentée dans l'équation 3.1 (changement de la nature du noyau) [Turkington 2001].  $\nu_e$  représente le neutrino-électron, qui ne sera pas explicité ici.



La portée des positons émis à haute énergie dans l'air est de quelques mètres, et peuvent être arrêtés par une feuille d'aluminium. Les radiotraceurs émetteurs de  $\beta^+$  sont essentiellement utilisés en tomographie d'émission de positons (TEP). On peut généraliser la désintégration  $\beta^+$  par la formule suivante :



où  $X$  représente l'isotope de masse  $Z$  et  $Y$  l'élément de masse  $Z - 1$  directement à gauche de l'élément  $X$  sur le tableau de Mendeleïev.

### 3.1.2.2 Emission de $\gamma$

Les rayons gamma, appelés également photons, sont émis par des atomes lors du passage de l'état de leur noyau d'une haute à une faible énergie. Une désintégration gamma ( $\gamma$ ) fait souvent suite à une première désintégration  $\beta$ . Ces rayonnements  $\gamma$  sont des ondes électromagnétiques de même nature que la lumière ou les rayons X, avec une forte énergie, parcourant quelques mètres dans l'air et pouvant être arrêtés par une large épaisseur de plomb ou de béton. A titre d'exemple, le cobalt-60 ( $^{60}\text{Co}$ ) se transforme en nickel 60\* avec un noyau excité ( $^{60}\text{Ni}^*$ ) par une désintégration  $\beta^-$  suivant la formule de désintégration 3.3.



Ensuite, le  $^{60}\text{Ni}^*$  dont le noyau est excité (ce qui correspond à un état de haute énergie) produit deux photons afin de retrouver un état stable (correspondant à un état de basse énergie) suivant la formule de désintégration  $\gamma$  3.4



Les radiotraceurs émetteurs de  $\gamma$  sont utilisés en tomographie d'émission monophotonique (TEMP), technique d'imagerie également appelée scintigraphie.

L'énergie émise par la désintégration d'un isotope radioactif dépend bien évidemment de sa nature. En général, on considère que les particules bêta sont à haute énergie et les rayonnements gamma à haute énergie. Il est possible de calculer ces énergies de désintégration à l'aide de la formule de la conséquence de la relativité d'Albert Einstein, énoncée dans l'équation 3.5.

$$E = mc^2 \quad (3.5)$$

Soit,  $E$  l'énergie exprimée en électron-volt ( $\text{eV}$ <sup>7</sup>),  $m$  la masse du réactif (Kg) et  $c$  la célérité (soit la vitesse de la lumière :  $3 \times 10^8 \text{ m/s}$ ). La notion de radioactivité est définie comme le nombre de désintégrations par seconde, exprimée en Becquerel (Bq). La radioactivité d'un traceur décroît plus ou moins vite dans le temps en fonction de la demi-vie (également appelée période) de l'isotope radioactif sélectionné. La

---

7.  $1 \text{ eV} \simeq 1.6 \times 10^{-19} \text{ joule}$

demi-vie ( $t_{1/2}$ ) d'un isotope correspond au temps mis pour perdre la moitié de son activité. Il est possible d'estimer l'activité  $N(t)$  d'un radiotraceur (son nombre de noyaux d'isotope) à un instant  $t$ , en connaissant sa quantité initiale  $N_0$ , à l'aide de la formule fondamentale de la décroissance radioactive [Zanca 2012], présentée dans l'équation 3.6.

$$N(t) = N_0 \times e^{-\lambda t} \quad (3.6)$$

Dans la formule 3.6,  $\lambda$  correspond à une constante radioactive, calculée de manière à obtenir la moitié de l'activité  $N_0$  à  $t = t_{1/2}$ , équation 3.7.

$$N(t_{1/2}) = \frac{1}{2}N_0 \quad (3.7)$$

En conséquence, la combinaison des deux équations 3.6 et 3.7 permet de retrouver la valeur de  $t_{1/2}$  suivant la formule 3.8.

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda} \quad (3.8)$$

Enfin, la production d'isotopes radioactifs dépend du coût et du temps de demi-vie. Un réacteur nucléaire permet de générer de grandes quantités d'isotopes à demi-vie longue, pour un faible coût. Un cyclotron (voir figure 3.1) permet d'obtenir des isotopes émetteurs de positons à courte demi-vie comme le  $^{18}F$  ( $t_{1/2} \simeq 110$  minutes) pour une utilisation à proximité du site, à un coût plus élevé. Enfin, un générateur permet d'obtenir à tout moment des isotopes tels le technétium-99m ( $^{99m}Tc$ ,  $t_{1/2} = 6$  heures) pour un coût faible.



FIGURE 3.1 – Cyclotron de Saint-Herblain (Nantes). Illustration : Nathalie Blanc.

### 3.1.3 Neuro-oncologie

Parmi les nombreux radiopharmaceutiques existant dans le domaine de la médecine nucléaire, les radiotraceurs TEP sont employés en neuro-oncologie. Les isotopes  $^{18}\text{F}$  sont des émetteurs de  $\beta^+$  possédant une demi-vie de 109.77 minutes pour une utilisation en imagerie diagnostique. Après un parcours des positons dans la matière de l'ordre de quelques millimètres (parcours moyen d'environ 0.6 mm dans l'eau [Buvat 2006]), sa rencontre avec un électron du milieu où il évolue provoque une réaction d'annihilation, générant deux photons gamma énergétiques de 511 KeV chacun, émis dos à dos (en coïncidence), suivant la formule de désintégration énoncée en 3.9 et illustrée en figure 3.2.



Pour la neuro-oncologie, nous traiterons par la suite de deux radiotraceurs basés sur

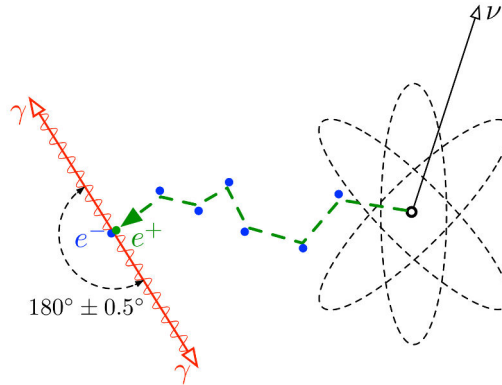


FIGURE 3.2 – Réaction d'annihilation de l'isotope  $^{18}\text{F}$ . Suite à une désintégration  $\beta^+$ , un positon  $e^+$  et un neutrino  $\nu$  sont générés. Le parcours du positon dans le milieu est représenté en tirets verts, les deux photons résultants de la rencontre avec un électron en bleu (réaction d'annihilation) sont représentés en rouge. Illustration : Jens Maus.

l'isotope  $^{18}\text{F}$  et de leur utilisation en TEP : le fluoro-déoxy-glucose ( $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ ) et le fluoro-éthyl-thyrosine ( $^{18}\text{F} - \text{FET}$ ). En routine clinique neuro-oncologique, les images TEP permettent alors d'évaluer visuellement l'activité tumorale ainsi que de manière quantitative la fixation du radiotraceur. En effet, l'utilisation de régions d'intérêts contourées sur les images telles la région tumorale et les matières blanches et grises (ces deux matières sont utilisées ici comme références) permettent de déterminer des ratios renseignant sur la nature et le grade de la tumeur observée. Dans la littérature, on observe 3 principaux ratios : tumeur/matière grise (ou tumeur/tissu sain), tumeur/matière blanche et le SUV, valeur de fixation normalisée (Standardized Uptake Value), calculée suivant l'équation 3.10 où  $C_{ROI}$  représente la fixation dans le tissu d'intérêt en KBq/mL  $D$  la dose injectée en KBq et  $P$  le poids du patient

en Kg.

$$SUV = \frac{C_{ROI}}{D \times P} \quad (3.10)$$

Suivant ce que l'on désire relever, la fixation  $C_{ROI}$  pourra par exemple représenter la valeur moyenne des pixels de la région d'intérêt, pour obtenir le SUV moyen. La répartition uniforme du traceur dans l'organisme est caractérisée par un SUV de 1. Lorsque cette valeur est supérieure, il y a hyperfixation du traceur dans l'organisme, correspondant à un tissu cancéreux.

### 3.1.3.1 La TEP au FDG (fluoro-déoxy-glucose)

Recommandé par l'ESMO (European Society for Medical Oncology [ESM ]), le  $^{18}F - FDG$  est un radiotracer analogue du glucose (sucre) largement utilisé comme outil de diagnostic en oncologie. Son utilisation est basée sur la consommation de glucose accrue des cellules malignes par rapport aux cellules saines. Les acquisitions d'images de TEP au  $^{18}F - FDG$  consistent alors en une mesure de l'activité métabolique en fonction de la consommation de glucose des cellules du tissu observé.

En routine, les acquisitions d'images de TEP sont réalisées en double phase après une injection d'une dose de 200 à 300 MBq de  $^{18}F - FDG$  : 2 acquisitions à 1 heure et 5 heures après injection. Les acquisitions tardives permettent l'observation de la rétention du traceur au niveau tumoral, phénomène appelé "wash out". Ce phénomène correspond à la disparition de la fixation normale du traceur, mais conservée dans les tissus cancéreux.

A l'aide de la TEP au  $^{18}F - FDG$ , il est possible d'étudier le grade histologique des tumeurs et la survie des patients en étudiant la fixation du traceur dans les images, représentée par le SUV. Ce radiotracer permet par exemple de différencier les GHG des métastases [Kosaka 2008]. Il permet également la distinction entre des récives tumorales et des tissus cicatriciels dus à une radiothérapie [Langleben 2000].

Dans les gliomes, les images de TEP au  $^{18}F - FDG$  de l'étude de [Padma 2003] présentent un taux de fixation élevé dans les GHG (dans 94% des tumeurs, comportant 6% de bas grades) et un taux de fixation faible dans les GBG (pour 86% des patients, comportant 14% de hauts grades). La figure 3.3 présente différents taux de fixation typiques, suivant le grade tumoral.

Pour un cas histologiquement avéré de GBG, une forte fixation correspondra à une transformation vers une forme anaplasique de la maladie. L'utilisation du  $^{18}F - FDG$  est recommandée pour le suivi de la dégénérescence anaplasique des GBG, ainsi que pour l'évaluation des récurrences après un traitement.

L'hétérogénéité des fixations tumorales, dépendant des patients, donne en général une valeur de sensibilité des images TEP variant entre 70% et 100% pour une spécificité moyenne de 75%. Il est possible d'améliorer les performances de détection des images de la TEP au  $^{18}F - FDG$  en les fusionnant avec les volumes IRM de haute définition pour obtenir une référence anatomique de haute précision comparée aux images TDM.

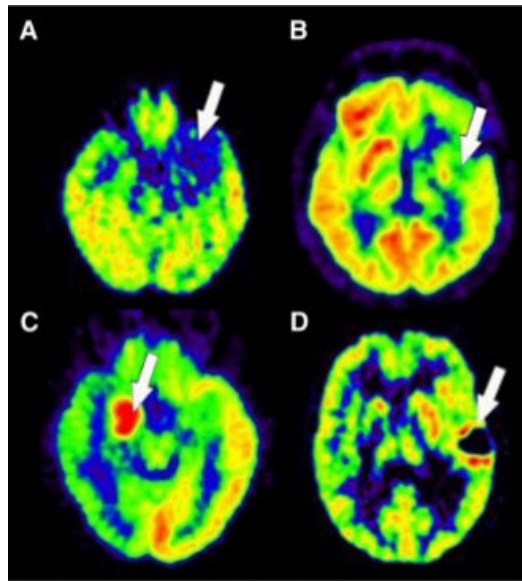


FIGURE 3.3 – Activité métabolique de différents grades de gliomes, imagerie TEP au  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ . Matière grise (MG) en bleu et matière blanche (MB) en vert-jaune. (A) Grade II, astrocytome avec un niveau de fixation tumorale inférieur à celui de la MG. (B) Grade III, fixation tumorale légèrement supérieur à la MG et inférieur à la MB. (C) Grade II, oligodendrogliome avec activité métabolique supérieure à la MG et à celle de l’astrocytome. (D) Grade IV, glioblastome, nécrose centrale caractérisée (pas d’activité) avec haute fixation sur les bordures. Illustration : [Heiss 2011].

### 3.1.3.2 La TEP au FET (fluoro-éthyl-tyrosine)

A l’aide du radiotracteur  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ , il est possible d’évaluer le grade tumoral et de différencier la récurrence tumorale d’un tissu inflammatoire. Malgré le fait que ce radiotracteur soit employé en oncologie pour sa multiplicité d’utilisation et sa haute disponibilité dans les centres, son utilisation pour les GBG est limitée pour la délimitation tumorale et le guidage des biopsies. En effet, la consommation globale de glucose du cerveau conduit à une fixation de traceur dans l’ensemble des tissus sains. Comme solution, l’utilisation de traceurs dérivés des acides aminés est proposée. Parmi les traceurs disponibles, on trouve par exemple le  $^{11}\text{C} - \text{MET}$  ( $^{11}\text{C}$ -méthionine) qui permet d’obtenir de fortes fixations dans les tumeurs et de très faibles dans le cerveau sain, notamment pour les GBG [van Baardwijk 2006]. Cependant, un tel traceur est réservé aux centres disposant d’un cyclotron sur site du fait de la très courte demi-vie de l’isotope  $^{11}\text{C}$  : 20 minutes.

Le  $^{18}\text{F} - \text{FET}$  est un radiotracteur dérivé des acides aminés analogues de la tyrosine<sup>8</sup>. Il est directement capté par les récepteurs des acides aminés des cellules cancéreuses et faiblement dans les tissus sains et dans les cellules non néoplasiques de l’inflam-

8. acide aminé précurseur de certains neurotransmetteurs faisant circuler l’information dans le cerveau.

TABLE 3.1 – Comparaison des ratios maximum tumeur/tissu sain dans les gliomes entre le  $^{18}F - FET$  et le  $^{18}F - FDG$  [Pauleit 2009].

Gliome	$L_{max}/TS$ (FET)	$L_{max}/MB$ (FDG)
Grade II	$2.1 \pm 0.8$	$1.5 \pm 0.6$
Grade III	$3.7 \pm 1.5$	$2.5 \pm 1.2$
Grade IV	$3.6 \pm 0.8$	$2.4 \pm 0.7$

mation [Langen 2006]. En routine clinique, deux types d’acquisition d’images TEP peuvent être réalisées après une injection d’une dose de 3.7 MBq/kG en moyenne (soit environ 260 MBq injectée pour un humain de 70 Kg) réalisée par une acquisition dynamique en 60 minutes (5 images de 1 min et 11 images de 5 min) ou une acquisition cinétique de 30 à 60 minutes après injection (3 acquisitions de 10 min). L’utilisation de la TEP au  $^{18}F - FET$  permet la définition des tumeurs infiltrantes, la détection de récurrence et la différenciation tumeur/lésion non néoplasique à partir du haut contraste des images obtenues aussi bien pour les haut que les bas grades [Weber 2000]. Suivant l’étude comparative de [Pauleit 2009], un rehaussement global du contraste des images TEP au  $^{18}F - FET$  est observé par rapport aux images obtenues avec le  $^{18}F - FDG$ . Une amélioration de la fixation tumorale comparée au cerveau sain est observée dans 86% des cas pour le  $^{18}F - FET$  contre 35% avec le  $^{18}F - FDG$ . Le  $^{18}F - FET$  permet alors de définir avec plus de précision des limites tumorales sur les images de chaque patient, impossible avant avec le  $^{18}F - FDG$  (voir figure 3.4) et d’améliorer l’identification de tumeurs en biopsie guidée et en exérèse dans 76% des patients, contre seulement 28% avec un guidage par  $^{18}F - FDG$ . Le tableau 3.1 présente les ratios tumeur/tissu sain maximum obtenus dans cette étude sur les images de gliome de bas et haut grade suivant le traceur employé. Dans ce tableau,  $L_{max}/TS$  représente le ratio de la valeur des pixels maximum de la lésion  $L$  sur les pixels moyens du tissu sain  $TS$  dans le cas du traceur  $^{18}F - FET$ .  $L_{max}/MB$  représente le ratio de la valeur des pixels maximum la lésion  $L$  sur les pixels moyens de la matière blanche  $MB$  dans le cas du traceur  $^{18}F - FDG$ .

Dans la détection de gliomes récurrents après un traitement, la fusion des images d’IRM et de TEP au  $^{18}F - FET$  améliore de manière significative la différenciation entre une tumeur récurrente et une lésion bénigne provenant de la thérapie initiale [Pöpperl 2004]. En effet, les performances de l’IRM seule atteignent une bonne sensibilité (Se = 96%) mais une spécificité plutôt faible (Spe = 53%) dans l’identification des cellules tumorales comparée à l’histologie de référence [Pauleit 2005]. Littéralement, l’IRM va surestimer la localisation tumorale, au risque élevé de considérer du tissu sain. Le recalage et la fusion avec l’imagerie TEP au  $^{18}F - FET$  va améliorer la spécificité de la détection tumorale de manière significative pour une sensibilité

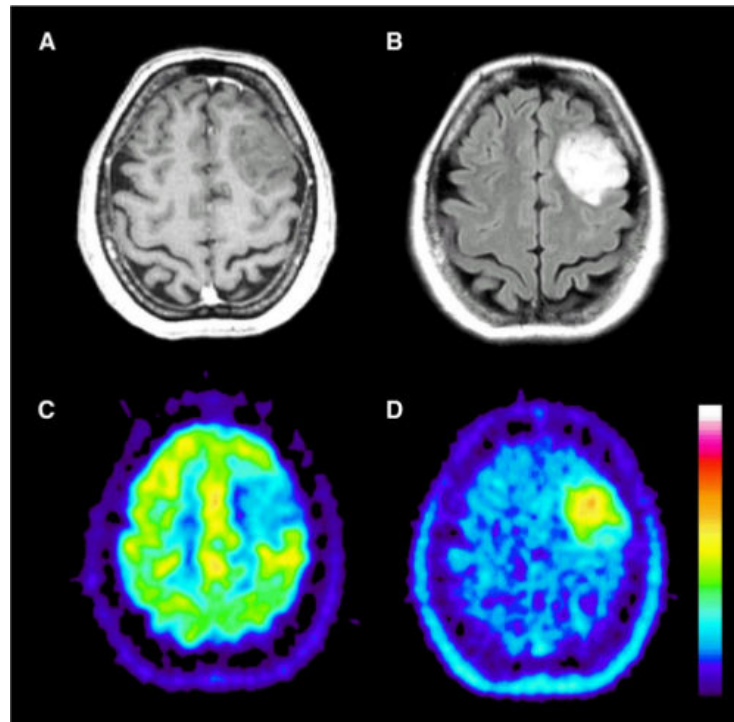


FIGURE 3.4 – Patient atteint d’un gliome de grade II (astrocytome diffus). (A) IRM T1 rehaussé (pas de prise de contraste). (B) IRM FLAIR T2. (C) Fixation du  $^{18}\text{F}$ –*FDG* en TEP. (D) Fixation du  $^{18}\text{F}$ –*FET* en TEP. Illustration : [Pauleit 2009].

acceptable :  $\text{Se} = 93\%$  et  $\text{Spe} = 94\%$ .

### 3.1.3.3 La TEP au DOPA (fluoro-deoxy-phenylalanine)

Parmi les radiopharmaceutiques existant basés sur les acides aminés, le  $^{18}\text{F}$  – *DOPA* propose une alternative aux traceurs s’appuyant sur l’isotope  $^{11}\text{C}$ , dont la demie-vie est de 20 minutes. Le  $^{18}\text{F}$  – *DOPA* est un dérivé des acides aminé analogue de la dopamine, un neurotransmetteur, rapidement accumulé dans les tumeurs cérébrales et en particulier dans les tumeurs primitives. Similairement au  $^{18}\text{F}$  – *FET*, le  $^{18}\text{F}$  – *DOPA* va s’accumuler à un taux plus élevé dans les tumeurs cérébrales que dans le tissu sain [Heiss 1996]. Le  $^{18}\text{F}$  – *DOPA* permet d’effectuer la distinction entre une récurrence tumorale et une nécrose due aux radiations, dans le cas des GBG. En routine clinique, une dose de 3.5 MBq/kg est injectée au patient avant l’acquisition d’images TEP, représentant environ 245 MBq pour un humain de 70 kg. Des acquisitions dynamiques peuvent alors être réalisées en 40 minutes : 6 acquisitions de 20 secondes, 8 acquisitions de 60 secondes et 6 acquisitions de 300 secondes. Des acquisitions statiques peuvent également être réalisées après l’injection du radiotracer en 40 minutes. L’utilisation de la TEP au  $^{18}\text{F}$  – *DOPA* a montré un réhaussement global du contraste des images, particulièrement pour les récurrences



de GBG [Tripathi 2009].

Par comparaison avec les images de TEP au  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ , l'étude de [Chen 2006] montre une amélioration du contraste des images de TEP au  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$  dans les gliomes. Concernant les GHG, un ratio tumeur/tissu sain moyen de  $2.5 \pm 0.73$  est obtenu avec le  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$ , contre un ratio moyen de  $1.23 \pm 0.69$  pour le  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ . Les GBG bénéficient d'une amélioration de contraste également importante par la TEP au  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$ , pour un ratio moyen de  $1.95 \pm 0.69$  contre  $0.66 \pm 0.33$  pour le  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$  (hypofixation). Il est à noter que l'utilisation du  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$  permet l'amélioration des performances de détection tumorale en terme de sensibilité, augmentant la valeur initiale obtenue par le  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$  de 61% à 96%.

L'étude de [Kratochwil 2014] présente la comparaison du  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$  avec le  $^{18}\text{F} - \text{FET}$  en imagerie TEP pour la détection de gliomes. Cette étude montre une amélioration générale des SUV pour le  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$ . Pour les GHG, le  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$  permet d'obtenir une valeur de SUV moyen de 5.23 contre une valeur de 3.17 avec le  $^{18}\text{F} - \text{FET}$ . Le  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$  permet d'améliorer également le SUV moyen dans la détection des GBG, partant d'une valeur de SUV moyen de 3.24 avec le  $^{18}\text{F} - \text{FET}$ , à une valeur de 4.92. Malgré l'amélioration globale du contraste des images TEP pour la détection des GBG (la détection est nettement plus précise dans certains cas, voir figure 3.5), l'utilisation du  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$  n'est pas recommandée pour l'évaluation du grade de récives tumorales.

### 3.1.4 Imagerie TEP

Après la brève présentation des bases de la médecine nucléaire et des principaux radiotraceurs utilisés pour notre contexte neurologique, cette section introduit ici les principes physiques et mathématiques de la génération d'image de tomographie d'émission de positons (TEP). L'imagerie de la distribution tridimensionnelle (3D) d'un traceur dans le corps d'un patient se base sur la mesure implicite des positons par la détection des deux photons suite à la désintégration  $\beta^+$ . Trois étapes principales sont nécessaires à la génération d'images TEP : la détection des coïncidences, la définition de la matrice système et la reconstruction tomographique de la distribution 3D du traceur (voir [De Dreuille 2004] pour le principe général détaillé de la TEP).

#### 3.1.4.1 Détection des coïncidences

Afin de détecter les rayonnements gamma autour du patient, les capteurs d'un appareil TEP sont arrangés en série de couronnes (voir figure 3.6a). Chaque anneau est composé de bloc de détecteurs élémentaires, constitués d'un cristal scintillateur émettant de la lumière après absorption d'un photon et d'un photomultiplicateur transformant la lumière en signal. Un tel système permet d'acquérir des données simultanément pour tous les angles. Une désintégration  $\beta^+$  étant caractérisée par l'émission de deux photons gamma de 511 KeV de directions opposées (rayonnement gamma représenté en vert dans la figure 3.6a), il est possible de déterminer

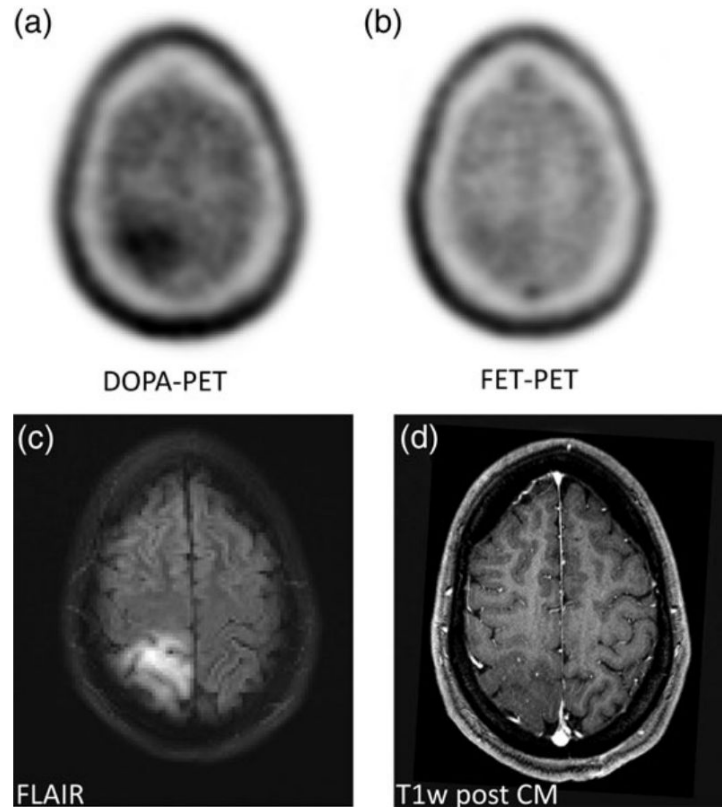


FIGURE 3.5 – Patient atteint d’un gliome de grade II (astrocytome). (a) Fixation du  $^{18}\text{F} - \text{DOPA}$  en TEP. (b) Fixation du  $^{18}\text{F} - \text{FET}$  en TEP. (c) IRM FLAIR T2. (d) IRM T1 réhaussé. Illustration : [Kratochwil 2014].

la projection du lieu d’annihilation à l’aide du circuit de coïncidences. En effet, sur deux détecteurs diamétralement opposés, on considérera la ligne de réponse (Line Of Response : LOR) où les photons seront considérés valides (voir exemple en figure 3.6b) si :

- leur énergie est proche de 511 KeV,
- l’intervalle de détection est d’environ 10 nS.

Chaque coïncidence détectée est alors stockée pour la phase de reconstruction des images.

L’imagerie TEP consiste à représenter l’intensité inconnue  $c$  de chaque lieu d’émission de positon  $j$  sur un volume discrétisé en  $N$  voxels, à partir des  $M$  coïncidences mesurées. L’ensemble des activités inconnues des voxels est noté  $\mathbf{c} = \{c_j\}$ . On représente par  $m_i$  les intensités mesurées de chaque LOR  $i$  des coïncidences détectées. Chaque intensité représente la moyenne du nombre de détections relevée sur la LOR correspondante, l’ensemble des mesures étant désigné par  $\mathbf{m} = \{m_i\}$

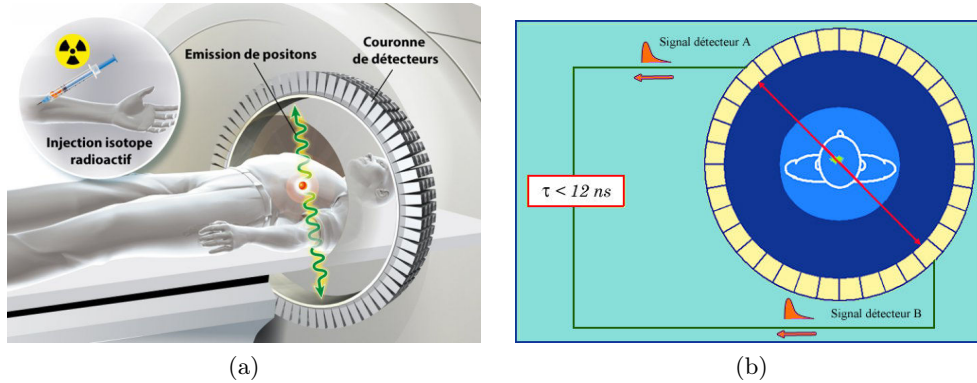


FIGURE 3.6 – Scanner TEP. (a) Illustration de la détection des photons. (b) Illustration du circuit des coïncidences (LOR en rouge). Illustrations : Hospital Privé d’Anthony et A. Aurengo, Hospital Pitié-Salpêtrière.

dont l’unité est le nombre de coups, ou d’événements, par secondes (cps). L’équation 3.11 représente mathématiquement le domaine de représentation de la TEP par la relation de linéarité entre les lieux d’émission de positon et les lieux de mesure des détections.

$$m_i = \sum_j a_{ij} \cdot c_j \quad (3.11)$$

Dans l’équation 3.11, les coefficients  $a_{ij}$  de la matrice système  $\mathbf{A} = \{a_{ij}\}$  correspondent aux valeurs de pondération de chaque voxel  $j$  contenu dans la LOR  $i$ , définies en fonction des contraintes physiques et géométriques du scanner TEP.

### 3.1.4.2 Matrice système

La matrice système  $\mathbf{A}$  décrit mathématiquement le lien entre le patient et les mesures de radioactivité, en considérant les effets géométriques et physiques du scanner TEP utilisé. Les coefficients  $a_{ij}$  de la matrice système  $\mathbf{A}$  représentent la probabilité qu’un événement émis dans le pixel  $j$  soit détecté dans la projection (ou LOR)  $i$ .

Dans la littérature, la détermination des matrices système s’effectue à partir de modèles connus, basés sur des approches analytiques, des mesures ou des simulations numériques. Généralement, la matrice  $\mathbf{A}$  est définie en considérant :

- la géométrie du scanner TEP,
- la résolution spatiale des détecteurs,
- les phénomènes physiques de détection (voir figure 3.7),
- et le milieu d’évolution du radiotraceur.

La figure 3.8 présente trois types de modèle de matrice système. Pour chaque type, les coefficients de la matrice d’atténuation sont représentés pour une seule ligne de réponse (en rouge). La ligne  $i$  de la matrice système comporte l’ensemble des  $N$  coefficients correspondant au modèle considéré.

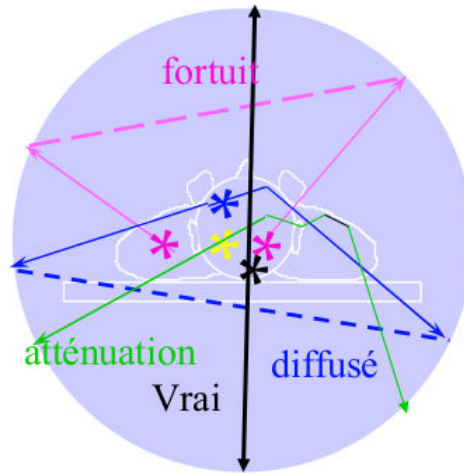


FIGURE 3.7 – Représentation des types de coïncidences acceptées par le scanner TEP : détection vraie (noir), atténuée (vert), diffusée (bleue) et fortuite (rose). Illustration : [Trébossen 2004].

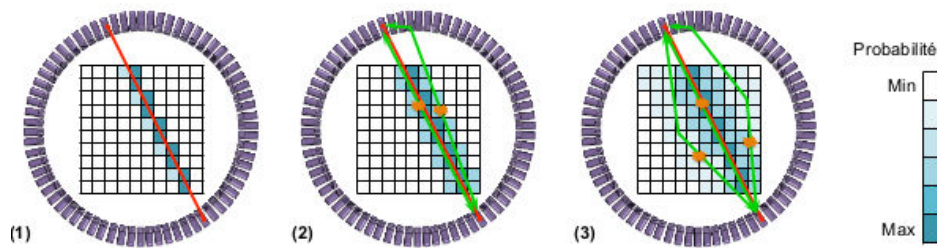


FIGURE 3.8 – Exemples de matrice système pour une ligne de réponse (en rouge) sur champ de vue TEP voxelisé. La probabilité qu'un voxel soit pris en compte dans la ligne de réponse est proportionnelle à l'intensité de la couleur. (1) Modèle basé sur la géométrie du scanner. (2) Modèle combinant le modèle (1) et la résolution spatiale des détecteurs. (3) Modèle combinant les modèles (1) et (2) à la prise en compte des phénomènes physiques de détection et du milieu d'évolution du traceur. Illustration : [Moreau 2014].

### 3.1.4.3 Reconstruction

L'objectif de l'étape de reconstruction est de retrouver, dans le champ de vue de la TEP, la valeur d'intensité de chaque voxel  $c_j$  à partir des mesures de coïncidence  $m_i$  et des coefficients  $a_{ij}$  de la matrice système. La qualité des images reconstruites dépendent directement de la manière dont sont estimées les  $a_{ij}$ . Dans cette thèse, la reconstruction itérative a été sélectionnée pour la qualité des images obtenues comparée à une rétroprojection filtrée classique [De Dreuille 2004].

Lorsque la matrice système  $\mathbf{A}$  a été définie et que les coïncidences  $\mathbf{m}$  aient été comp-

tées durant une acquisition, le calcul des voxels  $\mathbf{c}$  doit être effectué par résolution du système linéaire généralisé par :

$$\mathbf{m} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{c} \quad (3.12)$$

ensuite, afin d'obtenir la valeur des voxels  $\mathbf{c}$ , il est nécessaire de déterminer l'inverse de la matrice système  $A$  :

$$\mathbf{A}^{-1} \cdot \mathbf{m} = \mathbf{A}^{-1} \cdot \mathbf{A} \cdot \mathbf{c} \quad (3.13)$$

pour reconstruire finalement les voxels avec l'équation 3.14, vérifiée pour une taille de volume d'image  $N$  et un nombre de mesure de coïncidences  $M$  identiques ( $M = N$ ).

$$\mathbf{c} = \mathbf{A}^{-1} \cdot \mathbf{m} \quad (3.14)$$

Cependant, le grand nombre de mesures de détection de coïncidence  $M$  étant variable, il est difficile (temporellement coûteux) de réaliser l'inversion directe de la matrice  $\mathbf{A}$  non carrée. Des techniques de calcul de pseudo-inverse existent pour résoudre le problème inverse 3.14 mais des méthodes de reconstruction itératives permettent de contourner le problème en cherchant à déterminer  $Pr(m|c)$ , la probabilité d'obtenir les mesures de projection ( $\mathbf{m}$ ) à partir des voxels ( $\mathbf{c}$ ). L'algorithme de maximisation d'espérance de vraisemblance (Maximum Likelihood Expectation Maximization : MLEM [Shepp 1982]), est une des solutions utilisées, basée sur une formulation probabiliste de la reconstruction en supposant que les données mesurées  $\mathbf{m}$  obéissent à une distribution statistique de la loi de Poisson discrète (processus aléatoire de la désintégration radioactive) :

$$m_i \sim \mathcal{P}(\lambda) \quad (3.15)$$

où le paramètre  $\lambda = \bar{m}_i$ , bruit connu associé à  $m_i$ . L'équation de la vraisemblance 3.16 établit la probabilité  $L$  que le vecteur aléatoire de comptage de photons soit égal à la vraie valeur de comptage  $\mathbf{m}$  connaissant les lieux d'émission  $\mathbf{c}$ .

$$L(\mathbf{m}|\mathbf{c}) = \prod_i^M \frac{\lambda^{m_i}}{m_i!} \cdot e^{-\lambda} \quad (3.16)$$

L'objectif ici est d'obtenir une estimation des voxels  $\hat{\mathbf{c}}$  donnant une valeur maximale à  $L(\mathbf{m}|\mathbf{c})$  : maximisation de la vraisemblance (Maximum Likelihood, ML). Afin d'y parvenir, une méthode d'optimisation itérative en deux étapes basée sur le calcul de l'espérance va permettre de faire tendre  $L(\mathbf{m}|\mathbf{c})$  vers un maximum local :

- Evaluation de l'espérance de la vraisemblance, compte tenu des dernières variables observées (Expectation, E),
- Maximisation de la vraisemblance définie à l'étape E (Maximization, M).

A partir d'une estimation initiale des voxels à reconstruire  $\hat{\mathbf{c}}^0$ , l'équation 3.17 généralise l'estimation itérative d'un voxel  $\hat{c}_j$  [Słomski 2014].

$$\hat{c}_j^{(n+1)} = \hat{c}_j^{(n)} \frac{1}{\sum_i a_{ij}} \sum_i a_{ij} \left[ \frac{m_i}{\sum_k a_{ik} \hat{c}_k^{(n)}} \right] \quad (3.17)$$

La figure 3.9 illustre les différentes étapes de l'algorithme MLEM pour la reconstruction de volumes TEP. Le terme de normalisation  $\sum_i a_{ij}$ , ajouté à l'étape (4), représente la sensibilité du système, correspondant à la probabilité que la désintégration  $\beta^+$  provenant du voxel  $j$  soit détectée quelque soit la LOR. La méthode MLEM (dont la démonstration est détaillée dans [Reader 2007]) est un algorithme convergeant lentement mais conservant le nombre total d'événements à chaque itération et donnant une solution toujours positive ou nulle. En routine clinique, la

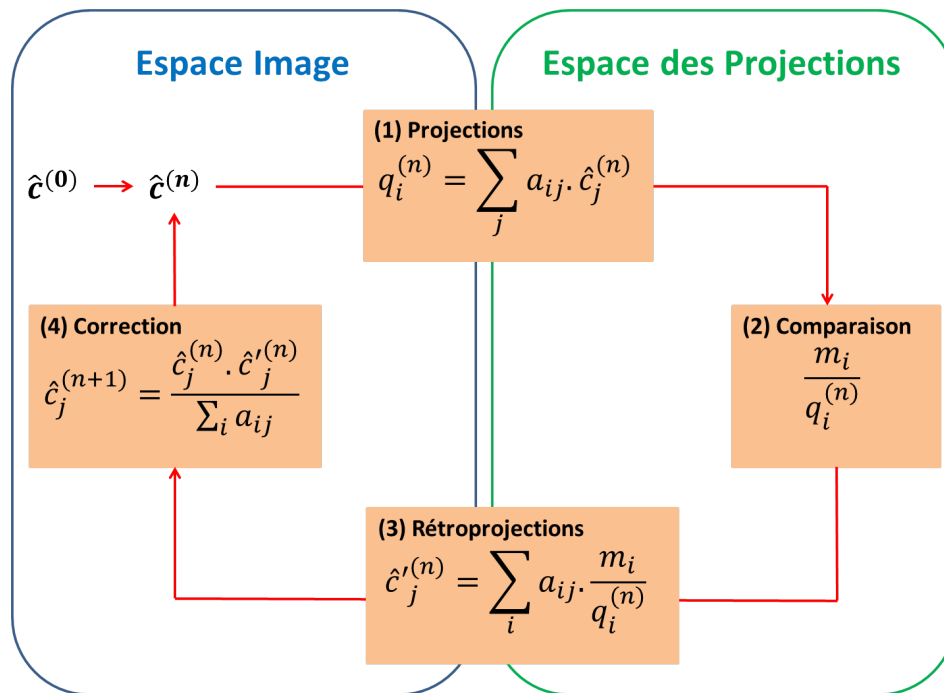


FIGURE 3.9 – Etapes de l'algorithme MLEM, à partir d'une initialisation  $\hat{c}^0$ . (1) Calcul de la projection avec l'estimée courante  $\hat{c}^n$ . (2) Définition du rapport des projections mesurées sur les projections estimées. (3) Rétroprojection dans l'espace image à partir des coefficients  $a_{ij}$  de la matrice système. (4) Mise à jour de l'estimée avec le terme correctif  $\hat{c}'$  obtenu.

méthode MLEM est une des principales méthodes statistiques utilisées en reconstruction d'images 2D ou 3D TEP, pour ses hautes performances. Cependant, lorsque l'algorithme se rapproche de la solution finale au cours des itérations, la présence de variance dans les reconstructions sera augmentée. Il est possible de réduire le bruit en stoppant l'algorithme plus tôt dans les itérations ou par filtrage des reconstructions [Alessio 2006].

## 3.2 L'imagerie surfacique de positons

### 3.2.1 Introduction

La section 3.1 précédente a présenté le concept et les intérêts de l'imagerie nucléaire TEP pour la génération d'images fonctionnelles en neuro-oncologie, notamment en combinaison avec le traceur  $^{18}F - FET$ . Cependant, l'utilisation d'une telle modalité dans un concept peropératoire pour la neurochirurgie guidée par l'image est complexe de par la taille des appareillages TEP et du temps d'acquisition nécessaire (il faut environ 60 minutes pour obtenir des images FET-PET en neuro-oncologie). Comme alternative, l'imagerie par sonde nucléaire naviguée a été proposée pour reconstruire des images fonctionnelles, également basée sur la médecine nucléaire.

Dans un premier temps, une introduction aux sondes nucléaires est présentée, suivi de la description du concept d'imagerie par sonde nucléaire naviguée, en particulier de l'imagerie surfacique de positons. Dans un second temps, les méthodes reliées à la reconstruction par méthode brute et par modélisation de l'acquisition seront explicitées. Cette nouvelle modalité n'étant pas encore utilisée en clinique, nous discuterons finalement de sa potentielle introduction en neurochirurgie et de ses limites à étudier.

### 3.2.2 Sonde nucléaire type bêta

Les sondes nucléaires sont des appareils portatifs peropératoires développés pour la détection de tissu tumoral radiolabéllisé<sup>9</sup>. En scannant une région d'intérêt (i.e. peau, cavité), elles mesurent en temps réel le niveau de radioactivité, corrélé à la malignité du tissu observé. Composées d'un ou deux détecteurs élémentaires, elles permettent une mesure sélective de photons ou de positons, retranscrit sous la forme d'un signal d'amplitude proportionnel au nombre d'événements détectés (en nombre d'événements par seconde, cps) à l'aide d'un système électronique embarqué. Deux types de sondes nucléaires ont été proposées dans la littérature : les sondes gamma et les sondes bêta.

Les sondes gamma (voir exemple d'appareil en figure 3.10a) sont conçues pour détecter les photons à haute énergie (511 KeV) résultants d'une désintégration  $\gamma$  (correspondant à 1 photon unique) ou  $\beta^+$  (correspondant à 2 photons en coïncidence). De manière à limiter la détection de photons à un champ de vue (Field Of View : FOV) restreint, la tête de la sonde est blindée. De ce fait, un champ de vue conique est obtenu (voir figure 3.10b). La sonde gamma détectant les photons  $\gamma$  et les positons  $\beta^+$ , l'ajout d'un blindage fin sur la zone de détection permet d'augmenter la sensibilité gamma (le blindage arrête les particules  $\beta$ ). Contrairement aux systèmes PET où le circuit des coïncidences permet la détermination du lieu de l'émission, les sondes nucléaires gamma n'offrent qu'une estimation globale du nombre de photons sur la région d'intérêt, indépendamment de la profondeur des émissions (voir figure

---

9. i.e. tissu ayant été marqué par un radiotracer.

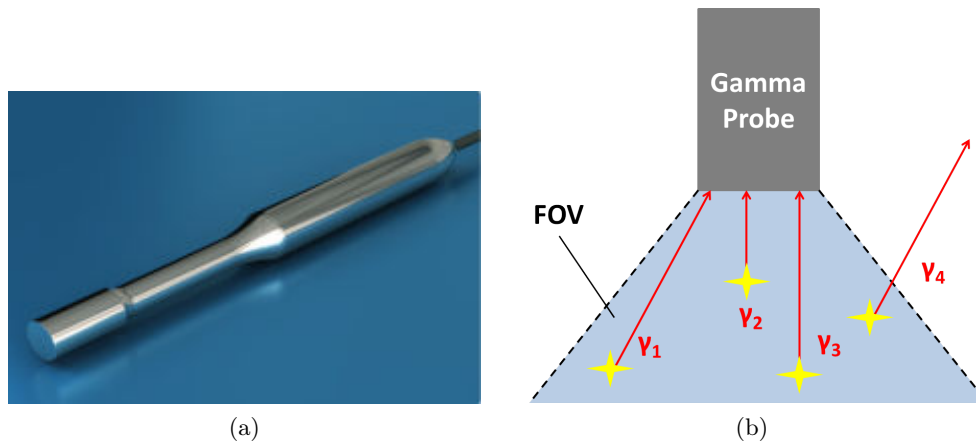


FIGURE 3.10 – Sonde gamma. (a) Sonde gamma "Hi-Sens", 70-511 KeV ( Illustrations : Crystal Photonics, Allemagne). (b) Champ de vue de la sonde, illustration de la détection des photons ; photons  $\gamma_1$  à  $\gamma_3$  détectés,  $\gamma_4$  hors champs.

3.10b). Cette détection de photons est la base des systèmes de scintigraphie (TEMP).

Les sondes bêta sont des appareils portatifs dérivés des sondes gamma, conçues pour mesurer uniquement les positons émanants de désintégrations  $\beta^+$ . Un détecteur élémentaire mesurant à la fois les photons et les positons, est employé dans ce type de sonde. Un premier détecteur est blindé pour permettre une détection optimale des seuls rayons gamma, restreignant le champ de vue de la sonde et un second détecteur brut est employé pour la mesure des gammas et des bêtas. Après un processus de calibration, il est possible de retrouver le véritable nombre de positons comptés en prenant en compte les gammas "purs" mesurés. Ce type de sonde permet la mesure directe du lieu de l'émission de  $\beta^+$  (dont le déplacement maximum dans l'eau est de de 0.6 mm), contrairement à un système PET où le lieu d'annihilation est retrouvé à partir des projections des coïncidences des photons.

### 3.2.3 De la mesure des positons à l'imagerie

Utilisée seule, la sonde bêta est une modalité ne générant pas d'image. En effet, les mesures de radiations sont retranscrites sous la forme d'un signal (1D). L'étude de la fixation du traceur sur l'ensemble de la zone d'intérêt avec la sonde seule n'est pas triviale et dans la plupart des scénarios le chirurgien doit pouvoir se souvenir de l'endroit où une forte activité a été relevée et de se repérer anatomiquement dans le patient. Introduit par [Wendler 2006], le concept de sonde bêta naviguée a été proposé comme solution pour la visualisation fonctionnelle des zones tumorales. Le concept de base combine une sonde nucléaire bêta, localisée dans l'espace par un système de neuronavigation, permettant l'association de la mesure d'activité avec une certaine zone scannée.



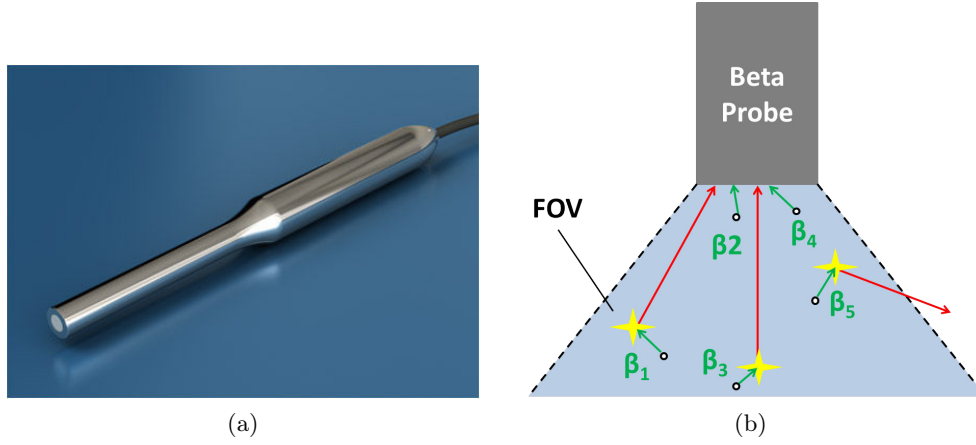


FIGURE 3.11 – Sonde bêta. (a) Sonde bêta "CXS-OP- $\beta$ ", détection bêta 100 KeV- 2 MeV (Illustrations : Crystal Photonics, Allemagne). (b) Champ de vue de la sonde, illustration de la détection des positons; positon  $\beta_2$  et  $\beta_4$  détectés,  $\beta_1$ ,  $\beta_3$  et  $\beta_5$  hors champs.

### 3.2.3.1 Sonde bêta NodeSeeker 800

Dans cette thèse, la sonde bêta employée présentée en figure 3.21a provient d'un appareillage NodeSeeker 800, Intra Medical Imaging LLC, Los Angeles, USA. L'unité de contrôle du NodeSeeker 800, présentée en figure 3.21b, permet de paramétrer la détection (comme par exemple le choix de l'isotope et du fenêtrage temporel d'acquisition) et de visualiser le comptage de positons. Développée par [Daghighian 1994], cette sonde bêta comporte deux scintillateurs concentriques en matière en plastique, employés pour optimiser la détection de positons (cette optimisation doit s'effectuer en limitant la détection de photons) : un cylindrique ( $\varnothing$  4.2 mm) et un annulaire ( $\varnothing$  4.5 et 6.3 mm intérieur et extérieur). Le scintillateur annulaire est blindé par une couche d'acier inoxydable (1 mm), pour bloquer la quasi-totalité des positons. L'équation 3.18 donne la mesure de radioactivité bêta (correspondant au nombre de positons détectés, en cps)  $R_\beta$  en considérant les mesures des deux détecteurs  $R_{\beta\gamma}$  et  $R_\gamma$ , provenant respectivement du détecteur cylindrique et annulaire.

$$R_\beta = R_{\beta\gamma} - \omega R_\gamma \quad (3.18)$$

Le coefficient  $\omega$  représente la valeur du facteur de réjection de gamma, définit par une phase de calibration. La phase de calibration permet la paramétrisation de l'appareillage pour une utilisation spécifique. Dans notre contexte, nous paramétrons l'appareil pour la détection des positons à partir de désintégrations de l'isotope  $^{18}F$ . A partir d'une source de  $^{18}F$  d'activité connue, trois étapes sont nécessaires à la réalisation de la calibration :

1. **Acquisition non spécifique** Cette étape consiste à mesurer la radioactivité émanant de la source de  $^{18}F$ , comprenant les gammas et les bêtas.

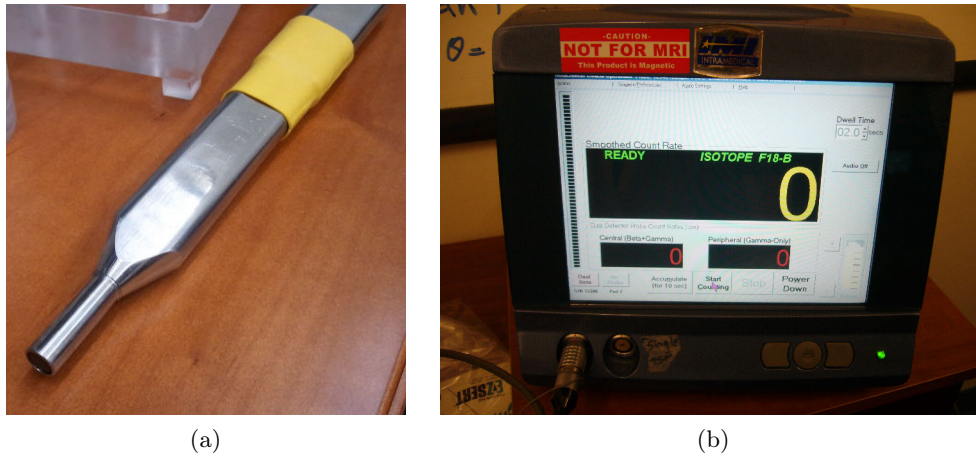


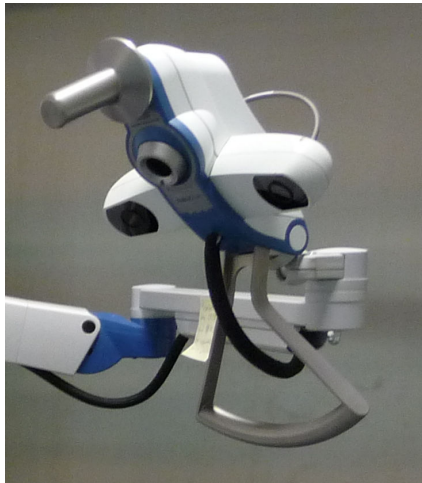
FIGURE 3.12 – Node Seeker 800. (a) Sonde bêta. (b) Unité de contrôle.

Ensuite, les données obtenues sont disposées suivant un histogramme où les classes représentent différents niveaux de radioactivité relevés. Afin de limiter la détection de bruit, l'utilisateur peut exclure les classes de l'histogramme comprenant le moins d'évènements.

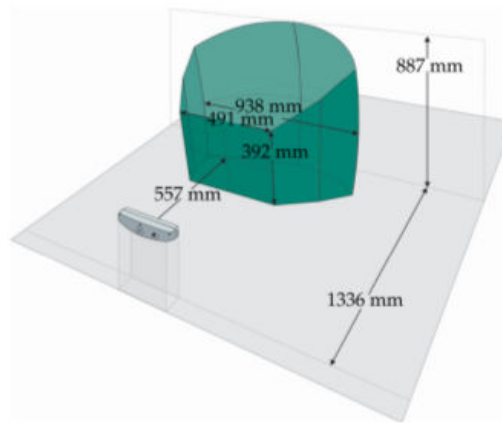
2. **Acquisition spécifique photons** Dans cette étape, l'objectif est de mesurer uniquement les photons émanant de la source, afin de déterminer, par le calcul, le facteur de réjection gamma  $\omega$ . Pour ce faire, la source sera recouverte par un matériau stoppant les particules bêta ; une pièce de monnaie placée entre la sonde et la source est utilisée ici pour remplir ce critère. A la fin de cette étape, le facteur de réjection des gammas  $\omega$  a été défini, ainsi que la sensibilité de l'appareillage pour permettre la mesure du nombre de positons seuls.
3. **Contrôle qualité** Cette dernière étape consiste à vérifier l'étape de calibration en comparant le niveau de radioactivité de la source  $^{18}\text{F}$  en Bq avec les mesures de positons de la sonde en cps, multiplié par la sensibilité donnée précédemment par la sonde, en  $\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1}$ .

### 3.2.3.2 Système de neuronavigation

Pour le système étudié dans cette thèse, un localisateur optique infra-rouge NDI Polaris Vicra, Northern Digital Inc, Canada, illustré en figure 3.13a est utilisé comme système de neuronavigation. Ce système est composé de deux modules combinant une caméra et une lampe stroboscopique proches infrarouge, délimitant une scène ou champ de vue (FOV) illustré en 3.13b. Attachés à une cible, des capteurs sphériques dit "fiduciaires" réfléchissent la lumière stroboscopique qui sera captée par les caméras. La figure 3.13c illustre les capteurs fiduciaires attachés à la sonde utilisée dans cette thèse. Le fonctionnement temps réel d'un localisateur optique est séparé en 3 étapes :



(a)



(b)



(c)

FIGURE 3.13 – Neuronavigation. (a) Localisateur optique NDI Polaris Vicra intégré sur système declipseSPECT (SurgicEye GmbH, Munich, Germany). (b) Délimitation de la zone observée par le localisateur (illustration : [Reichl 2013]). (c) Cibles fiduciaires solidaires de la sonde bêta du Node Seeker 800.

1. **Segmentation des fiduciaires**
2. **Triangulation**
3. **Reconnaissance de forme**

La dernière étape permet de différencier les possibles configurations de cibles présentes sur la zone observée. Une explication plus détaillée sur le fonctionnement des différentes technologies existantes en matière de systèmes de navigation est proposée par [Reichl 2013].

Dans le bloc opératoire, le système de neuronavigation permet au chirurgien d'afficher et de fusionner des volumes d'images préopératoires du patient en cours d'opération. De plus, le système permet de localiser et d'afficher la position des instruments chirurgicaux dans ces images, de manière à connaître la progression de l'intervention. Afin d'y parvenir, des cibles de localisation uniques sont fixées sur les instruments et sur l'objet à scanner tel le patient ou le fantôme, l'objectif étant de localiser la position relative des instruments par rapport à l'objet, à chaque instant.

En considérant l'utilisation de deux cibles pour détecter une sonde bêta et un objet, le système de neuronavigation génère en temps réel les matrices de transformation  ${}^{world}T_{inst}^{(k)}$  et  ${}^{world}T_{obj}^{(k)}$ . Elles représentent respectivement la transformation des coordonnées de la sonde (correspondant à l'instrument) vers le monde (correspondant aux coordonnées du système de navigation) et de l'objet dans le monde. Chacune des matrices de transformation, valides uniquement pour l'instant  $k$ , peut-être décomposée comme suivant pour  $T \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$  :

$$T = \begin{bmatrix} R & t \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.19)$$

Ici,  $R$  est la matrice de rotation ( $R \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ ) et  $t$  le vecteur de translation ( $t \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ ). En considérant un point  $p_{inst}$  de l'espace de la sonde  $inst$  suivant :

$$p_{inst} = \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} \quad (3.20)$$

la transformation de ce point  $p_{inst}$  vers les coordonnées du système de neuronavigation  $world$  est donnée par les relations normalisées suivantes :

$$\begin{bmatrix} p_{world} \\ 1 \end{bmatrix} = {}^{world}T_{inst}^{(k)} \begin{bmatrix} p_{inst} \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.21)$$

Par le développement, l'équation suivante présente la relation entre les points  $p_{world}$  et  $p_{inst}$  :

$$p_{world} = {}^{world}R_{inst} \cdot p_{inst} + {}^{world}t_{inst} \quad (3.22)$$

Dans notre contexte, nous désirons obtenir l'activité présente sur toute la surface scannée, appelée surface d'intérêt (SOI), connaissant les transformations  ${}^{world}T_{inst}^{(k)}$  et  ${}^{world}T_{obj}^{(k)}$ . Le point d'intérêt de la sonde étant le détecteur à son extrémité, la transformation rigide, toujours valide indépendamment du temps, entre la cible

de la sonde et son extrémité  $^{inst}T_{ext}$  est définie à l'aide d'une première phase de calibration en utilisant un dispositif [Navab 2008]. Ensuite, la cible utilisée pour définir la position dans l'espace du patient est le plus souvent différente de la zone d'intérêt. Une seconde phase de calibration consiste à définir la transformation rigide reliant la zone d'intérêt aux coordonnées de l'objet  $^{obj}T_{roi}$ . Pour cela, un pointeur navigué est utilisé pour définir un point dans l'espace de l'objet correspondant à la zone d'intérêt. Enfin, il est alors possible de définir la transformation voulue  $^{roi}T_{ext}^{(k)}$  par la décomposition suivante :

$$^{roi}T_{ext}^{(k)} = ^{roi}T_{world}^{(k)} \cdot ^{world}T_{ext}^{(k)} \quad (3.23)$$

$$= (^{roi}T_{obj}^{(k)} \cdot ^{obj}T_{world}^{(k)}) \cdot (^{world}T_{inst}^{(k)} \cdot ^{inst}T_{ext}^{(k)}) \quad (3.24)$$

$$= (^{obj}T_{roi})^{-1} \cdot (^{world}T_{obj}^{(k)})^{-1} \cdot ^{world}T_{inst}^{(k)} \cdot ^{inst}T_{ext}^{(k)} \quad (3.25)$$

$$(3.26)$$

De plus, il sera possible de convertir les positions de la sonde obtenues dans le repère image (comme par exemple le repère des images préopératoires) à l'aide d'une troisième étape de calibration par une mire, détaillée dans [Wendler 2006]. La figure 3.14 illustre le système de neuronavigation localisant une sonde bêta et un patient, reprenant les transformations précédemment citées et déterminées.

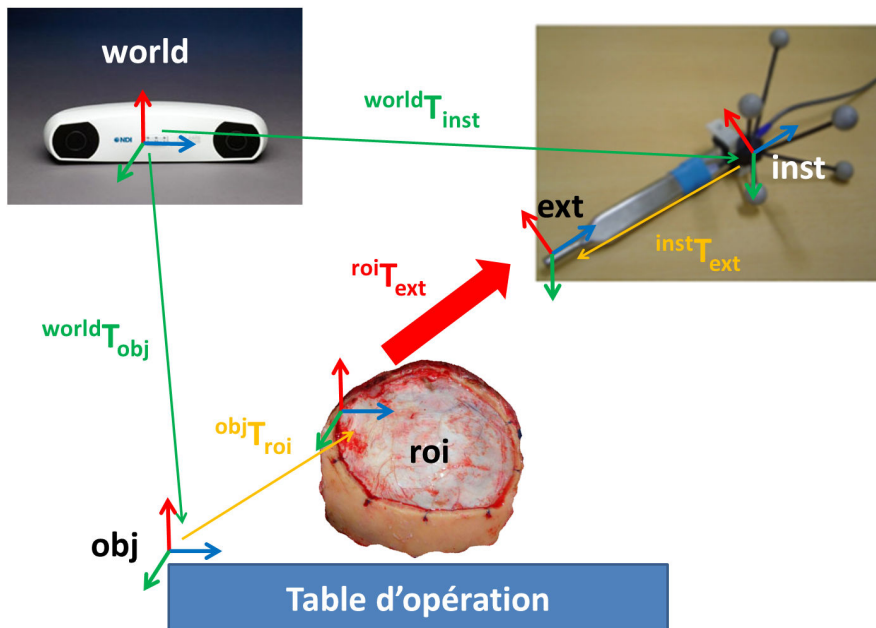


FIGURE 3.14 – Neuronavigation de sonde bêta : illustration des transformations impliquées. Coordonnées : système de neuronavigation (world), sonde bêta (inst), extrémité de la sonde (ext), repère patient (obj) et région d'intérêt (roi).

### 3.2.3.3 Concept d'Imagerie Surfacing de Positons

L'association d'une sonde nucléaire bêta et d'un système de localisation permet de connaître en tout point de la région d'intérêt scannée les mesures de positons, corrélées avec le niveau de radioactivité. Les enregistrements de ces mesures conduisent à la génération de cartographie 3D de la distribution spatiale d'un radiotracer étudié lors d'un scan (concept illustré en figure 3.15), afin de guider le chirurgien dans la détection de tumeurs à partir d'informations fonctionnelles. On appelle Image-

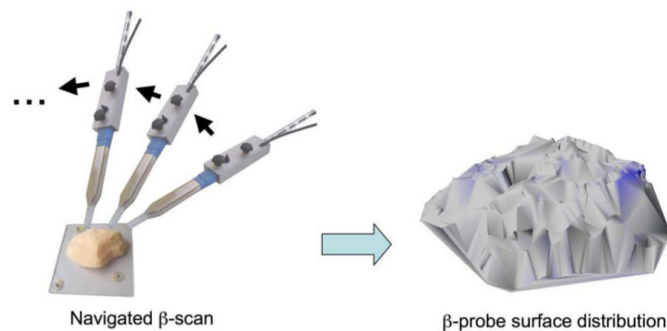


FIGURE 3.15 – Imagerie surfacique de positons par sonde nucléaire naviguée. A gauche : scan de la région d'intérêt. A droite : cartographie 3D résultante de la distribution d'un radiotracer (tumeur résiduelle en bleu foncé). Illustration : [Navab 2008].

rie Surfacing de Positons (ISP) par sonde nucléaire bêta naviguée, les cartographies de distribution spatiale de radiotracer d'une surface d'intérêt étudiée. Ces cartographies sont représentées sous la forme de surfaces 3D où l'intensité colorimétrique correspond au niveau de radioactivité  $\beta^+$ . Pour la première fois dans le contexte de l'imagerie nucléaire, le concept d'**épiphanographie** a été introduit par [Shakir 2014], du grec *epiphaneia* pour *surface* et *ographia* pour *image* : image de surface.

### 3.2.4 Principe de fonctionnement

Afin de permettre la génération d'images surfaciques de positons, différentes étapes illustrées dans la figure 3.16 sont à prendre en considération. Une première étape consiste à réaliser des acquisitions et à marquer temporellement les deux différents flux de données : système de neuronavigation et mesures de radioactivité. Une seconde étape consiste à synchroniser les deux flux de données dans des mêmes fenêtres temporelles, afin d'assurer la validation des mesures de sondes avec leur positions respectives dans l'espace. Dans une troisième étape, un maillage surfacique sera généré à partir des données obtenues et le mapping avec les mesures d'activités sera réalisé dans une étape finale.

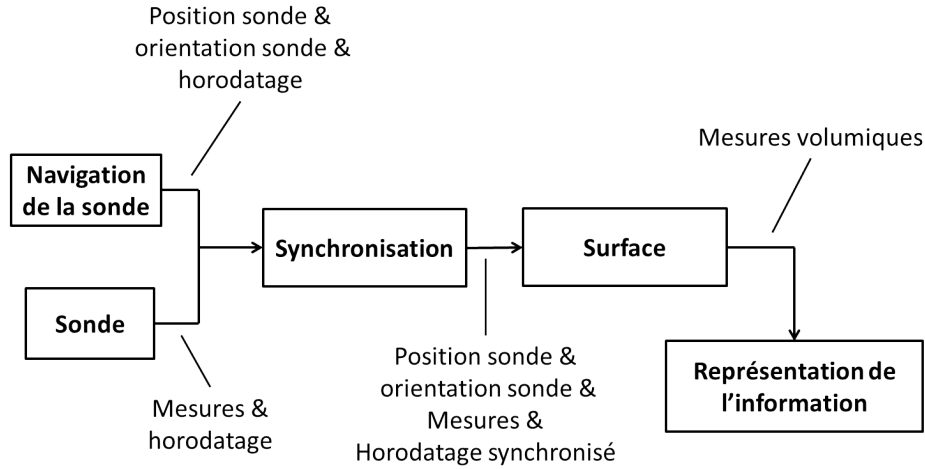


FIGURE 3.16 – Étapes principales de l'imagerie surfacique de positons.

### 3.2.4.1 Acquisition et horodatage

Durant un scan de la surface d'intérêt radiolabellisée, chaque mesure d'activité et chaque pose<sup>10</sup> sont horodatées suivant la fréquence de rafraîchissement d'acquisition de chaque appareil. Pour le Node Seeker 800, le comptage des positons est effectué tous les 100 ms (fenêtrage temporel correspondant à une fréquence de rafraîchissement de 10Hz), pour s'assurer que les données sont statistiquement représentatives<sup>11</sup>. La figure 3.17 présente un histogramme de la détection des positons pendant une acquisition de 2 minutes. Le système de neuronavigation Polis Vicra possède quant à lui une vitesse de rafraîchissement de 20Hz, suivant le constructeur. Cette étape est réalisée à l'aide de l'application NuIoNa (Nuclear Intra-operative Navigation), basée sur le framework C++ NanuLib<sup>12</sup> pour l'acquisition spécifique aux systèmes d'imagerie par sondes nucléaires naviguées [Shakir 2014]. En sortie, deux jeux de données horodatés sont obtenus : un fichier contient les  $k$  poses de la sonde  ${}^{world}T_{inst}^{(k)}$  et de l'objet  ${}^{world}T_{obj}^{(k)}$ , l'autre les mesures de radioactivité.

### 3.2.4.2 Synchronisation des données

Les deux flux de données ayant été acquis à des fréquences différentes, l'objectif est d'obtenir un seul fichier de données. Dans ce fichier, chaque mesure de radioactivité sont associées avec une pose de la sonde. La fréquence de rafraîchissement du système de neuronavigation étant 2 fois supérieure à celle de la sonde bêta, deux poses correspondront localement pour une seule mesure d'activité. En corrélant chaque donnée avec les horodatages les plus proches, chaque mesure de

10. Une pose correspond à la position et à l'orientation d'un point dans le repère correspondant.

11. Le Node Seeker permet de paramétrer le temps de comptage des positons entre 0.1 et 10 secondes, correspondant à une gamme de fréquence entre 0.1 et 10Hz au maximum.

12. <http://compar.in.tum.de/Chair/Internallibraries>

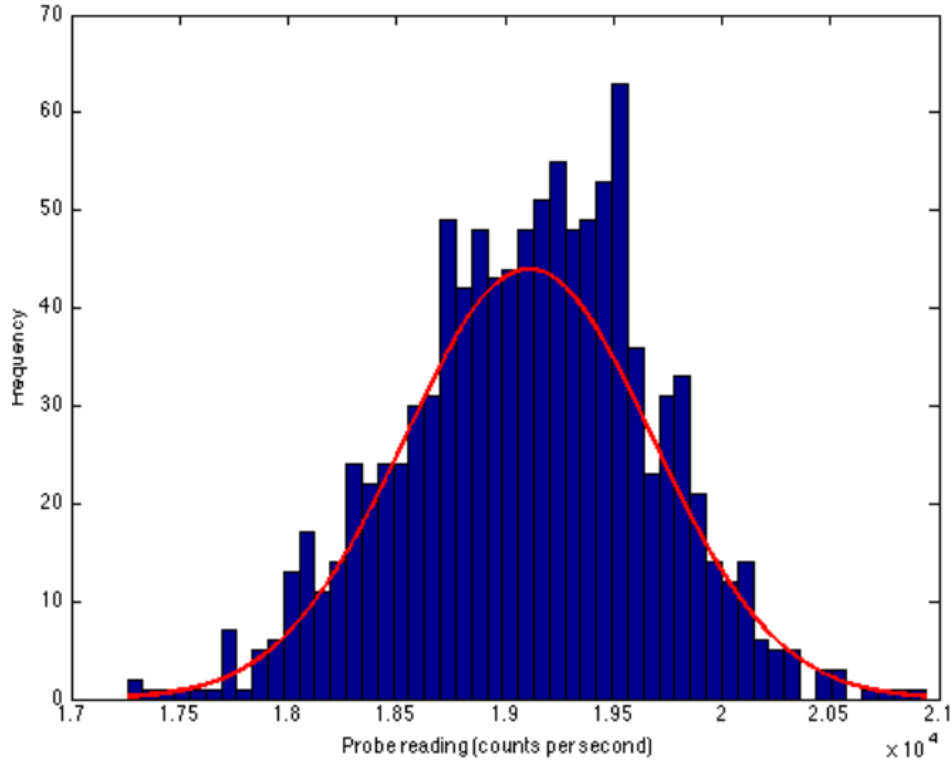


FIGURE 3.17 – Histogramme de la détection de positons sur une source radioactive pour 2 minutes d’acquisition. Illustration : [Shakir 2014].

radioactivité sera accumulée avec une pose moyenne correspondante, dans le système de coordonnées *world*. Ensuite, une conversion est appliquée sur les fichiers de neuronavigation (sonde et objet), pour obtenir les  $k$  poses de la sonde dans l’espace de l’objet :

$$objetT_{inst}^{(k)} = objT_{world}^{(k)} \cdot worldT_{inst}^{(k)} \quad (3.27)$$

$$= (worldT_{obj}^{(k)})^{-1} \cdot worldT_{inst}^{(k)} \quad (3.28)$$

La synchronisation des données ainsi que les étapes restantes sont réalisées avec une application Matlab développée spécifiquement pour l’imagerie surfacique de positons. En sortie, on obtient un seul fichier contenant une liste de  $k$  poses de la sonde, chacune associée à une radioactivité dans le repère *obj* :  $objetT_{inst}^{(k)}$ . A partir de ce point, on considérera le vecteur de mesure noté  $\mathbf{m} = \{m_i\}$ , constitué de  $M$  mesures. Chaque mesure  $m_i$  correspond à la pose de la sonde dans les coordonnées de l’objet valable à  $i = k$ , définie par :

$$m_i = [X_i \quad Q_i \quad R_i] \quad (3.29)$$

où  $X_i = [x_i \quad y_i \quad z_i]$  est le vecteur de position,  $Q_i = [q0_i \quad q1_i \quad q2_i \quad q3_i]$  la rotation sous la forme d’un vecteur de quaternion et  $R_i = [R_i^\beta \quad R_i^{\beta\gamma} \quad R_i^\gamma]$  les mesures



d'activité  $\beta$ ,  $\beta\gamma$  et  $\gamma$ , fournies par le Node Seeker 800.

### 3.2.4.3 Création du maillage surfacique

Afin de représenter le plus fidèlement possible la topologie de la région d'intérêt scannée, différentes méthodes existent dans la littérature pour reconstruire une surface à partir de nuages de points non organisés [Keller 2012]. On introduit la notion de **suxel**, le plus souvent isotropique, comme étant le plus petit élément d'un maillage surfacique (correspondant à une surface échantillonnée). A titre d'exemple, sur des données en 3D, un suxel sera défini par une position, une orientation et une intensité, alors que pour des données 2D, un suxel pourra être identifié à un pixel simple. Dans ce dernier cas, la surface échantillonnée est similaire à une matrice ou une image. En sortie, une surface d'intérêt échantillonnée est obtenue. Elle est divisée en  $N$  iso-suxels  $x_j$  d'intensité inconnue, noté  $\mathbf{x} = \{x_j\}$ .

### 3.2.4.4 Reconstruction et représentation de l'activité

La dernière étape de l'ISP concerne la manière d'attribuer les valeurs correctes d'activités mesurées  $\mathbf{m}$  aux suxels correspondants du maillage  $\mathbf{x}$ . Une **méthode brute** appelée également méthode de **projection** consiste à attribuer une valeur d'intensité aux suxels  $x_j$  de la surface à l'aide d'une méthode d'interpolation des plus proches voisins (nearest neighbor interpolation), illustrée dans la figure 3.18. On introduit ici le principe de la **reconstruction** d'images surfacique 3D de la distribution du radiotracer. Ces reconstructions, également appelées images surfaciques de positons, sont proposées comme images fonctionnelles.

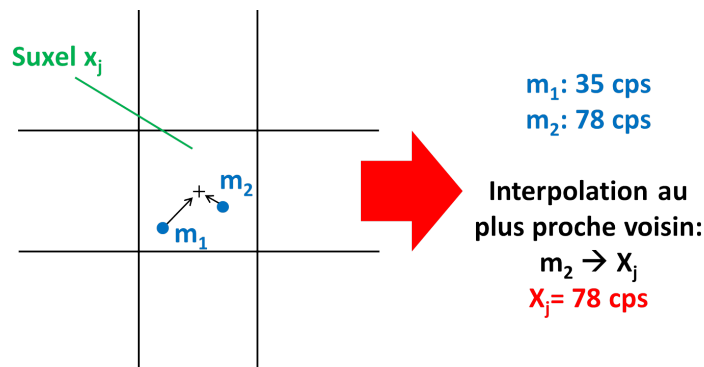


FIGURE 3.18 – Méthode brute basée sur l'interpolation des plus proches voisins.

Enfin, il est possible d'appliquer diverses transformations aux mesures  $m_i$  suivant l'utilisation souhaitée, avant le processus de reconstruction. A titre d'exemple, l'utilisation de la transformation  ${}^{roi}T_{ext}^{(k)}$  rend possible la visualisation de la surface reconstruite dans l'espace de la région d'intérêt.

### 3.2.5 Reconstruction par modèles d'acquisition

Pour la première fois, [Wendler 2006] a proposé une nouvelle modalité d'imagerie innovante à partir de mesures scalaires de radioactivité  $\beta^+$  et d'un système de localisation spatiale, donnant lieu à la génération d'images de distribution spatiale de radiotraceur pour le guidage de chirurgie. Malgré d'encourageants résultats, ces travaux partent de l'hypothèse que les positons sont collectés par un détecteur de taille infinitésimale (correspondant à un détecteur ponctuel), négligeant en fait la géométrie de la sonde et certaines lois de la physique nucléaire. En effet, alors qu'un détecteur ponctuel est supposé mesurer les positons émis depuis un point seul de la surface d'intérêt, la sonde bêta utilisée est cylindrique et le diamètre totale de détection est d'un diamètre supérieur, détectant un nombre de positons supérieur recouvrant son champ de vue (voir illustration 3.19).

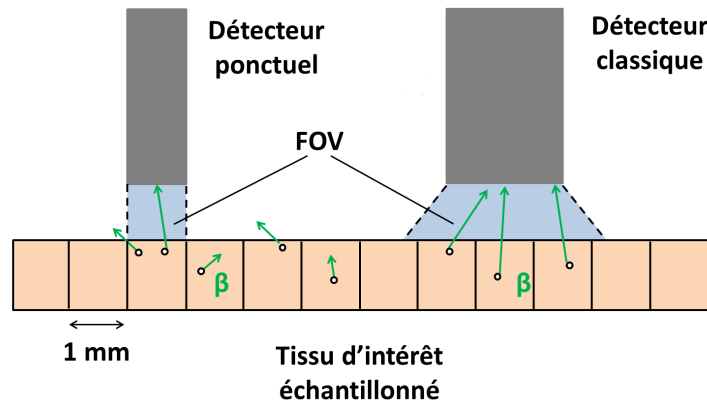


FIGURE 3.19 – Détection des positons entre sonde bêta ponctuelle et classique.

Une sonde bêta ne pouvant alors être infinitésimale, la résolution spatiale dépend directement de la dimension du capteur. Dans notre cas, le diamètre du détecteur utile de la sonde bêta du Node Seeker 800 étant de 7 mm, les reconstructions actuelles d'IPS estimées par la méthode brute permettront la détection de tumeur de forme circulaire de 7 mm de diamètre.

Afin de pallier les limitations de résolution spatiale directement liées à la géométrie du capteur, l'intégration de la modélisation de la physique de détection des positons a été proposée. À partir des conventions en imagerie portative TEMP par sonde gamma naviguée introduite par [Hartl 2015], les  $M$  mesures de sonde synchronisées  $m_i$  définies en section 3.2.4.2 ainsi que la surface d'intérêt discrétisée (que l'on appelle SOI) correspondante en  $N$  voxels  $x_j$  d'intensité inconnue, définie en section 3.2.4.3 sont considérés ici. L'équation 3.30 régie la détection des positons pour notre système de sonde bêta naviguée, considérant chaque mesure stockée  $m_i$  comme une combinaison linéaire des valeurs d'activité inconnues de chaque voxel  $x_j$  compris

dans l'intersection avec le champ de vue de la sonde.

$$m_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \cdot x_j \quad (3.30)$$

Par similarité avec l'équation 3.11 présentée pour l'imagerie TEP, les coefficients  $a_{ij}$  de la matrice système  $\mathbf{A}$  de taille  $M \times N$  correspondent à la probabilité que des positons émis depuis le voxel  $j$  soient détectés par la sonde dans la pose  $i$ . Contrairement aux matrices systèmes TEP pouvant être définies avant une acquisition du fait d'une géométrie de scanner fixe, les matrices systèmes d'ISP ne sont jamais connues à l'avance. En effet, les données n'étant jamais acquises dans les mêmes conditions du fait d'un scan manuel et de zones d'intérêt variables, les coefficients  $a_{ij}$  sont calculés à partir de **modèles d'acquisition**, après l'obtention des mesures  $m_i$ . Dans la littérature, peu de modèles d'acquisition spécifiques aux sondes bêta naviguées ont été développés. Ci-dessous, un modèle employé fréquemment par l'équipe CAMP de Munich : l'angle solide.

### 3.2.5.1 Modèle d'angle solide

Afin de définir la contribution d'un voxel  $x_j$  à une mesure  $m_i$ , le modèle d'**angle solide** (ou solid angle SA) introduit par [Oezguer 2009] considère l'atténuation géométrique basée sur la pose relative de la sonde par rapport à la source d'émission de radiations. Suivant la taille et la forme de la sonde bêta utilisée, un FOV conique et circulaire est choisi (illustration du champ de vue en figure 3.20a). De plus, l'atténuation de l'émission de positons supposée isotropique dépend fortement de la distance d'acquisition existant entre la source et la pose de la sonde. Dans ce cas, le modèle SA donne une approximation du pourcentage de l'émission initiale de particule bêta que le détecteur peut idéalement mesurer dans son FOV (représenté en figure 3.20b).

Une implémentation du modèle SA, utilisée dans [Shakir 2010] et définie dans l'équation 3.31, détermine chaque coefficient d'atténuation  $a_{ij}$  à partir des paramètres suivants :  $d_{ij}$  la distance entre l'axe du détecteur et le voxel  $x_j$  pour la mesure  $m_i$  (appelé distance sonde-source),  $r$  le rayon du détecteur et  $\alpha_{ij}$  l'angle d'inclinaison entre l'axe du détecteur et l'axe de la distance sonde-source (voir illustration présentée en figure 3.20c).

$$a_{ij} = f(d_{ij}, \alpha_{ij}) = \frac{1}{2} \cdot \left( 1 - \frac{1}{\sqrt{(r^2/d_{ij}^2) + 1}} \right) \cdot \cos \alpha_{ij} \quad (3.31)$$

Dans la figure 3.20d, le comportement du modèle SA est représenté pour des distances sonde-source et des angles d'inclinaison variables, pour un rayon de sonde de 3.5 mm. Une performance optimale est atteinte quand la sonde est perpendiculaire à la source ( $\alpha_{ij} \rightarrow 0$ ) et quand le détecteur est très proche de la source. Au-dessus d'une distance sonde-source de 4 mm, la valeur des coefficients  $a_{ij}$  chute sensiblement, plus rapidement que pour un angle d'inclinaison supérieur à 50 °.

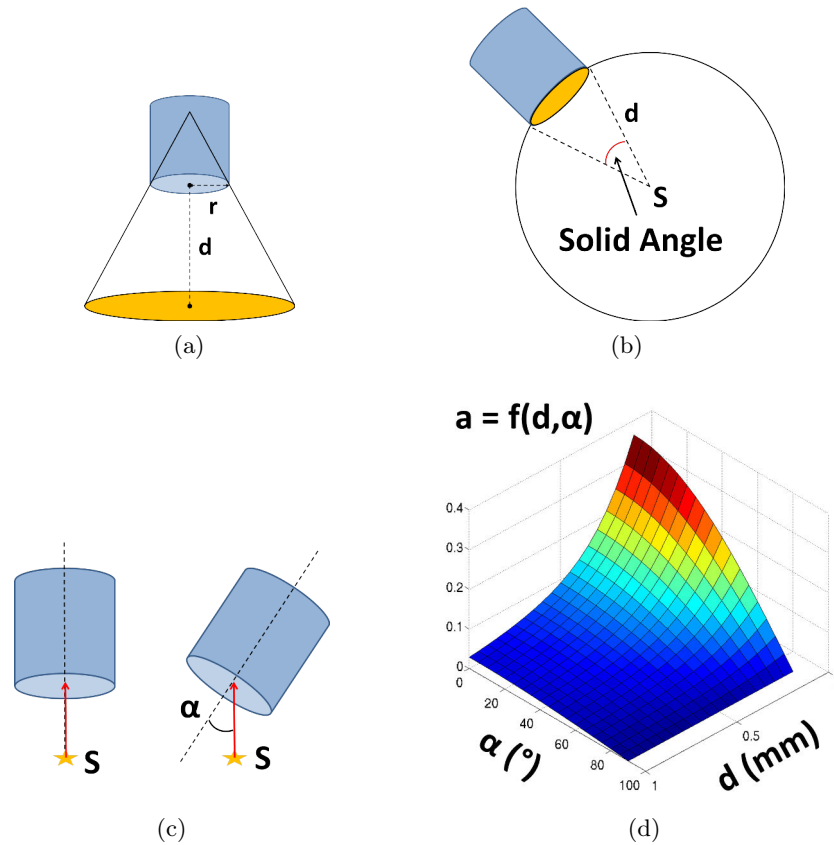


FIGURE 3.20 – Modèle d'angle solide SA. (a) FOV conique supposé de la sonde bêta et son intersection avec la SOI ou la source, représenté en orange pour une distance sonde-source  $d$ . (b) Pourcentage de l'émission isotopique de la source  $s$  détecté par la sonde bêta représentée en orange, pour une distance  $d$ . (c) A gauche, l'axe de la sonde bêta est aligné avec l'axe sonde-source ( $\alpha = 0$ ). A droite, un angle d'inclinaison est observé entre les deux axes. (d) Représentation de la fonction du modèle de l'angle solide  $a_{ij} = f(d, \alpha_{ij})$ , pour  $d \in [0.1, 1]$  mm et  $\alpha_{ij} \in [0, 90]$  degrés.

### 3.2.5.2 Reconstruction

Enfin, après avoir déterminé la matrice système  $\mathbf{A} = \{a_{ij}\}$ , la reconstruction d'imagerie surfacique de positrons à partir de modèles d'acquisition est possible. De la même manière qu'en TEP, l'objectif est de retrouver les valeurs d'intensité de chaque voxel  $x_j$  de la SOI échantillonnée et vectorisée, notée  $\mathbf{x}$ , en utilisant le vecteur des mesures de positons noté  $\mathbf{m}$ . L'équation généralisant la détection des positons est ISP est ainsi obtenue :

$$\mathbf{m} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{x} \quad (3.32)$$

La reconstruction du vecteur  $\mathbf{x}$  peut alors être calculée en inversant d'abord l'équation 3.32 :

$$\mathbf{c} = \mathbf{A}^{-1} \cdot \mathbf{m} \quad (3.33)$$

Une solution de  $\mathbf{x}$  peut être finalement approximée à partir de l'algorithme itératif MLEM, introduit en section 3.1.4.3.

## 3.3 Discussion

L'intérêt de l'imagerie nucléaire pour une identification précise des tumeurs en neuro-oncologie est confirmée, et plus particulièrement par l'utilisation du radiotraceur  $^{18}\text{F} - \text{FET}$  améliorant le contraste des gliomes. Cependant, l'utilisation d'une TEP-FET dans un bloc opératoire est trop complexe à mettre en œuvre. En effet, les machines TEP étant conçues originellement pour le diagnostic, elles sont peu adaptées à des conditions peropératoires et généralement non localisées à proximité de la salle d'opération.

L'utilisation d'un système d'imagerie fonctionnelle par sonde nucléaire naviguée est une solution potentielle pour l'intégration de l'imagerie nucléaire dans le bloc opératoire. A titre d'exemple, les systèmes d'imagerie par sonde gamma naviguée ont été développés et utilisés en clinique pour la détection de ganglions sentinelles ou de mélanomes. Générant des images TEMP de manière peropératoire, elle permettent d'optimiser les gestes du chirurgien durant une exérèse (voir illustration en figure 3.21 pour une biopsie guidée par TEMP portable).

Par comparaison avec l'imagerie TEMP par sonde gamma portative, l'utilisation clinique peropératoire de l'imagerie fonctionnelle par sonde nucléaire bêta naviguée n'est pas démontrée à ce jour. Néanmoins, considérant que le déplacement de positons émis par une désintégration  $\beta^+$  est limité à  $\simeq 0.6$  mm dans l'eau (par comparaison avec les photons se déplaçant de quelques mètres), les reconstructions fournies par les systèmes d'ISP conduisent à une meilleure spécificité de la détection tumorale comparée aux systèmes TEMP. En combinant un système d'ISP avec le radiotraceur  $^{18}\text{F} - \text{FET}$ , les images fonctionnelles générées offriraient une solution intuitive et optimale pour la détection de tumeurs en neurochirurgie.

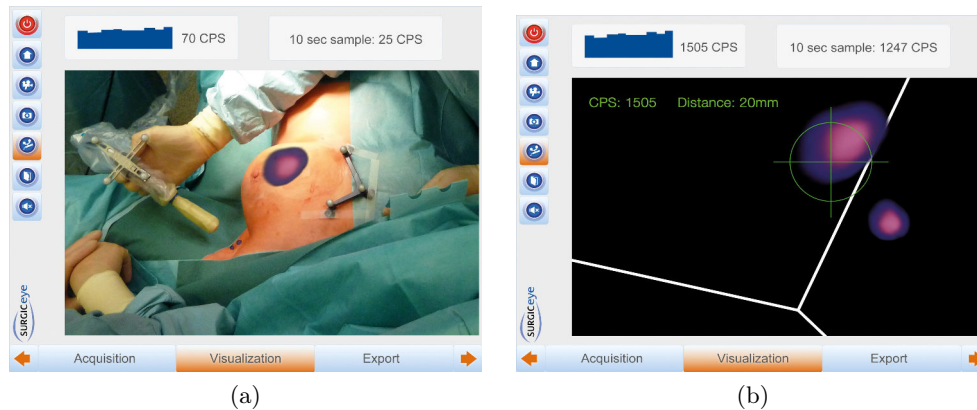


FIGURE 3.21 – Biopsie de ganglion sentinelle dans le cancer du sein par système TEMP portable. (a) Avant intervention : projection des images de la distribution 3D du traceur par méthodes de réalité augmentée sur les vidéos temps réels du bloc, pour une localisation anatomique et un guidage intuitif. (b) Durant l'intervention : affichage de la distribution 3D du traceur avec indications de profondeur jusqu'au ganglion sentinelle. Illustrations : SurgicEye GmbH.

L'objectif de cette thèse est de démontrer pour la première fois la faisabilité de l'utilisation d'un système d'ISP dans un contexte peropératoire, plus particulièrement pour la détection de tumeurs résiduelles en neurochirurgie.

### 3.3.1 Objectif : proposition de l'ISP en neurochirurgie

Les études ont montré qu'un système d'ISP permet de générer des cartographies de distribution surfacique de radiotracer. Dans son utilisation peropératoire en neurochirurgie, cette nouvelle modalité d'imagerie pourrait potentiellement aider le chirurgien à discerner correctement les résidus tumoraux parmi les tissus sains, pour optimiser son geste d'exérèse et ainsi améliorer le devenir clinique du patient.

Dans cette hypothèse, après avoir réalisé son geste d'exérèse, le neurochirurgien pourrait effectuer un scan de la cavité d'exérèse pour ensuite observer en temps réel et de manière intuitive la distribution surfacique du radiotracer  $^{18}\text{F} - \text{FET}$  (radiotracer préalablement absorbé par le patient). A partir des images surfaciques de positons générées (que l'on appelle également les reconstructions), le neurochirurgien pourra vérifier la qualité de son geste en identifiant la présence de tumeurs résiduelles en superficie de la cavité. De cette façon, il décidera de continuer ou non l'exérèse tumorale suivant les cas, dans le but d'améliorer le devenir du patient. De plus, l'utilisateur pourra éventuellement fusionner les reconstructions avec les images préopératoires du patient pour pouvoir quantifier l'étendue de l'exérèse chirurgicale, notion introduite dans le chapitre 2 corrélée avec la survie du patient. Il est à noter que la qualité des images fonctionnelles d'ISP peut être améliorée par le biais de modèles d'acquisition, appliqués sur les mesures obtenues après le scan de la SOI.

La mise en place d'un système d'ISP basé sur l'imagerie nucléaire dans le bloc opératoire nécessite la mise en place d'un protocole. En effet, l'introduction de substances radioactives dans le bloc opératoire implique des mesures de radioprotection pour l'équipe chirurgicale, en conformité avec l'Agence de Sureté Nucléaire (ASN).

### 3.3.2 Limites de l'ISP

Les systèmes d'ISP possèdent le potentiel de fournir des reconstructions fonctionnelles pour évaluer les tumeurs résiduelles de manière peropératoire. Bien que son utilisation clinique n'ait pas été démontrée, une étude a évalué pour la première fois son utilisation en neurochirurgie à partir d'acquisitions effectuées sur fantôme physique simulant une craniotomie [Shakir 2011a]. Malgré des résultats encourageants, les études de validation existantes sont limitées.

**Impact du réalisme des données sur les reconstructions** Dans la littérature, les modèles d'acquisition existants ont été étudiés et validés pour des données acquises sur des sources de radioactivité simulant un processus tumoral. Cependant, les caractéristiques tumorales ont été sélectionnées pour des études en conditions optimales.

Dans la majeure partie des contributions en ISP, les acquisitions de données ont été réalisées sur des fantômes plan. Dans ce cas, les acquisitions obtenues ne considèrent pas une surface géométrique réaliste, comme une cavité d'exérèse en neurochirurgie. Néanmoins, les travaux de [Shakir 2011a] utilisent un fantôme possédant une surface tumorale plus complexe que dans les autres études.

Sur ces fantômes, on observe l'utilisation de formes tumorales circulaires ou rectangulaires et de tailles importantes. Cependant, ces considérations géométriques ne sont pas adaptées à des évaluations de reconstruction dans un contexte réaliste, où les résidus tumoraux sont de formes complexes et de tailles millimétriques.

Aussi, les concentrations de radiotraceur utilisées dans les expérimentations sur fantôme sont de l'ordre du MBq. Dans des conditions réalistes peropératoires, les niveaux d'activités observés sont plus faibles, de l'ordre du kBq.

**Contraintes de temps opératoire** Le système d'ISP possède le potentiel de fournir de manière rapide des reconstructions fonctionnelles pour évaluer les tumeurs résiduelles à l'aide de la méthode brute. Cependant, cette méthode génère une qualité d'image médiocre et de faible résolution spatiale. L'utilisation de modèles d'acquisition permet d'améliorer la précision de détection, au détriment d'un temps de calcul augmenté, identiquement aux systèmes TEP. Des modèles d'acquisition dédiés plus rapides doivent être développés et évalués pour optimiser l'utilisation clinique de l'ISP en peropératoire.

**Impact de la distance de scan sur les performances du système** Contrairement à d'autres modalités telles l'IRM ou la TDM où les acquisitions sont toujours effectuées automatiquement suivant la même géométrie de scanner, les acquisitions

d'ISP sont réalisées manuellement. Un scan manuel permet un contrôle sur la géométrie de l'acquisition mais implique des problèmes de reproductibilité. Ce type de scan induit une forte probabilité d'obtenir des mesures de radioactivité à des positions et des orientations différentes de la sonde par rapport à la SOI, tout au long de l'acquisition. Bien que la distance source-sonde ait été prise en compte dans les modèles d'acquisition existants, l'impact de cette variation sur les performances de la sonde de notre système d'ISP n'a jamais été étudié à notre connaissance.

**Impact de la vitesse de scan sur les performances des modèles** La qualité médiocre des acquisitions initiales par sonde nucléaire bêta naviguée permet d'être compensée par l'application de modèles d'acquisition. Dans la littérature, ces modèles ont été évalués pour des données acquises dans des conditions optimales et les reconstructions correspondantes ont été estimées par la méthode MLEM pour des paramètres usuels. Cependant, aucune étude comparative des performances inter et intra méthode n'a été réalisée à notre connaissance pour les systèmes d'ISP, en considérant des conditions d'acquisition peropératoires. En effet, l'impact de la vitesse de scan sur les reconstructions par modèles d'acquisition n'a pas été pris en compte dans les études précédentes. De plus, l'influence de la variation du paramètre de la méthode MLEM sur la qualité des reconstructions est seulement connue en TEMP portative [Hartl 2015].

Ce chapitre a montré le potentiel de l'ISP comme modalité peropératoire. Son utilisation en neurochirurgie nécessite l'amélioration de la qualité de l'image et des études de validation poussées pour estimer ses performances. De manière à mieux appréhender et décrire nos études de validation, nous avons besoin d'utiliser un protocole de validation normalisé, présenté dans le chapitre suivant.





# Méthodologie de validation de méthodes de traitement d'images médicales basée référence

---

## Sommaire

<b>4.1 Objectifs</b> . . . . .	<b>65</b>
<b>4.2 Considérations</b> . . . . .	<b>65</b>
<b>4.3 Méthodologie</b> . . . . .	<b>66</b>
<b>4.4 Discussion</b> . . . . .	<b>70</b>

Dans le chapitre 3, nous avons démontré le potentiel usage en peropérateur d'une nouvelle modalité : l'imagerie par sonde bêta naviguée. Nous allons proposer l'évaluation de l'ISP en neurochirurgie par différentes études de validation expérimentales, menées dans un cadre normalisé. Ce chapitre présente la méthodologie de validation de méthodes de traitement d'images médicales basée référence, proposée par [Jannin 2008], qui sera instanciée dans les chapitres de contribution suivants.

## 4.1 Objectifs

La validation est une étape cruciale dans l'évaluation des interventions guidées par l'image. L'objectif de ce chapitre est d'introduire un protocole de validation permettant d'être instancié pour les différentes études de faisabilité de l'intégration de l'ISP en neurochirurgie. La validation de cette nouvelle modalité d'imagerie requiert la considération d'une méthodologie uniforme et descriptive, permettant de mieux construire et expliquer nos études de validation expérimentales. La nécessité d'un tel protocole d'évaluation dédié à cette nouvelle modalité d'imagerie nous conduit au développement d'une structure selon une méthodologie existante.

## 4.2 Considérations

Les travaux de [Jannin 2008] proposent l'utilisation de terminologie et de méthodologie standards pour la validation de méthodes de traitement d'images médicales et des systèmes d'interventions guidées par l'image. Elles permettent la comparaison des résultats inter-études et d'assurer leur reproductibilité. Parmi les composants

proposés par cette méthodologie standardisée, 6 niveaux d'évaluation des interventions guidées par l'image ont été introduits :

- Niveau 1 : propriétés techniques du système
- Niveau 2 : fiabilité diagnostic, thérapeutique et chirurgicale
- Niveau 3 : performances chirurgicales
- Niveau 4 : résultats du patient
- Niveau 5 : aspects économiques
- Niveau 6 : aspects sociaux, légaux et éthiques

### 4.3 Méthodologie

Les travaux de [Jannin 2006] proposent la description de la validation de méthodes de traitement d'images médicales à l'aide d'un schéma structuré dédié. Cette méthode se base sur la comparaison de résultats avec une référence, supposée proche ou égale de la solution exacte. Ce schéma a été employé avec succès pour la conception et le compte rendu d'études de validation de méthodes de traitement d'images médicales, tel [Maier-Hein 2014].

Les composants principaux de ce protocole de validation sont illustrés en figure 4.1, décrivant le processus d'évaluation suivant : pour un objectif de validation relatif à un contexte clinique  $C$ , les résultats de la méthode à évaluer  $F_M$  appliquée sur des données de validation  $D_I$  avec les paramètres de la méthode  $P_I$  sont comparés avec une référence au travers d'une fonction de comparaison  $F_C$ . Le résultat final est obtenu en testant la sortie de la fonction  $F_C$  contre l'objectif de validation.

Suivant l'instance de cette structure, les objectifs de validation et les autres composants du processus de validation peuvent être adaptés en fonction des niveaux d'évaluation considérés : niveau 1, niveau 2 ou combinaison niveau 1-2. Le processus complet du protocole de validation basé référence est présenté en figure 4.2. Chaque composant du protocole est détaillé dans les sections ci-dessous.

**Contexte clinique  $C$**  En considérant un outil d'imagerie médicale, le contexte clinique correspond à son utilisation dans une application décisionnelle, interventionnelle ou thérapeutique. Par exemple, l'utilisation d'un algorithme de recalage en imagerie TDM pour le suivi radiothérapeutique d'un patient, ou encore, biopsie de lésion cérébrale guidée par l'image.

**Objectif de validation** Compte tenu d'un niveau d'évaluation sélectionné, l'objectif de validation représente les critères  $V_C$  à évaluer par rapport à des valeurs attendues  $M_{QI}$  en tenant compte du contexte clinique  $C$  associé. Par exemple, pour l'étude d'une méthode de recalage : une évaluation de niveau 1 permettrait une étude de sa précision technique et une évaluation de niveau 2 conduirait à l'évaluation de sa spécificité.

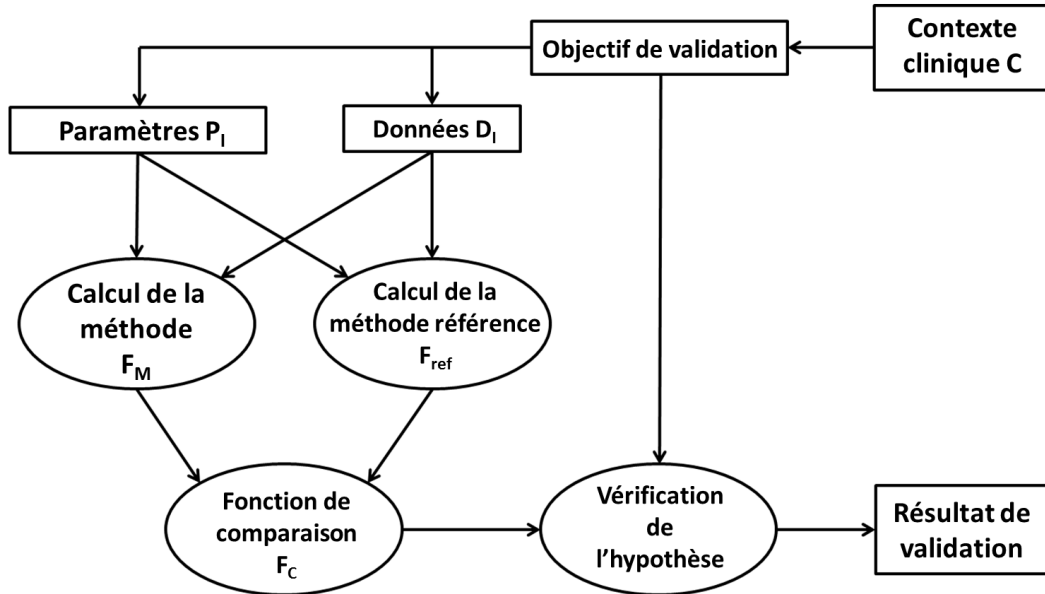


FIGURE 4.1 – Etapes principales du protocole de validation basé référence pour la validation d'une méthode de traitement d'images médicales.

**Données de validation  $D_I$**  Suivant le niveau d'évaluation choisi, les données de validation sont obtenues à partir de simulations, d'acquisition sur fantômes physiques ou de données cliniques. Pouvant provenir de différentes modalités, elles sont caractérisées par leur nombre et leur nature. Par exemple, il est possible de simuler des images d'IRM cérébrales, d'obtenir des images échographiques acquises sur un fantôme ou bien encore d'obtenir des images TEP de patient.

**Paramètres d'entrée  $P_I$**  Ils correspondent aux paramètres que nous souhaitons étudier en fonction de notre contexte clinique, pouvant influencer les performances de la méthode de traitement d'image à évaluer. On observe deux types de paramètres dans ce protocole de validation : les paramètres liés aux données et les paramètres liés aux méthodes à valider.

Les paramètres liés aux données correspondent aux paramètres utilisés pour générer les données ou à des suppositions cliniques. Par exemple, les initialisations des données numériques ou l'identification de structures anatomiques.

Les paramètres liés aux méthodes correspondent à la configuration de la méthode de traitement d'images médicales. Par exemple, il peut s'agir du choix d'une stratégie d'optimisation d'une méthode de recalage ou de la configuration d'un filtre de lissage gaussien.

**Méthode à valider  $F_M$**  Dans une validation de méthode basée référence, on cherche à vérifier la validité concurrente d'une méthode de traitement d'images médicales. On définit la référence  $R$  comme étant le résultat attendu d'une méthode (la

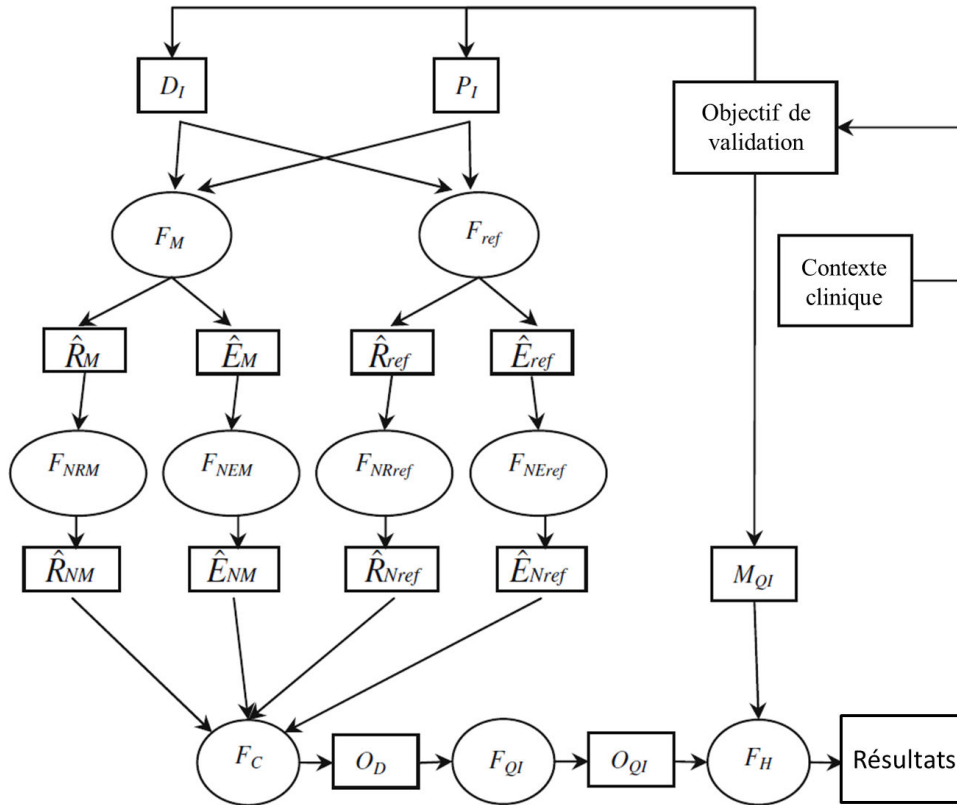


FIGURE 4.2 – Protocole de validation de méthodes de traitement d'images médicales basé référence [Jannin 2006].

méthode fait ce pour quoi elle a été conçue). N'ayant jamais une valeur de référence sans biais, on note  $\hat{R}$  l'estimée de la référence associée à une erreur  $\hat{E}$ . On peut extraire ou approcher cette référence à partir de simulations, d'expériences physiques ou de connaissances a priori provenant d'experts.

Considérant les paramètres d'entrée  $P_I$ , les données de validation  $D_I$  sont appliquées à la méthode  $F_M$  pour obtenir la sortie  $\hat{R}_M$  correspondant à une estimée de la référence  $R_M$ . On considère  $\hat{E}_M$ , l'erreur intrinsèque de la méthode. Par exemple, il est possible de valider une méthode de segmentation de tumeurs cérébrales, dont la référence estimée est proche de la vraie référence.

**Méthode de référence  $F_{ref}$**  Considérant les paramètres d'entrée  $P_I$ , les données de validation  $D_I$  sont appliquées à la méthode  $F_{ref}$  pour obtenir la sortie  $\hat{R}_{ref}$ , une estimation de la vérité terrain  $R_{ref}$ , plus précise que la méthode  $F_M$ . On considère  $\hat{E}_{ref}$ , l'erreur intrinsèque de la méthode de référence. Par exemple, dans le cas de la validation d'une nouvelle méthode de recalage rigide, on peut considérer une méthode de recalage affine comme étant une méthode de référence.

**Normalisation de la méthode  $F_{NRM}$**  Appliquée à la sortie estimée  $\hat{R}_M$  de la méthode à valider, la méthode  $F_{NRM}$  permet d'obtenir la sortie normalisée  $\hat{R}_{NM}$  de la méthode permettant la comparaison avec la référence. Par exemple, une fonction de normalisation permet de ré-échantillonner les images en sortie de la méthode à valider, si leur taille ne correspond pas avec les images en sortie de la fonction de référence.

**Normalisation de la référence  $F_{NRref}$**  Appliquée à la sortie estimée  $R_{ref}$  de la méthode de référence, la méthode  $F_{NRref}$  permet d'obtenir la sortie normalisée  $\hat{R}_{Nref}$  de la méthode de référence. Par exemple, si les images en sortie de la méthode de référence sont générées dans un référentiel différent des images en sortie de la méthode, une transformation peut être utilisée comme méthode de normalisation de la référence.

**Normalisation des erreurs  $F_{NEM}$  et  $F_{NEref}$**  Appliquée aux erreurs  $\hat{E}_M$  et  $\hat{E}_{ref}$ , ces fonctions de normalisation permettent d'obtenir respectivement l'erreur intrinsèque normalisée de la méthode  $\hat{E}_{NM}$  et l'erreur intrinsèque normalisée de la méthode de référence  $\hat{E}_{Nref}$ . Ces erreurs peuvent être respectivement prises en compte dans la fonction de comparaison finale  $F_C$ .

**Fonction de comparaison  $F_C$**  A partir des normalisations de la méthode à évaluer ( $\hat{R}_{NM}$  et  $\hat{E}_{NM}$ ) de la méthode de référence ( $\hat{R}_{Nref}$  et  $\hat{E}_{Nref}$ ), elle permet d'obtenir un résultat de comparaison relatif aux critères de validation  $V_C$  choisis. Par exemple, elle permet de calculer le coefficient de corrélation entre les deux images normalisées ou encore de calculer la différence euclidienne entre deux points. La valeur  $O_D$  est la sortie de cette fonction de comparaison.

**Méthode  $F_{QI}$**  Appliquée sur la sortie  $O_D$  de la fonction de comparaison, la méthode  $F_{QI}$  est utilisée pour estimer le critère de validation étudié. L'indice de qualité  $O_{QI}$ , la sortie de la fonction, correspond à une mesure statistique. Par exemple, l'erreur quadratique moyenne ou les écarts types peuvent être déterminés sur la sortie  $O_D$  de la fonction de comparaison, permettant l'étude de sa déviation par rapport au critère de validation retenu.

**Fonction de test de l'hypothèse  $F_H$**  Méthode statistique permettant de calculer la différence significative entre l'indice de qualité  $O_{QI}$  et le résultat attendu  $M_{QI}$ . La fonction de test  $F_H$  est déterminée en fonction de la nature statistique des données initiales. Par exemple, un test statistique de Wilcoxon peut être utilisé pour comparer les mesures  $O_{QI}$  et  $M_{QI}$ , déterminés sur les mêmes sujets.

## 4.4 Discussion

Nous avons présenté un protocole basé référence permettant d'obtenir une formalisation de nos études concernant l'intégration de l'ISP dans le contexte de la neurochirurgie. Suivant les niveaux d'évaluations liés à ces études, il sera possible d'adapter le protocole initial dans une nouvelle instance en ometant certains composants tout en conservant une trame normalisée de l'évaluation.

L'utilisation d'un tel protocole dans cette thèse nous permet d'obtenir une meilleure définition de la validation de notre système par la considération des potentiels biais de chaque étude et de la compréhension de leur limites. De plus, l'utilisation d'instances de ce protocole normalisé nous permet de comparer les études entre elles de manière plus intuitive, afin de définir les conclusions de notre étude de faisabilité.

- Partie II -  
Contributions





# Un nouveau modèle d'acquisition en ISP : le modèle de partition

---

## Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Problématique</b>	<b>74</b>
<b>5.2</b>	<b>Solution proposée</b>	<b>74</b>
5.2.1	Modèle LUT	74
5.2.2	Limites	75
5.2.3	Méthode proposée : modèle de partition	76
<b>5.3</b>	<b>Validation du modèle de partition</b>	<b>77</b>
5.3.1	Objectif de validation	77
5.3.2	Données de validation $D_I$	77
5.3.3	Reconstructions par les méthodes $F_{M_i}$	81
5.3.4	Méthode de référence $F_{ref}$	81
5.3.5	Paramètres d'entrée $P_I$	82
5.3.6	Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions	82
5.3.7	Fonction de normalisation de la référence $F_{NRref}$	82
5.3.8	Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$	82
5.3.9	Indice de qualité $O_{QI}$ et hypothèse de test $F_H$	86
<b>5.4</b>	<b>Résultats</b>	<b>86</b>
<b>5.5</b>	<b>Discussion</b>	<b>89</b>
<b>5.6</b>	<b>Publication</b>	<b>91</b>

---

Dans le chapitre 3, l'hypothèse de l'utilisation d'un système d'ISP dans un contexte peropératoire a été émise. Les images fonctionnelles générées par le système d'ISP permettraient potentiellement la détection de tumeurs résiduelles, guidant le neurochirurgien dans son geste d'exérèse. Les reconstructions surfaciques de positons obtenues grâce aux modèles d'acquisition améliorent la qualité des images de l'ISP au détriment d'un temps de calcul de reconstruction élevé. Dans ce chapitre, nous proposons l'étude un nouveau modèle d'acquisition nommé **modèle de partition** dont les reconstructions fournissent de bonnes performances en matière de détection, pour un temps de calcul réduit. Nous utiliserons une instance du protocole proposé dans le chapitre 4, adapté à l'évaluation du modèle de partition dans un contexte peropératoire.

## 5.1 Problématique

La détection peropératoire de résidus tumoraux dans les cas de GBG s'avère être une étape cruciale pour l'amélioration de la condition du patient. L'utilisation hypothétique de l'imagerie par sonde nucléaire bêta naviguée pourrait permettre la définition des marges d'exérèse tumorale dans le cerveau. Malgré un fort potentiel observé dans un contexte peropératoire, l'utilisation de l'ISP fait face à certaines limites. L'ISP doit pouvoir générer le plus rapidement possible une image fonctionnelle de haute qualité après une acquisition (une acquisition étant le processus correspondant à un scan de la SOI) de manière à visualiser correctement les tumeurs résiduelles. En effet, afin de réduire les risques de complications ou d'infections, tout temps additionnel doit être le plus court possible [Daley 2015]. Dans la littérature, quelques modèles d'acquisition ont été proposés pour augmenter la qualité des reconstructions en ISP, permettant l'amélioration de la résolution spatiale originelle des sondes bêta (la résolution spatiale de la sonde du Node Seeker 800 est définie par le diamètre de son détecteur :  $\varnothing$  7 mm) et du contraste. Cependant, ces modèles requièrent une puissance de calcul top importante pour une utilisation peropératoire. Pour rappel, les modèles d'acquisition sont utilisés pour calculer l'ensemble des coefficients  $a_{ij}$  composant la matrice système  $\mathbf{A}$ , de taille importante.

## 5.2 Solution proposée

Afin de résoudre le problème du temps de calcul, nous proposons un nouveau modèle d'acquisition appelé **PM** partant d'une méthode existante, appelée **modèle LUT** (ou look-up table model, LUT), développée par [Shakir 2012]. Dans cette section, un descriptif du modèle LUT est proposé dans un premier temps. Dans un second temps, les limitations de ce modèle seront explicitées. Enfin, nous proposerons une version dérivée de ce modèle permettant son utilisation dans le bloc opératoire.

### 5.2.1 Modèle LUT

Le modèle SA introduit en section 3.2.5.1 est une méthode analytique où chaque coefficient de la matrice système  $\mathbf{A}$  est directement calculé à partir du vecteur de mesure  $\mathbf{m}$  et de la SOI échantillonnée vectorisée  $\mathbf{x}$ . Une solution alternative aux modèles analytiques est basée sur la sélection de coefficients  $a_{ij}$  pré-calculés et stockés dans une table de correspondance (Cette table de correspondance est appelée look-up table en anglais, LUT).

Les valeurs de la LUT peuvent être déterminées de manière expérimentale ou par simulation de type Monte Carlo. Dans le cas du modèle de [Shakir 2012], la LUT est définie à partir d'une acquisition par balayage ligne par ligne d'une source circulaire radioactive de  $^{18}\text{F}$  de 1.2 MBq et de 12 mm de diamètre. Le balayage est réalisé par un système de 3 moteurs de translation pas à pas (un moteur pour chaque direction) et les acquisitions sont réalisées par la sonde nucléaire bêta maintenue verticalement (axe  $z$ ). Les acquisitions ont été réalisées en programmant les moteurs horizontaux

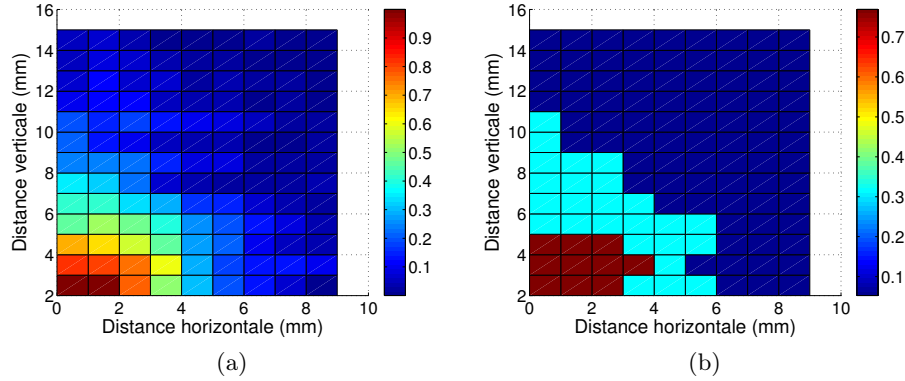


FIGURE 5.1 – Modèles d’acquisition LUT et PM. (a) Représentation du modèle LUT [Shakir 2012], suivant les distances 2D. (b) Représentation du modèle PM pour  $p = 3$ , suivant les distances 2D.

(axe x et y) pour obtenir un balayage d’une grille carrée de  $50 \times 50 \text{ mm}^2$  par pas de 1 mm, pour 9 secondes de temps de mesure d’activité par position dans la grille. Enfin, chaque valeur de la LUT de taille  $50 \times 50$  correspond à la moyenne des mesures observées pour la position courante, normalisée par le niveau de radioactivité corrigée de la décroissance du  $^{18}\text{F}$  par l’équation 3.6. La source étant circulaire et la sonde détectant de manière uniforme les positons sur son cylindre de détection, les redondances d’information présentes dans la LUT peuvent alors être supprimées, réduisant ainsi la taille du modèle.

Le modèle LUT présenté en figure 5.1a permet de définir la correspondance entre des distances horizontales suivant l’axe x et des distances verticales suivant l’axe z d’une source à une mesure d’une sonde bêta. Elle matérialise une partie du FOV de la sonde, pondérée par des coefficients  $a_{ij}$  définis à partir de l’équation 5.1 :

$$a_{ij} = L(d_h(i, j), d_v(i, j)) \quad (5.1)$$

où  $L$  correspond à la LUT stockée en mémoire et la position dans le FOV est symbolisée par la paire  $(i, j)$ , représentant respectivement la pose  $i$  de la mesure  $m_i$  pour la position  $j$  du suxel  $x_j$ . Les coordonnées de la LUT étant fonction de la distance horizontale et verticale entre la pose  $i$  et la source  $j$ , deux fonctions implicites sont nécessaires pour relier la distance source-sonde  $d_{ij}$  et l’angle d’inclinaison  $\alpha_{ij}$  aux coefficients de la LUT. On notera  $d_h$  et  $d_v$  les fonctions permettant d’obtenir respectivement les distances horizontales (axe x ou y) et verticales (axe z), à partir de la paire  $(i, j)$ .

### 5.2.2 Limites

L’étude de [Shakir 2012] a démontré la supériorité du modèle LUT comparé au modèle SA, dans la définition des structures pour des distances d’acquisition

source-sonde élevées égale à 30 mm. Cette étude révèle également l'obsolescence du modèle SA concernant la reconstruction de surface scannée à topologie complexe. De plus, la géométrie de la sonde employée permet le stockage d'un nombre de coefficients réduit pour limiter la recherche des coefficients dans la LUT. Cependant, les coefficients  $a_{ij}$  étant définis dans la LUT pour des distances 2D discrètes, lorsque la sonde (ou la source) est située dans une position intermédiaire non présente dans la LUT, la valeur du coefficient sera déterminée à partir d'une méthode d'interpolation, nécessitant un temps calculatoire additionnel.

### 5.2.3 Méthode proposée : modèle de partition

Les reconstructions générées à partir du modèle LUT conduisant à de meilleures performances en terme de résolution que le modèle de référence, nous souhaitons améliorer sa structure pour une utilisation peropératoire. En effet, en reprenant l'idée du modèle LUT initial, nous désirons diminuer le temps de calcul en supprimant l'étape d'interpolation, étape survenant le plus fréquemment (il est en effet rare d'obtenir des valeurs de distances entières).

Notre modèle d'acquisition, nommé **modèle de partition** (partition model PM), optimise la structure des données en divisant la LUT en différents secteurs, où chaque partition  $p$  est associée avec un coefficient de pondération  $a_p$ . Suivant la même méthode de fonctionnement que le modèle LUT, chaque valeur  $a_p$  est associée à un coefficient  $a_{ij}$  en fonction de la localisation des paires de position  $(i, j)$  dans le FOV, suivant l'équation 5.2

$$a_{ij} = \begin{cases} a_p & \text{source comprise dans la partition } p, \\ 0 & \text{source au dehors de toute partition.} \end{cases} \quad (5.2)$$

Afin de déterminer les facteurs  $a_p$ , nous avons décidé d'employer une méthode simple de classification supervisée dit des *k-moyennes* (k-means). En effet, nous désirons pour le moment obtenir différents modèles en changeant le nombre de partitions et non pas optimiser la recherche du nombre optimal de classes, à partir d'un algorithme de convergence rapide.

Pour un nombre de partitions désirées  $p$ , l'algorithme des *k-moyennes* est appliqué à la LUT, où le nombre de classes désiré est paramétré par  $p$ . Ensuite, les coefficients de la LUT appartenant à la partition courante sont moyennés pour obtenir la valeur  $a_p$  finale. Après avoir réduit la LUT à  $p$  coefficients, les valeurs  $a_p$  correspondent à des intervalles définis dans le FOV. De cette manière, les valeurs  $a_p$  sont affectées aux coefficients  $a_{ij}$  de la matrice système  $\mathbf{A}$  en fonction du positionnement de la paire  $(i, j)$  dans le FOV.

Dans cette étude, nous avons choisi intuitivement de diviser la LUT en 3 partitions ( $p = 3$ ), modèle représenté en figure 5.1b, les coefficients  $a_p$  correspondants aux intervalles suivants :

- $a_1 : d_h(i, j) \in [0, 3[$  mm et  $d_v(i, j) \in [0, 5[$  mm

- $a_2$  :  $d_h(i, j) \in [3, 6[$  mm et  $d_v(i, j) \in [5, 11[$  mm
- $a_3$  :  $d_h(i, j) \in [6, 9[$  mm et  $d_v(i, j) \in [11, 15[$  mm
- 0 :  $d_h(i, j) \geq 9$  mm et  $d_v(i, j) \geq 15$  mm

Notre modèle considère la partition  $p = 1$  comme étant la zone (3 mm de rayon) recouvrant la surface efficace de détection de la sonde (rayon de 3.5 mm), la partition  $p = 2$ , la zone frontière du détecteur de la sonde et la partition  $p = 3$  la zone la plus éloignée dans le FOV. Le coefficient  $a_1$  donne le maximum de probabilité de détection des positons sous la sonde.

### 5.3 Validation du modèle de partition

Dans le but de valider notre nouveau modèle pour une potentielle utilisation de l'ISP en neurochirurgie, nous allons utiliser une instance du protocole de validation introduit dans le chapitre 4, en considérant le niveau 2 de l'évaluation. Le niveau 2 concerne la fiabilité clinique du système d'ISP. Ce niveau considère des données acquises dans un environnement simulant des conditions peropératoire minimales ou dans un laboratoire, pour un faible contrôle sur les paramètres du fantôme. Les caractéristiques évaluées à ce niveau concernent la sensibilité et la spécificité du système d'ISP, ainsi que son niveau de qualité et de confiance. Ces caractéristiques seront observées à partir des reconstructions d'ISP estimées par la méthode MLEM, paramétrée à une valeur usuelle. La figure 5.2 illustre l'instance du protocole de validation, adaptée à cette étude.

#### 5.3.1 Objectif de validation

En adéquation avec le niveau 2 d'évaluation sélectionné pour cette étude, nous souhaitons observer les performances de notre nouveau modèle d'acquisition PM dans un contexte peropératoire et les comparer avec celles du modèle initiale.

#### 5.3.2 Données de validation $D_I$

Afin de valider notre modèle d'acquisition dans des conditions d'usages proches de la réalité, nous avons décidé d'utiliser des données provenant de fantômes in vitro [Shakir 2010], simulant des tissus tumoraux et péri-tumoraux.

##### 5.3.2.1 Configuration

Les fantômes utilisés sont des boîtes de Petri (BP) dans lesquelles ont été déposées des colonies de cellules. Trois différentes configurations spatiales de cellules simulant des tumeurs et du tissu péri-tumoral ont été incubées (une configuration par boîte, voir figure 5.3, ligne 1). Dans les BP, les tumeurs sont simulées par des cellules cancéreuses de vessie et les tissus sains par des cellules de fibroblaste de prépuce humain. Le détail des colonies de cellules utilisées est présenté dans [Shakir 2014]. Dans les configurations 2 et 3, le tissu péri-tumoral est disposé sur la totalité du

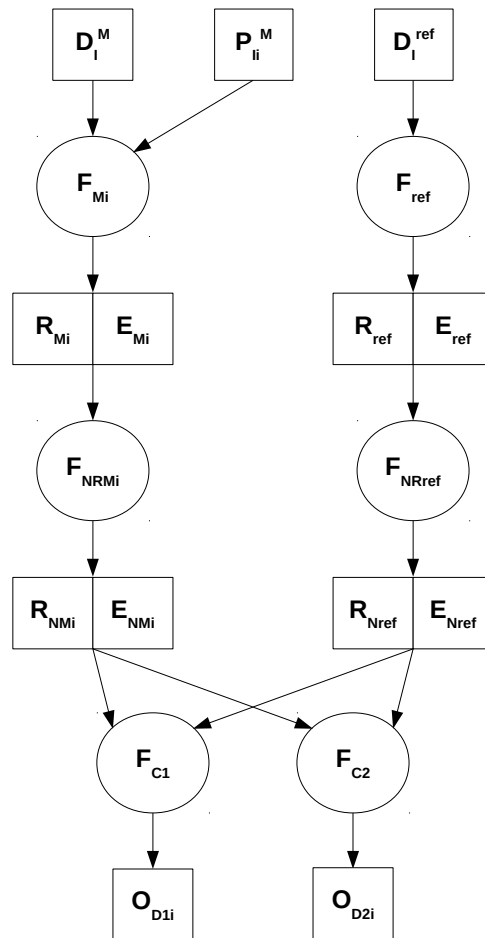


FIGURE 5.2 – Adaptation du protocole de validation basé référence pour le modèle de partition PM.

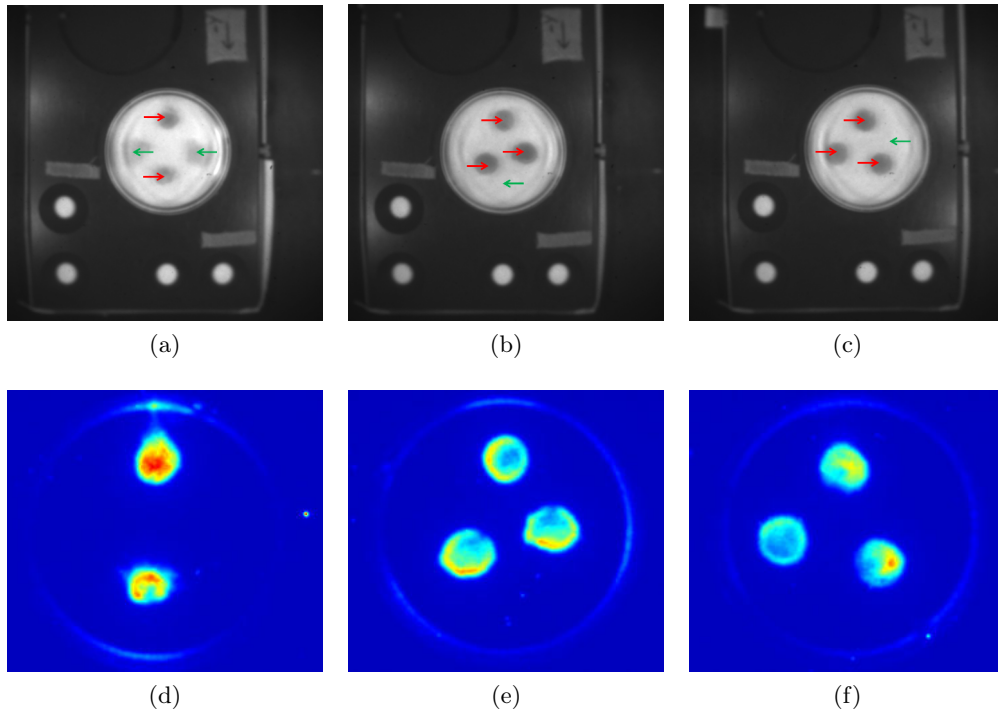


FIGURE 5.3 – Données in vitro [Shakir 2010]. Ligne du haut : images des trois configurations de boîtes de Petri, où les flèches rouges orientées vers la droite représentent les lieux de croissance des tumeurs et les flèches vertes orientées vers la gauche ceux de tissus péri-tumoraux. Ligne du bas : images de bioluminescence. Colonne de gauche : configuration 1. Colonne du milieu : configuration 2 . Colonne de droite : configuration 3.

fond des boîtes de Petri.

Dans chaque configuration, un système de repère est fixé sous la BP (voir figure 5.4a) afin de définir une référence commune. Elle est conçue pour faciliter le repérage des BP dans chaque image et également pour placer des marqueurs fiduciaux pour la neuronavigation, correspondants au repère objet.

### 5.3.2.2 Images de bioluminescence $D_I^{\text{ref}}$

Les cellules choisies pour simuler les tumeurs étant génétiquement modifiées pour générer une enzyme fluorophore, des images de bioluminescences [O'Neill 2010] sont acquises à l'aide d'une caméra CCD<sup>13</sup>. Avant la prise d'image, 0.1 ml de luciferine à été versé dans chaque BP, induisant la bioluminescence. La figure 5.3, ligne 2, présente les images ainsi obtenues. Sur ces images, on observe deux tumeurs fortement

13. Une caméra Charge Coupled Device ou Dispositif à Transfert de Charge (DTC) en français, est un capteur permettant la conversion d'un rayonnement électromagnétique visible, UV ou IR en image numérique.



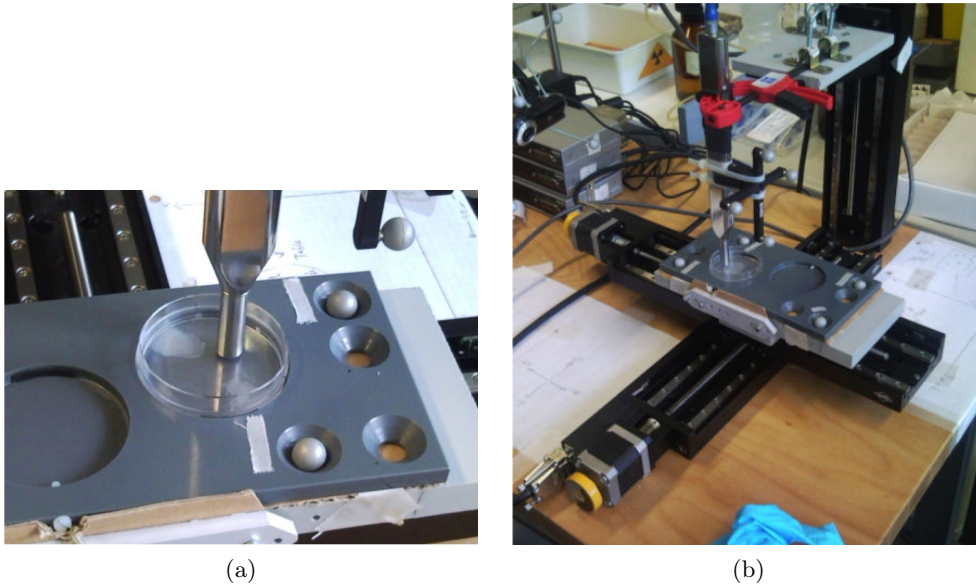


FIGURE 5.4 – Configuration de l'acquisition des données in vitro. (a) Système de repère pour la référence commune. (b) Configuration du système d'acquisition d'ISP : sonde et objet localisés par le système de neuronavigation. Illustrations : [Shakir 2014].

contrastées dans la configuration 1 (voir figure 5.3d) et des tumeurs de contraste modéré dans les configurations 2 et 3 (voir figures 5.3e et 5.3f respectivement). Les images de bioluminescences représentant ainsi la localisation et le contraste tumoral sont considérées comme étant les images de référence pour la suite de notre évaluation.

### 5.3.2.3 Acquisition d'ISP $D_I^M$

Avant la phase d'acquisition, 3 ml d'une solution de glucose (1 mg/ml) sont déposés dans chaque BP, afin d'approcher le taux normal de sucre dans des conditions in vivo. Après l'ajout de 3 ml d'une solution de  $^{18}F$  (3.1 MBq/ml), un scan par balayage est réalisé au-dessus de chaque BP en combinant le système d'ISP avec un système de positionnement à 3 moteurs de translation pas à pas illustré en figure 5.4b, après 30 minutes d'incubation du traceur. Chaque acquisition est réalisée par programmation des moteurs, quadrillant la surface circulaire interne de la boîte de Petri par pas de 1 mm, pour 3 secondes d'acquisition par position, à une distance verticale (la distance entre la BP et la sonde) de 2 mm. Pour chaque BP, la durée totale d'acquisition est d'environ 2 heures, correspondant à une demie-vie du radiopharmaceutique  $^{18}F$  (110 minutes).

### 5.3.3 Reconstructions par les méthodes $F_{M_i}$

Afin de générer les reconstructions, une image rectangulaire 2D de  $50 \times 50 \text{ mm}^2$  pixels ( pixels de  $1 \times 1 \text{ mm}^2$ ) est considérée comme maillage surfacique, définie à partir des données brutes  $D_I^M$ , pour une hauteur de scan fixée à 2 mm. De plus, le vecteur de mesure  $\mathbf{m}$  est généré à partir des mesures  $D_I^M$  et corrigé de la décroissance radioactive du  $^{18}\text{F}$ .

Dans cette étude, l'objectif de la reconstruction est de définir la valeur de chaque pixel de l'image 2D. Lorsque la **méthode brute** (ou de **projection**) est considérée, la valeur de chaque pixel est définie à partir d'une méthode d'interpolation des plus proches voisins appliquée sur le vecteur de mesure  $\mathbf{m}$  pour chaque position dans l'image. Lorsque les modèles d'acquisition sont considérés pour estimer la matrice système  $\mathbf{A}$ , les reconstructions sont calculées à partir de l'équation du problème inverse en ISP 3.32 introduite dans le chapitre 3 :  $\mathbf{c} = \mathbf{A}^{-1} \cdot \mathbf{m}$ .  $\mathbf{x}$  représente le vecteur de reconstruction (l'image rectangulaire vectorisée) et  $\mathbf{A}^{-1}$  la pseudo inverse de la matrice système.

Une estimation de la reconstruction  $\mathbf{x}$  est obtenue à partir de l'algorithme MLEM pour un nombre d'itérations fixé à une valeur usuelle (voir section des paramètres d'entrée 5.3.5), au lieu de calculer la pseudo inverse de la matrice  $\mathbf{A}$ . On définit alors  $\hat{R}_{M_i}$  représentant l'image reconstruite  $\mathbf{x}$  estimée avec la méthode  $F_{M_i}$  (méthode brute ou modèle d'acquisition).

Les modèles d'acquisition considérés dans notre étude de comparaison sont listés ci-dessous :

- Modèle LUT initial,
- Modèle PM à 3 partitions.

### 5.3.4 Méthode de référence $F_{ref}$

En oncologie, la présence de tumeur résiduelle est généralement observée en étudiant la fixation d'un radiotracer sur les images fonctionnelles de scanner TEP. Combinées avec un scanner TDM ou une IRM selon disponibilité (performances accrues), les images peuvent être alors co-recalées dans le but d'améliorer la localisation anatomique (dans ce cas, le scanner TDM est nécessaire pour la gestion de la correction d'atténuation de la TEP). Cependant, la modalité TEP requiert un temps d'acquisition élevé (environ 30 minutes). Dans cette étude, l'imagerie de bioluminescence a été utilisée comme référence pour la détermination de la localisation tumorale dans les fantômes, sans affecter le comportement initial de la croissance cellulaire [Tiffen 2010].

Cette méthode permet d'obtenir des images fonctionnelles de haute résolution, où la précision anatomique est supposée meilleure que dans les reconstructions par les méthodes  $F_{M_i}$ . Les images de référence ainsi obtenues sont recadrées selon un carré de  $181 \times 181$  pixels, suivant les bords du fantôme (correspondant aux bords de la BP). On représente par  $\hat{R}_{ref}$  les images de bioluminescence de référence pour chaque configuration.

### 5.3.5 Paramètres d'entrée $P_I$

Les reconstructions générées à partir des modèles d'acquisition sont estimées à l'aide de l'algorithme MLEM. Nous allons fixer le nombre d'itérations à 25, valeur usuelle pour la reconstruction employée dans la littérature [Shakir 2012], [Shakir 2011a].

### 5.3.6 Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions

Afin de comparer les différentes reconstructions avec leurs références respectives  $\hat{R}_{Ref}$ , les images  $\hat{R}_{M_i}$  sont redimensionnées pour correspondre spatialement aux images de référence (de taille  $181 \times 181$  pixels) et les amplitudes sont normalisées dans un intervalle  $[0, 1]$ . On définit alors  $\hat{R}_{NM_i}$  les images reconstruites  $\hat{R}_{M_i}$  normalisées par la fonction  $F_{NRM_i}$ .

### 5.3.7 Fonction de normalisation de la référence $F_{NRref}$

Connaissant les différentes modalités employées pour la génération des données de validation  $D_I^{ref}$  et  $D_I^M$ , une différence d'échelle existe dans les images. En effet, les images de bioluminescence de référence  $\hat{R}_{Ref}$  et les reconstructions  $\hat{R}_{M_i}$  proviennent respectivement d'une caméra CCD et des acquisitions du système d'ISP. Pour chaque configuration, on considère les images reconstruites  $\hat{R}_{M_i}$  générées à partir de la méthode brute  $F_{M_i}$ . Après superposition des reconstructions  $\hat{R}_{M_i}$  avec leurs références respectives, la différence d'échelle est visuellement évaluée. Une échelle de 1.1 est empiriquement obtenue pour les reconstructions par comparaison avec les images de bioluminescence, différence illustrée en figure 5.5, ligne du haut. Ensuite, une transformation 2D affine, avec un paramètre de mise à l'échelle de 1.1, est appliquée sur l'image de bioluminescence  $\hat{E}_{ref}$ , pour chaque configuration (illustré en figure 5.5, ligne milieu-haut).

Une étape de binarisation est appliquée sur les images à l'aide d'un seuillage. De manière heuristique, un seuil d'une valeur de 0.3 permet la définition de la position et de la taille globale des tissus tumoraux, illustré en figure 5.5, ligne milieu-bas. Enfin, les bords des boîtes de Petri présentes dans les images binarisées sont retirés à l'aide d'une opération d'ouverture morphologique (érosion puis dilatation). On note alors  $\hat{R}_{Nref}$  les images de bioluminescence segmentées dans le système de coordonnées de la surface d'intérêt.

### 5.3.8 Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$

A partir des normalisations  $\hat{R}_{Nref}$  et  $\hat{R}_{NM_i}$ , nous proposons l'utilisation des critères de validation suivants : l'efficacité des reconstructions, le temps de calcul, la corrélation avec la référence et le contraste tumoral. Chaque critère est évalué en fonction du paramètre d'entrée considéré  $P_I$ .

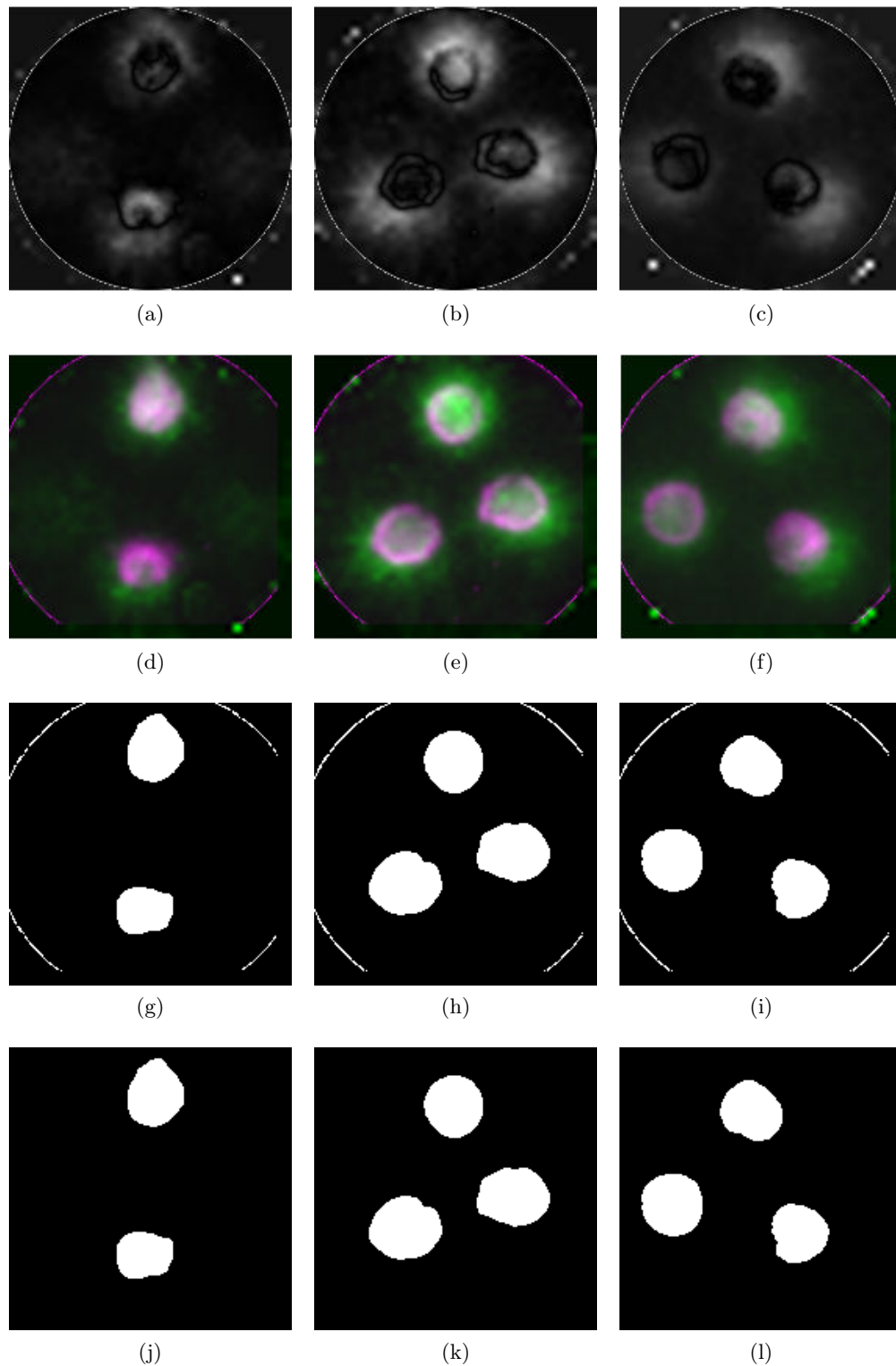


FIGURE 5.5 – Normalisation des références. Ligne du haut : différences des images de bioluminescence  $\hat{E}_{ref}$  et des reconstruction brutes  $\hat{R}_{M_i}$ . Ligne milieu-haut : images de bioluminescence corrigées dans le repère de la SOI. Ligne milieu-bas : images de bioluminescence corrigées seuillées à 0.3. Ligne du bas : images de bioluminescence de référence  $\hat{R}_{Nref}$ . Colonne de gauche : configuration 1. Colonne du milieu : configuration 2. Colonne de droite : configuration 3.

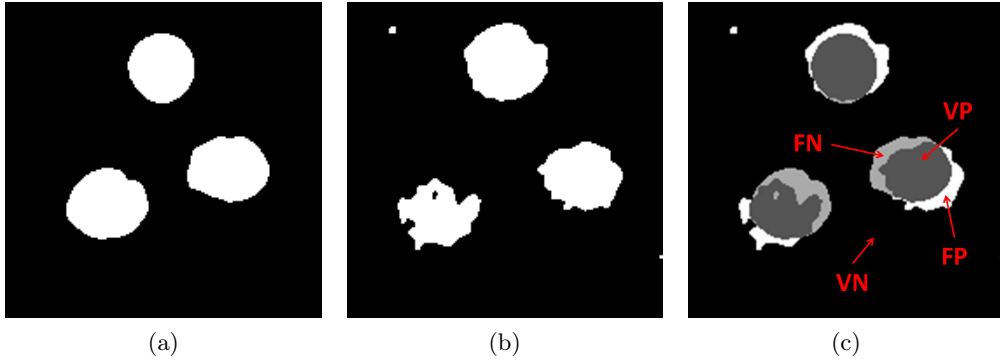


FIGURE 5.6 – Images binarisées pour la génération de courbes ROC, configuration 2. (a) Référence binarisée (seuil 0.3). (b) Reconstruction binarisée (seuil 0.4). (c) Superposition des images pour la définition des FN, FP, VP et VN.

### 5.3.8.1 Efficacité

Afin d'obtenir une comparaison des performances des modèles d'acquisition, des courbes ROC sont définies à partir des images de référence  $\hat{R}_{Nref}$  et des reconstructions  $\hat{R}_{NM_i}$ . Chaque reconstruction est binarisée à partir d'un seuil compris dans un intervalle  $[0, 1]$  et comparée à la référence, permettant le calcul du nombre de pixels faux négatifs (FN), faux positifs (FP), vrais positifs (VP) et vrais négatifs (VN). La figure 5.6 illustre un exemple des images utilisées pour déterminer ces valeurs. Ensuite, on calcule les valeurs de sensibilité et de spécificité à partir des équations suivantes :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \quad (5.3)$$

$$Spe = \frac{VN}{VP + FN} \quad (5.4)$$

On définit ici la sensibilité (Se) comme étant la proportion de vrais positifs, correspondant à la capacité du système à détecter une tumeur alors qu'une tumeur est présente dans la référence. La spécificité (Spe) est la proportion de vrais négatifs, correspondant à la capacité du système à ne pas détecter une tumeur alors qu'aucune tumeur n'est présente dans la référence. Finalement, on recommence le processus en variant le seuil de binarisation des reconstructions (pour 100 seuils) afin de former une courbe ROC. La figure 5.7 présente un exemple de définition d'une courbe ROC pour la configuration 2.

### 5.3.8.2 Temps de calcul

La rapidité de calcul des reconstructions est un facteur déterminant de la validation d'un modèle d'acquisition pour une utilisation peropératoire. Le temps de calcul de la matrice système  $\mathbf{A}$  est mesuré pour chaque modèle d'acquisition, temps plus

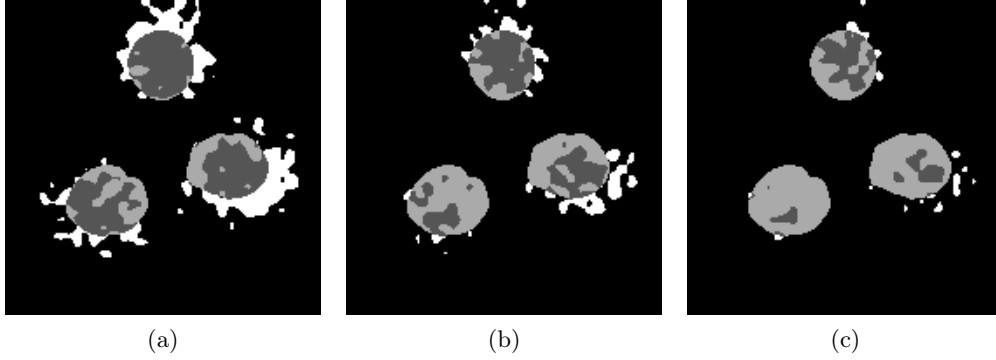


FIGURE 5.7 – Exemple d’images pour la définition d’une courbe ROC : référence  $\hat{R}_{Nref}$  comparée avec reconstruction brute  $\hat{R}_{NM_i}$  pour différents seuils, configuration 2. (a)  $\hat{R}_{NM_i}$  seuillée à 0.3. (b)  $\hat{R}_{NM_i}$  seuillée à 0.4. (c)  $\hat{R}_{NM_i}$  seuillée à 0.5.

influant que la méthode d’estimation MLEM des reconstructions, pour une configuration du matériel informatique et logiciel ordinaire : unité centrale Intel Xeon 3 GHz, 6 GB RAM, Ubuntu 64 bits 12.04 LTS.

### 5.3.8.3 Corrélation avec la référence

Afin de déterminer le niveau de concordance des reconstructions  $\hat{R}_{NM_i}$  avec la référence  $\hat{R}_{Nref}$ , la corrélation mathématique des deux images est déterminée. Nous avons choisi d’utiliser la métrique d’inter-corrélation normalisée (Normalized Cross Correlation, NCC), au vu des données impliquées dans notre étude. En effet, afin de permettre la comparaison d’images de reconstruction surfacique de positons notées  $f(x, y)$  avec des images de bioluminescence (des images numérique) notées  $g(x, y)$ , la formule de la NCC est ainsi employée :

$$NCC(f, g) = \frac{1}{n} \cdot \sum_{x,y} \frac{(f(x, y) - \bar{f})(g(x, y) - \bar{g})}{\sigma_f \sigma_g} \quad (5.5)$$

où  $n$  représente le nombre de pixels dans les images  $f(x, y)$  et  $g(x, y)$  (de même taille) et les couples  $(\bar{f}, \sigma_f)$  et  $(\bar{g}, \sigma_g)$  représentant leur valeur moyenne et écart type respectifs.

### 5.3.8.4 Contraste tumoral

Par similarité avec l’imagerie TEP, les informations fonctionnelles données par les reconstructions sont caractérisées par le contraste tumoral (tumor/background ratio, T :B). Le ratio T :B moyen est déterminé en appliquant l’image normalisée de la référence considérée  $\hat{R}_{Nref}$  comme masque binaire sur les reconstructions normalisées  $\hat{R}_{NM_i}$ . En se basant sur les valeurs binaires données par la définition du masque, chaque pixel de l’image de reconstruction associé avec une valeur “vraie” est alors considéré comme faisant partie de la région d’intérêt tumoral ( $ROI_T$ ). A

l'opposé, chaque pixel associé à une valeur "fausse" du masque est considéré dans la région d'intérêt péri-tumorale ( $ROI_B$ ). Ensuite, chaque ROI est moyennée par son nombre respectif de pixels la composant, et le ratio T :B est alors calculé et considéré comme le résultat  $O_D$ .

### 5.3.9 Indice de qualité $O_{QI}$ et hypothèse de test $F_H$

A partir des fonctions de comparaison  $F_C$  définies précédemment en fonction des critères de validation sélectionnés, un indice de qualité peut être déduit pour caractériser les performances générales des modèles d'acquisition. Dans chaque courbe ROC considérée comme fonction de comparaison  $F_{C1}$ , les valeurs d'aire sous la courbe (AUC) sont calculées pour chaque modèle d'acquisition par intégration avec la méthode des trapèzes ( $F_{QI}$ ), représentant l'indice de qualité  $O_{QI1}$ . On note  $O_{QI2}$ , les valeurs de corrélations données par la NCC, la fonction de comparaison  $F_{C2}$ . Cette étude ne comportant pas un nombre suffisant de données, aucune évaluation statistique  $F_H$  n'est proposée dans notre protocole d'évaluation. Seul des comparaisons qualitatives sont proposées entre les reconstructions et leur référence.

## 5.4 Résultats

La figure 5.8 présente les reconstructions obtenues à partir des différents modèles d'acquisitions impliqués pour chaque configuration de BP. Les références sont également incluses dans le but d'une évaluation qualitative des résultats.

De manière générale, on observe que la méthode brute de projection des données conduit à une qualité de reconstruction médiocre, se traduisant par une résolution spatiale faible et une surestimation de la taille des tumeurs. En revanche, l'utilisation de modèles d'acquisition pour la reconstruction d'images d'ISP améliore la qualité des images et permet une distinction améliorée des tumeurs par rapport au tissu sain simulé.

Les courbes ROC construites pour chaque configuration de BP sont présentées en figure 5.9. Les valeurs d'AUC, la métrique sélectionnée pour la comparaison des performances des modèles associée à ces courbes, sont mentionnées dans le tableau 5.1. Visuellement, on observe nettement dans ces courbes ROC, la supériorité des modèles d'acquisition en terme de performances par comparaison avec la méthode brute. De plus, les courbes ROC des modèles LUT et PM sont sensiblement similaires. De manière quantitative, la supériorité des deux modèles d'acquisition est avérée : pour une AUC moyenne de 0.737 ( $\pm 0.071$ ) atteinte par la méthode brute, les AUC moyennes des modèles LUT et PM atteignent respectivement 0.810 ( $\pm 0.077$ ) et 0.797 ( $\pm 0.053$ ).

Les performances des reconstructions en terme de concordance avec leur référence sont illustrées en figure 5.10a. Dans cette figure, on observe que la méthode brute génère les valeurs de NCC les plus basses comparées aux modèles d'acquisition, atteignant des valeurs similaires (moyenne NCC de 0.77). En matière de contraste tumorale, la figure 5.10b présente les résultats obtenus à partir des reconstructions.

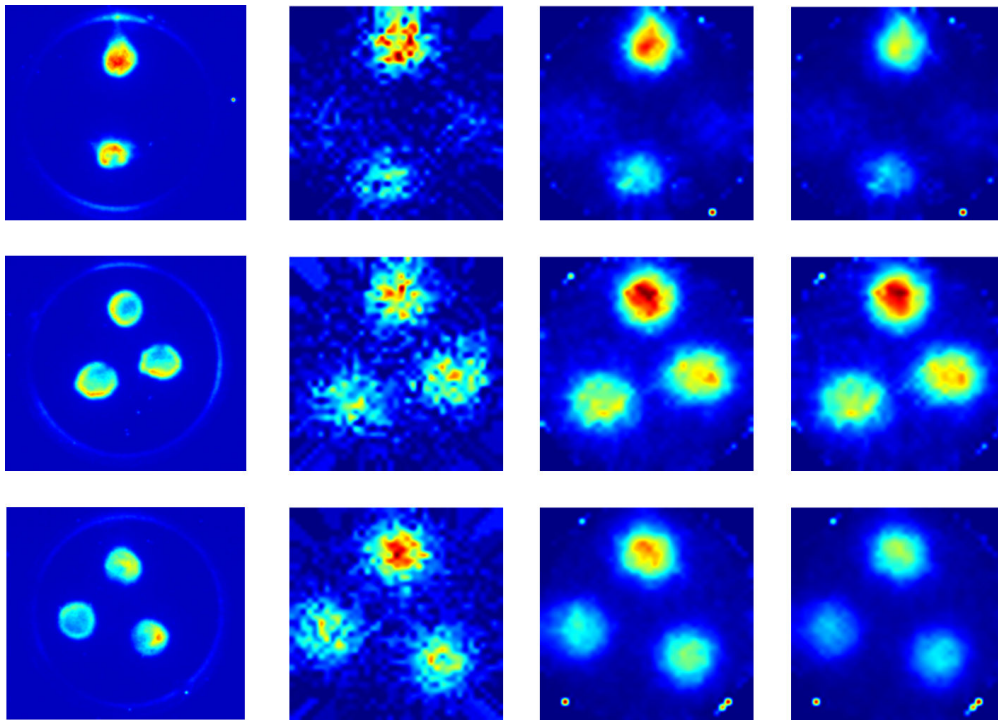


FIGURE 5.8 – Références et images reconstruites des données in vitro. Ligne de haut : configuration 1. Ligne du milieu : configuration 2. Ligne du bas : configuration 3. Première colonne : images de bioluminescence de références. Deuxième colonne : reconstructions par la méthode brute de projection. Troisième colonne : reconstructions par le modèle LUT. Quatrième colonne : reconstructions par le modèle PM.



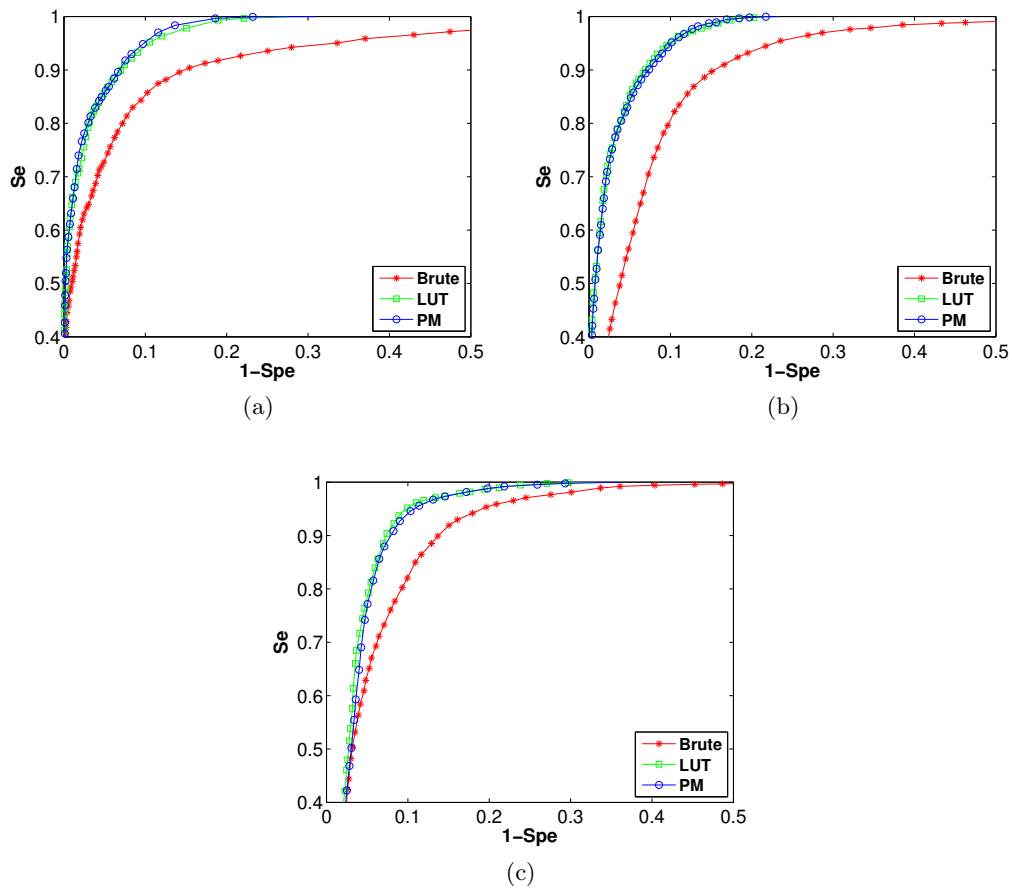


FIGURE 5.9 – Courbes ROC des modèles d'acquisition pour les données in vitro. (a) Configuration 1. (b) Configuration 2. (c) Configuration 3.

TABLE 5.1 – Aires sous la courbe (AUC).

Méthodes	Valeurs d'AUC			
	Configuration 1	Configuration 2	Configuration 3	Moyenne
Brute	0.656	0.784	0.772	0.737±0.071
LUT	0.766	0.846	0.919	0.810±0.077
PM	0.742	0.848	0.801	0.797±0.053

TABLE 5.2 – Temps de calcul des reconstructions.

Méthodes	Temps de calcul (min)			
	Configuration 1	Configuration 2	Configuration 3	Moyenne
Brute	0.003	0.003	0.003	0.003±0
LUT	30.57	28.86	27.36	28.93±1.61
PM	28.18	26.89	25.39	26.82±1.39

De la même manière, on observe le bénéfice des reconstructions par modèles d'acquisitions sur le contraste tumoral par comparaison avec la méthode brute (T :B moyen de 7.9). Une légère amélioration du contraste tumoral est observé pour notre PM comparée au modèle initial LUT (10.1 pour PM contre 9.9 avec la LUT).

Enfin, les vitesses de calcul des reconstructions sont représentées dans le tableau 5.2. Dans ce tableau, on observe que les reconstructions estimées à partir de la méthode brute sont obtenues en quasi temps réel (0.003 min), comparées aux deux modèles d'acquisition. Cependant, on observe que le modèle PM améliore légèrement le temps de définition de la matrice système d'une moyenne de 7.5% par comparaison avec le modèle initial LUT.

## 5.5 Discussion

Les systèmes d'ISP par sonde nucléaire bêta naviguée présentent un fort potentiel pour la détection de tumeurs résiduelles à partir de tissus radiolabéllisés. Notre étude, basée sur une instance du protocole de validation proposé en cha-

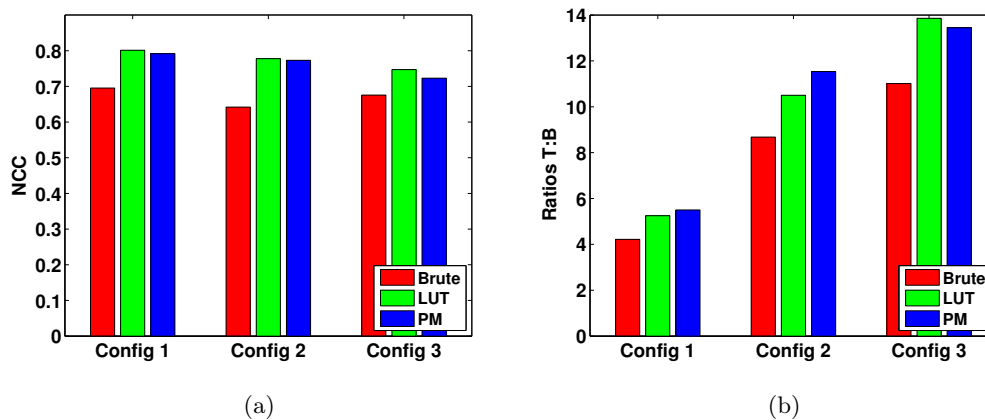


FIGURE 5.10 – NCC et ratios T :B des modèles d'acquisition pour les données in vitro. (a) Valeurs de la NCC des reconstructions contre les références. (b) Ratios T :B extraites des reconstructions.

pitre 4, a confirmé l'importance de la modélisation de la détection par les modèles d'acquisition, améliorant sensiblement la qualité de l'image. La combinaison d'une ISP avec un modèle d'acquisition s'avère être une alternative pertinente d'imagerie peropératoire dans le cadre de la neurochirurgie des GBG. Cependant, au vu des reconstructions générées par notre système, un compromis entre les performances et le temps de calcul doit être largement considéré.

Dans cette étude, l'utilisation de la méthode brute de projection dans les reconstructions conduit à des résultats modérés en terme de résolution spatiale. Cependant, son faible temps de calcul lui donne toutes les chances d'être appliqué dans le bloc opératoire. D'un autre côté, le modèle LUT donne de bonnes performances en terme de détection et de précision spatiale, mais requiert un temps de calcul élevé.

Notre modèle de partition PM montre des performances similaires au modèle LUT, pour 3 partitions sélectionnées. Le temps de calcul des reconstructions est réduit par rapport au modèle LUT, mais cette diminution n'est pas encore suffisante pour une utilisation peropératoire. Cependant, notre étude a démontré qu'une telle simplification du modèle LUT est valide pour des mêmes conditions d'utilisation. Une optimisation plus poussée de l'algorithme permettant la création de la matrice système  $\mathbf{A}$  par le modèle PM ou une utilisation de carte graphique permettrait la réduction du temps de calcul.

Dans notre protocole de validation, les images numériques de bioluminescence ont été employées comme référence. Par comparaison avec l'imagerie TEP au  $^{18}\text{F}$  fournissant une distribution de l'activité du radiotracteur (activité des positons), les

images de bioluminescence ne fournissent seulement qu'une idée globale de la localisation spatiale et de la densité tumorale. De plus, les images de bioluminescence ne donnent aucune information sur le tissu péri-tumoral environnant, tissu n'induisant pas d'émission UV ou IR. De ce fait, les valeurs d'AUC et de corrélation NCC prenant en compte la référence ne s'avèrent pas forcément précises, étant sous-estimées.

Nous avons montré à l'aide de notre modèle de partition PM une nouvelle approche permettant de réduire le temps de calcul des reconstructions, offrant des performances similaires au modèle initial : le modèle LUT. En outre, nous évaluerons notre modèle à partir de données provenant d'un fantôme réaliste de neurochirurgie, étape nécessaire à une future validation pour une opération clinique.

Notre étude a démontré la validité d'une solution potentielle pour diminuer la contrainte de temps opératoire, une des limites de l'utilisation en neurochirurgie de l'ISP. Cependant, cette instance du protocole de validation n'a pas permis de prendre en considération d'autres contraintes importantes soulevées dans la section 3.3.2 comme l'impact de l'acquisition sur les performances de l'ISP et des modèles. De plus, notre instance de protocole n'a pas considéré les erreurs pouvant intervenir dans les composants sélectionnés pour cette étude.

## 5.6 Publication

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans la conférence internationale d'imagerie médicale SPIE 2016 à San Diego, CA, USA. Une présentation sous forme de poster a été réalisée dans la session "Image-Guided Procedures, Robotics Interventions, and Modeling".

MONGE, Frédéric, SHAKIR, Dzhoshkun I., NAVAB, Nassir, et al. Partition-based acquisition model for speed up navigated beta-probe surface imaging. In : SPIE Medical Imaging. International Society for Optics and Photonics, 2016. p. 97862P-97862P-6.



# Etude des performances techniques de l'ISP

---

## Sommaire

<b>6.1</b>	<b>Problématique</b>	<b>93</b>
<b>6.2</b>	<b>Evaluation de l'impact du scan en ISP</b>	<b>94</b>
6.2.1	Objectifs d'évaluation	94
6.2.2	Données d'évaluation $D_I$	94
6.2.3	Reconstructions par méthodes $F_{M_i}$	96
6.2.4	Paramètres d'entrée $P_I$	97
6.2.5	Concentration de traceur $^{18}F$	97
6.2.6	Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions	97
6.2.7	Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$	98
6.2.8	Indice de qualité $O_{QI}$	99
<b>6.3</b>	<b>Résultats</b>	<b>99</b>
<b>6.4</b>	<b>Discussion</b>	<b>103</b>
<b>6.5</b>	<b>Publication</b>	<b>106</b>

---

L'étude présentée dans le chapitre 5 a proposé la validation d'un nouveau modèle d'acquisition comme solution pour améliorer le temps de calcul des reconstructions en ISP. De plus, cette étude a établi l'importance de l'utilisation des modèles d'acquisition dans les images générées par sonde bêta naviguée, notamment pour l'amélioration de la qualité des reconstructions. Cependant les acquisitions initiales d'ISP réalisées soulèvent des problèmes directement liés à la procédure de scan et aux capacités de la sonde, n'ayant jamais été étudiés dans la littérature, à notre connaissance. Dans ce chapitre, nous proposons pour la première fois l'étude de l'influence de la procédure d'acquisition sur les performances de notre système d'ISP, permettant la définition de ses capacités techniques, de ses conditions et limites d'utilisation. Bien que cette étude ne considère pas une méthode de validation basée référence, nous utiliserons les concepts introduits dans le chapitre 4.

## 6.1 Problématique

Dans la littérature, les travaux existants en matière d'imagerie guidée par sonde nucléaire naviguée concernent principalement les aspects méthodologiques de reconstruction de la distribution du radiotraceur par modèles d'acquisition. Bien que

cruciale pour la détection de résidus tumoraux dans le bloc, la reconstruction dépend essentiellement des données acquises en amont, et notamment de la manière dont elles sont obtenues. Les données étant obtenues par un scan libre de la surface d'intérêt, les mesures sont acquises à des vitesses et des distances SOI-sonde variables. Elles sont directement dépendantes de l'utilisateur, mais également du matériel permettant la détection des positons émis depuis la SOI. A notre connaissance, l'étude de l'impact du processus de scan sur les mesures initiales n'a jamais été évaluée en ISP. Pour une utilisation potentielle de l'ISP dans un contexte peropératoire, il est important de considérer les facteurs du processus de scan pouvant éventuellement influencer les mesures d'activité et par conséquent, les reconstructions, pour la détection de tumeurs résiduelles.

## 6.2 Evaluation de l'impact du scan en ISP

Afin de considérer une potentielle utilisation de l'ISP dans un contexte peropératoire, en neurochirurgie, il est nécessaire d'évaluer l'impact du scan sur les paramètres intrinsèques du système permettant la mesure des radiations. Pour cela, en nous basant sur une instance du protocole de validation introduit dans le chapitre 4, quelques composants seront utilisés en considérant le niveau 1 de l'évaluation. Le niveau 1 concerne l'évaluation des paramètres techniques du système d'ISP. Ce niveau considère un environnement d'acquisition en laboratoire où les paramètres d'un fantôme physique ou numérique sont contrôlable : il est possible de gérer l'activité utilisée, la forme du fantôme et le processus d'acquisition des données. Basé sur cette méthodologie, les caractéristiques évaluées concernent la précision et l'efficacité du système d'ISP, au niveau technique. Ces caractéristiques seront estimées à partir d'expérimentations et de reconstructions d'ISP par la méthode MLEM, paramétrée à une valeur usuelle.

### 6.2.1 Objectifs d'évaluation

A travers cette étude, nous proposons des méthodes d'estimation des paramètres intrinsèques de la sonde bêta. Les paramètres de résolution spatiale et de sensibilité ont été retenus pour cette étude. En adéquation avec le niveau 1 d'évaluation sélectionné, nous souhaitons observer leur impact sur la qualité de la mesure des positons. Cette étude va mener à la définition des capacités et limites de notre système dans la détection peropératoire de tumeurs résiduelles.

### 6.2.2 Données d'évaluation $D_I$

Pour estimer les paramètres intrinsèques de la sonde bêta dans des conditions optimales, nous avons réalisé des acquisitions de données sur un fantôme physique. Dans cette étude, la considération de conditions réalistes n'est pas cruciale.

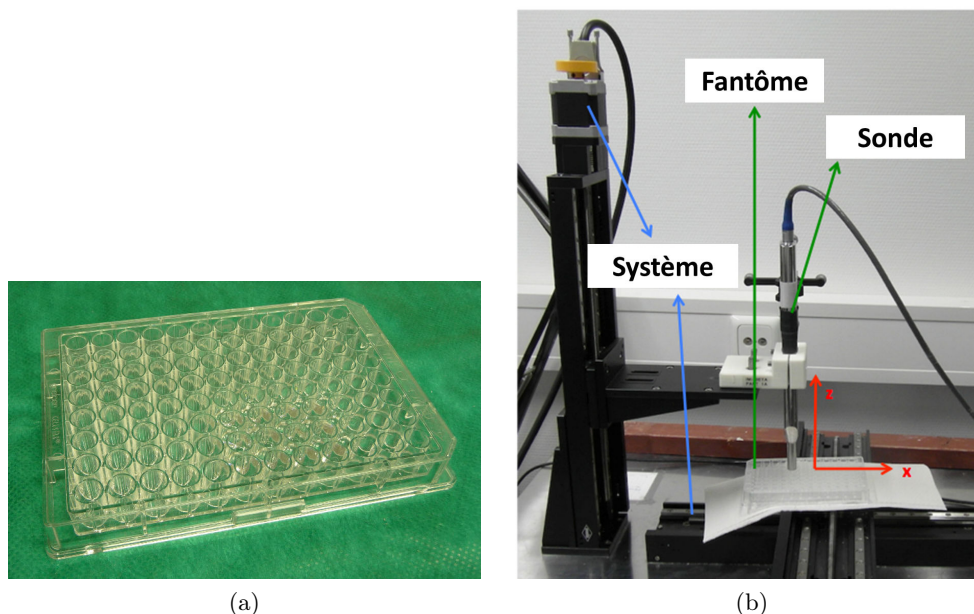


FIGURE 6.1 – Configuration de l'acquisition des données sur fantôme. (a) Microplaque. (b) Système d'acquisition combinant la sonde bêta et le système de positionnement, au-dessus du fantôme.

### 6.2.2.1 Configuration

Les fantômes utilisés sont des plaques de microtrilage (elles sont également appelées microplaques), composées d'un nombre de puits uniformément répartis sur la surface de la plaque (voir illustration en figure 6.1a). Les microplaques employées ici comportent 8 rangées de 12 puits de 0.3 ml, d'un diamètre de 6.96 mm et sont utilisées pour obtenir une source de radioactivité circulaire. Sur un système de positionnement à 3 moteurs de translation pas à pas illustré en figure 6.1b, les plaques sont fixées sur l'axe  $x$  horizontal mobile et la sonde bêta est montée sur la partie mobile de l'axe  $z$  vertical. Ensuite, la sonde est centrée sur un des puits, qui sera rempli d'une solution de  $^{18}F$ , à une distance initiale source-sonde de 2 mm<sup>14</sup>. Les acquisitions sont ici réalisées par un logiciel développé en C++ permettant la synchronisation des mesures de la sonde avec la position actuelle au-dessus du fantôme, l'origine étant considéré comme le centre de la source radioactive.

### 6.2.2.2 Fonctions d'étalement $D_{I1}$

A partir d'une source de radioactivité, la fonction d'étalement du point (Point Spread Function, PSF) est mesurée. A l'aide du système d'acquisition, la PSF est évaluée sur l'axe  $x$  dans l'intervalle  $[-10, 10]$  mm, par pas de 0.5 mm, pour des dis-

14. Cette distance doit être différente de 0 pour éviter de contaminer le détecteur de la sonde avec la source de radioactivité.



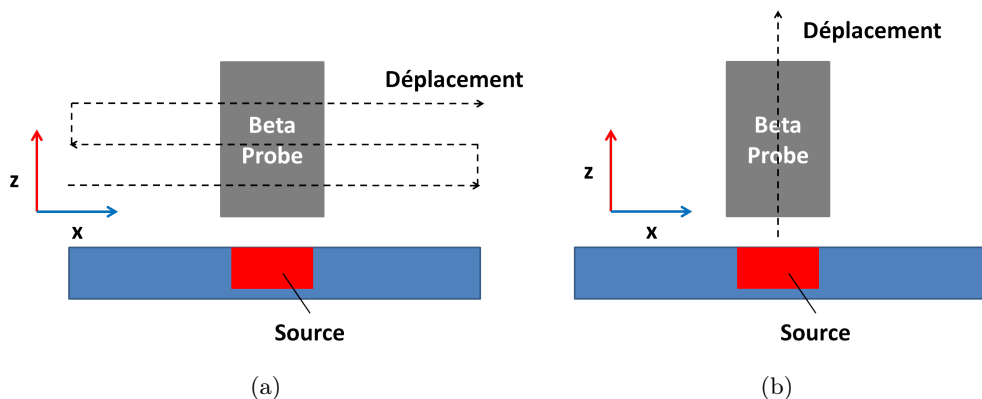


FIGURE 6.2 – Schéma d’acquisition des données sur fantôme. (a) Acquisition pour la fonction d’étalement. (b) Acquisition pour la fonction de distance.

tances source-sonde variables suivant l’axe  $z$  (voir section des paramètres d’entrée 6.2.4). Chaque mesure d’activité est accumulée durant 9 secondes. Les acquisitions sont réalisées pour des concentrations de  $^{18}F$  variables (voir section des paramètres d’entrée 6.2.4). La figure 6.2a illustre l’acquisition de la fonction d’étalement pour la détermination de la résolution spatiale. Les mesures ont été corrigées de la décroissance radioactive en fonction de leur temps d’acquisition respectif.

### 6.2.2.3 Données de sensibilité $D_{I1}$

A partir d’une source de radioactivité, l’activité en fonction de la distance du détecteur à la source est mesurée. A l’aide du système d’acquisition, la fonction est évaluée sur l’axe  $z$  pour des hauteurs variables (voir section des paramètres d’entrée 6.2.4). Chaque acquisition est réalisée durant 9 secondes toutes les 15 minutes durant 150 minutes. Une première série de mesure est obtenue en recouvrant le détecteur de la sonde par un morceau de silicone de 0.1 mm d’épaisseur, dans le but de simuler une acquisition peropératoire. En effet, afin d’être utilisée dans des conditions peropératoires, le système doit être recouvert d’un matériel stérile dans le bloc. Enfin, une seconde série de mesures est obtenue dans des conditions optimales, avec le détecteur non recouvert. La figure 6.2b illustre l’acquisition de la fonction de distance pour l’estimation de la sensibilité.

## 6.2.3 Reconstructions par méthodes $F_{M_i}$

A partir d’une fonction d’étalement  $D_{I1}$ , nous considérons le vecteur de mesure  $\mathbf{m}$  associé. Afin de générer les reconstructions, nous allons considérer un vecteur de reconstruction  $\mathbf{x}$  de 21 pixels, défini à partir du vecteur de mesure  $\mathbf{m}$ . Nous allons estimer les reconstructions  $\hat{R}_{M_i}$ , c’est à dire définir les valeurs du vecteur  $\mathbf{x}$  en considérant la méthode brute et les modèles d’acquisition suivant :

- Angle solide SA,

- modèle LUT,
- modèle PM à 3 partitions, présenté dans le chapitre 5 précédent.

Les reconstructions par les modèles d'acquisition sont estimées à partir de l'algorithme MLEM, pour un nombre d'itérations fixé à une valeur usuelle (voir section des paramètres d'entrée 6.2.4).

### 6.2.4 Paramètres d'entrée $P_I$

Dans cette section, les paramètres d'entrée liés aux données et liés aux méthodes sont détaillés. La distance de détection et la concentration de radiotracer sont des paramètres liés aux données, caractéristiques d'un processus de scan manuel. Ces paramètres sont susceptibles d'impacter la qualité de la mesure des positons.

#### 6.2.4.1 Distance de détection

Les acquisitions étant réalisées de manière manuelle à la surface du tissu d'intérêt et la sonde bêta étant très sensible aux radiations superficielles de positons, les variations de la distance SOI-sonde vont potentiellement influencer la qualité de la détection. Afin de considérer ce paramètre, les données  $D_I$  sont acquises suivant différentes hauteur de scan, comprises dans l'intervalle  $[2, 12]$  mm, pour des pas de 1 mm.

#### 6.2.5 Concentration de traceur $^{18}F$

Les acquisitions des données  $D_{I1}$  sont réalisées pour deux concentrations de  $^{18}F$  différentes : une source de 200 kBq et une source de 1 MBq sont utilisées pour simuler respectivement une activité réaliste dans le cerveau et une activité optimale. En effet, en considérant une dose habituelle de 250 MBq injecté dans le patient, la fixation du  $^{18}F$  dans le cerveau humain de 5% donne une activité totale de 12.5 MBq. Ensuite, si l'on considère 2% du volume total du cerveau radiolabélisé, on obtient alors une activité de 250 kBq.

##### 6.2.5.1 Itération MLEM

Présenté dans le chapitre 5 dans la section 5.3.5, ce paramètre est lié à l'algorithme utilisé pour l'estimation des reconstructions. Similairement à l'étude précédente, nous allons fixer la valeur usuelle à 25 itérations.

#### 6.2.6 Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions

A partir des reconstructions  $\hat{R}_{M_i}$  obtenues à partir des données de fonction d'étalements  $D_{I1}$ , un ajustement par courbe gaussienne ( $y(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$ ) est réalisé pour chaque paramètre d'entrée  $P_I$  considéré. Les reconstructions normalisées  $\hat{R}_{NRM_i}$  représentent des courbes gaussiennes, de moyenne  $\mu$  et d'écart type  $\sigma$ .

Les acquisitions  $D_{I2}$  représentent l'évolution des mesures de la sonde en fonction de l'activité présente, pour les paramètres d'entrée  $P_I$  considéré. Un modèle de régression linéaire appliqué sur chaque courbe ( $y(x) = a.x + b$ ). Les mesures normalisées sont des droites affines de coefficient directeur  $a$  et de valeur initiale  $b$ .

### 6.2.7 Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$

A partir des données, nous proposons l'évaluation des critères suivant : la résolution spatiale, la sensibilité et la distance optimale de détection. La distance optimale de détection est évaluée suivant les observations de la résolution spatiale.

#### 6.2.7.1 Résolution spatiale

La résolution spatiale de la sonde correspond à la taille minimale des tumeurs résiduelles qu'elle peut identifier. En théorie, sa résolution spatiale, en mm, est directement corrélée à la taille de son bloc de détection. Dans le cas de notre sonde bêta issue du Node Seeker 800, le diamètre du détecteur est de 7 mm.

A partir des reconstructions  $\hat{R}_{M_i}$  superposées aux reconstructions normalisées  $\hat{R}_{NM_i}$  provenant des données  $D_{I1}$ , nous allons évaluer de manière qualitative le comportement des fonctions d'étalement en fonction de tous les paramètres d'entrée  $P_I$ .

#### 6.2.7.2 Sensibilité

La sensibilité de la sonde correspond à la capacité de la sonde à détecter les positons (en cps.Bq<sup>-1</sup>). Elle représente la variation du signal de sortie (signal correspondant au comptage d'événements en cps) par rapport à la variation du nombre de positons observés par le capteur.

A partir des données  $D_{I2}$  superposées aux mesures normalisées, nous allons évaluer visuellement le comportement des acquisitions de la sonde en fonction du niveau d'activité, en considérant la distance de détection et les conditions d'acquisition : optimales et peropératoires. Pour chaque niveau d'activité, les données ont été corrigées de la décroissance radioactive.

#### 6.2.7.3 Distance maximum de détection

La distance maximum de détection correspond au seuil de distance au-dessus duquel les mesures de la sonde ne peuvent pas être correctement différenciées. Elle est déterminée à partir des reconstructions brutes  $\hat{R}_{M_i}$  pour une source de 200 kBq, simulant une activité réaliste dans le cerveau (voir section des paramètres d'entrée 6.2.4). Les reconstructions à différentes hauteurs, pour la position initiale de la sonde centrée sur la source ( $x=0$  mm), sont considérées ici. Parmi les données, on recherchera le point de la courbe minimisant à la fois la distance source-sonde et la mesure qui lui est associée.

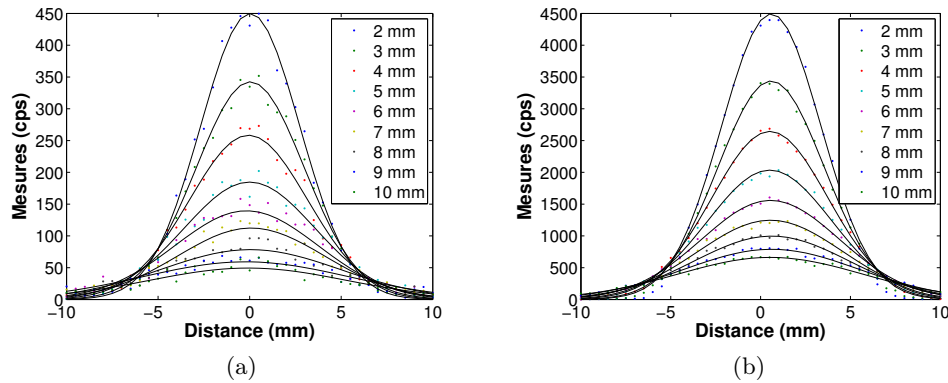


FIGURE 6.3 – Fonctions d'étalement de la source radioactive. (a) Source de 200 kBq. (b) Source de 1 MBq.

### 6.2.8 Indice de qualité $O_{QI}$

Afin d'estimer la résolution spatiale obtenue dans chaque reconstruction  $\hat{R}_{M_i}$ , nous calculerons la largeur à mi-hauteur (Full Width at Half-Maximum, FWHM) à partir des reconstructions normalisées  $\hat{R}_{NM_i}$ . Afin de vérifier la validité des FWHM estimée, les écarts types  $\sigma$  des gaussiennes  $\hat{R}_{NM_i}$  ont été utilisés.

A partir des courbes représentant les mesures en fonction du niveau d'activité, chaque coefficient  $a$  déterminé représente la sensibilité de la sonde en  $\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1}$ , pour chaque hauteur d'acquisition considéré. A partir des paramètres obtenus, il est possible de déterminer un **modèle de sensibilité** en fonction de la distance d'acquisition par ajustement de courbe exponentielle ( $y = a \cdot e^{-b \cdot x}$ ). La qualité de l'ajustement est ici observée par le coefficient de détermination  $R^2$ .

## 6.3 Résultats

Une évaluation quantitative du comportement de la résolution spatiale de la sonde peut être observée sur la figure 6.3, pour des sources de  $^{18}\text{F}$  radioactives de valeur différente. De manière générale, la détection devient plus difficile lorsque la distance source-détecteur augmente, l'aplatissement des fonctions d'étalement (PSF) augmentant les valeurs de FWHM. Après un ajustement par gaussienne, on observe un comportement similaire des PSF mesurées pour une source de 200 kBq (illustrée en figure 6.3a) et des PSF mesurées pour une source de 1 MBq. Cependant, on remarque que les données sont plus bruitées dans le cas d'une source de 200 kBq comparée avec une source de 1 MBq de taille similaire.

De manière quantitative, les résolutions spatiales ont été extraites des PSF en considérant un comportement gaussien des données. La table 6.1 présente les résolutions spatiales pour les sources de 200 kBq et de 1 MBq, calculées à partir des FWHM. Chaque valeur de résolution spatiale est associée à un écart type, paramètre extrait

des ajustements gaussiens. La similarité visuellement observée sur les PSF en figure 6.3 est confirmée de manière quantitative sur le comportement de la résolution spatiale en fonction de la hauteur de scan dans le tableau 6.1. Pour une hauteur de 2 mm, les résolutions spatiales atteignent un minimum de 6.4 mm et de 6.6 mm respectivement pour les sources de 200 kBq et 1 MBq, valeurs légèrement plus faibles que le diamètre de la sonde (7 mm). A partir de ce point, seule la source de 200 kBq représentant une activité réaliste est désormais considérée dans la suite, l'intensité de l'activité n'ayant pas d'impact majeur sur le comportement des données, excepté sur le bruit.

En utilisant les acquisitions de PSF de la source de 200 kBq, les reconstructions

TABLE 6.1 – Résolutions spatiales pour 200 kBq et 1 MBq.

Distance verticale (mm)	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FWHM <sub>200k</sub> (mm)	6.4	6.9	7.6	8.4	9.2	9.5	11.5	13.2	12.7
$\sigma_{200k}$ (mm)	2.7	2.9	3.2	3.6	3.9	4	4.9	5.6	5.4
FWHM <sub>1M</sub> (mm)	6.6	7	7.6	8.2	9	9.5	10.2	11.4	12.1
$\sigma_{1M}$ (mm)	2.8	3	3.2	3.5	3.8	4	4.3	4.8	5.1

obtenues à partir des modèles d'acquisition considérés pour l'évaluation sont présentées en figure 6.4. Visuellement, les données reconstruites sont bruitées dans chaque reconstruction, avec un effet d'aplatissement des PSF et une modification de l'amplitude variable suivant le modèle utilisé. Dans les figures 6.4a et 6.4b correspondantes respectivement aux modèles SA et LUT, l'aplatissement des courbes est modéré par rapport au modèle PM représenté dans la figure 6.4c. On observe également que le modèle SA amplifie l'intensité des reconstructions mais introduit un bruit important, par comparaison avec l'atténuation du modèle PM, pour des résultats moins bruités.

De manière quantitative, les résolutions spatiales des reconstructions ont été déterminées par le calcul de FWHM en fonction des hauteurs d'acquisition et comparées aux données brutes dans la figure 6.5a. Dans chaque cas, les valeurs d'écart type extraits des ajustements gaussien sont reportées dans la figure 6.5b. L'amélioration de la résolution spatiale implique de faibles valeurs de FWHM. Comme attendu, l'utilisation de modèles d'acquisition sur les mesures initiales permet une amélioration

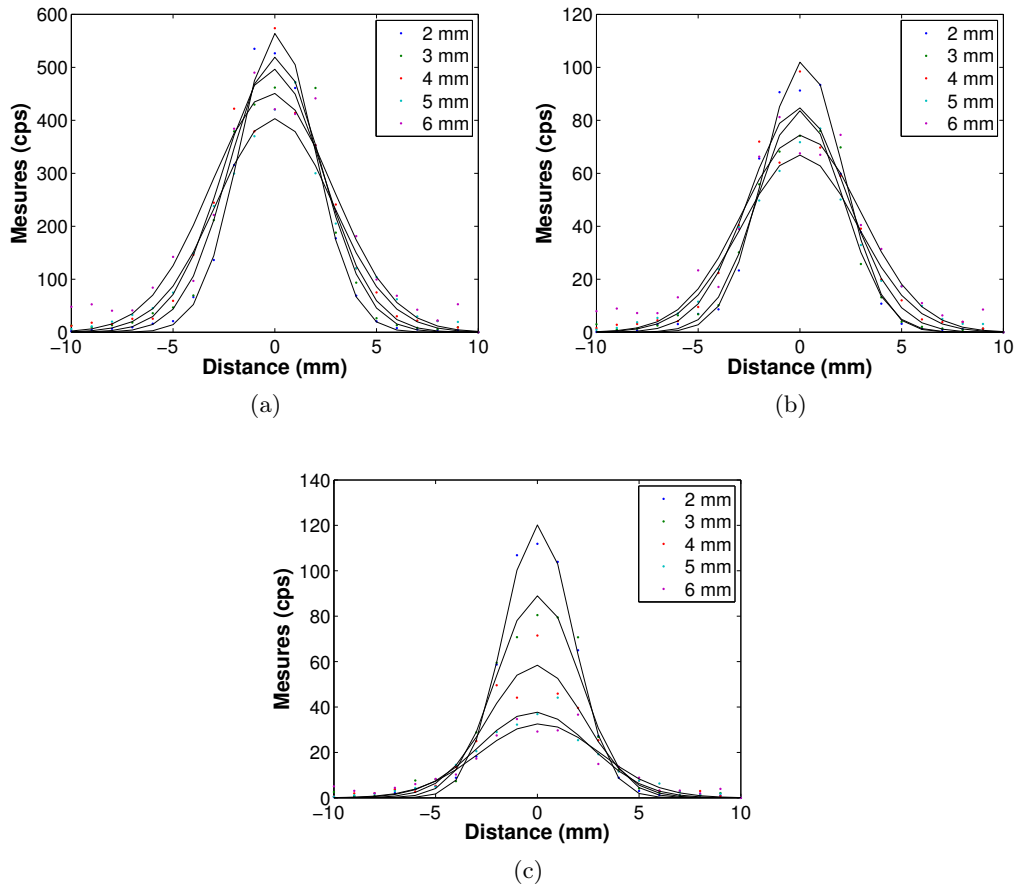


FIGURE 6.4 – Fonctions d'étalement des reconstructions pour une source de 200 kBq. (a) Modèle SA. (b) Modèle LUT. (c) Modèle PM à 3 partitions.

des valeurs de FWHM. Les plus basses valeurs de résolution spatiale sont atteintes par le modèle PM paramétré à 3 partitions, pour des valeurs comprises entre  $4 \pm 1.73$  mm (hauteur de 2 mm) et  $7 \pm 2.96$  mm (pour une hauteur de 6 mm) par comparaison avec les mesures brutes :  $6.4 \pm 2.71$  mm et  $9.2 \pm 3.92$  mm respectivement.

La figure 6.6 présente les différentes acquisitions brutes centrées sur la source de 200 kBq pour différentes valeurs de hauteur. Au vu du comportement en décroissance exponentielle de la courbe des acquisitions en fonction de la hauteur, le seuil de distance optimale est visuellement obtenu à 6 mm. Ce seuil représente la distance verticale maximale de scan que l'on peut réaliser avec notre système d'acquisition d'ISP permettant de différencier correctement les mesures de radioactivité. Les distances optimales de scan d'une surface d'intérêt pour une sonde bêta Node Seeker 800 sont alors situées sur l'intervalle  $[2, 6]$  mm.

Les acquisitions utilisées pour l'estimation de la sensibilité sont représentées en

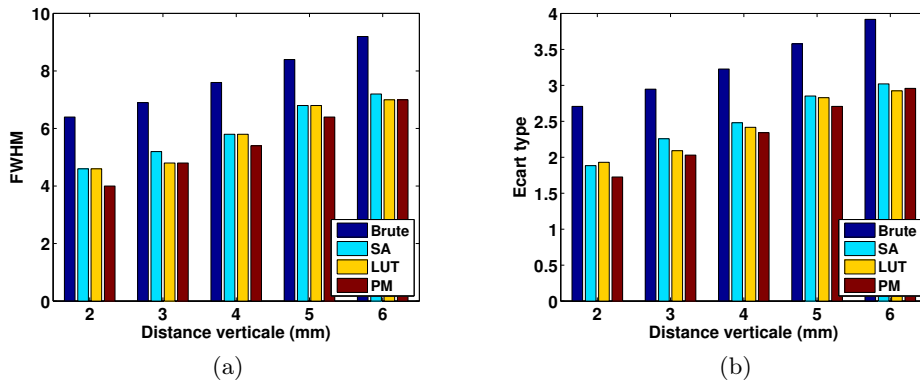


FIGURE 6.5 – Comparaison des PSF reconstruites en fonction de la distance verticale. (a) Résolution spatiale. (b) Ecart type.

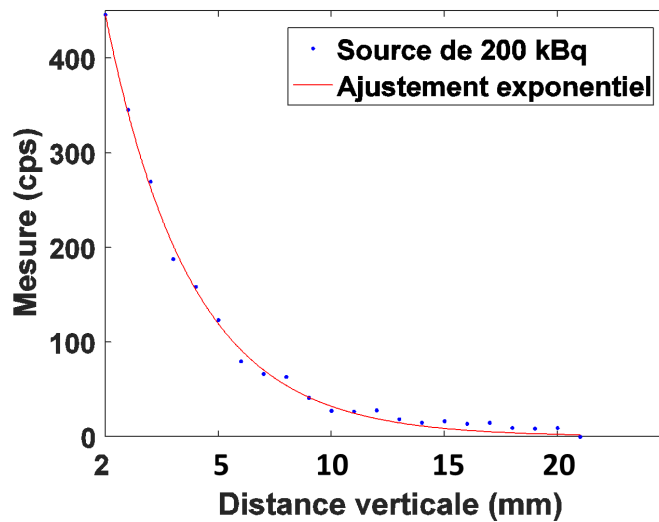


FIGURE 6.6 – Définition de la distance optimale de détection à partir des mesures initiales sur la source de 200 kBq.

figure 6.7. Un comportement linéaire des mesures en fonction du niveau d'activité est observé pour les deux conditions d'acquisition (en figure 6.7a, pour les conditions optimales et en figure 6.7b pour les conditions peropératoires). Après un ajustement linéaire effectué sur chaque courbe en fonction de la distance verticale d'acquisition, les paramètres de sensibilité sont extraits. A partir de ces valeurs, les modèles de sensibilité ont été obtenus par ajustement exponentiel des données (illustrés dans la figure 6.7c) et présentés dans le tableau 6.2. Finalement, on obtient les modèles  $S_o$  et  $S_{io}$  représentant respectivement les modèles de sensibilité définis en condition optimale et peropératoire, pour des coefficients de détermination élevés ( $R_o^2 = 99.5$

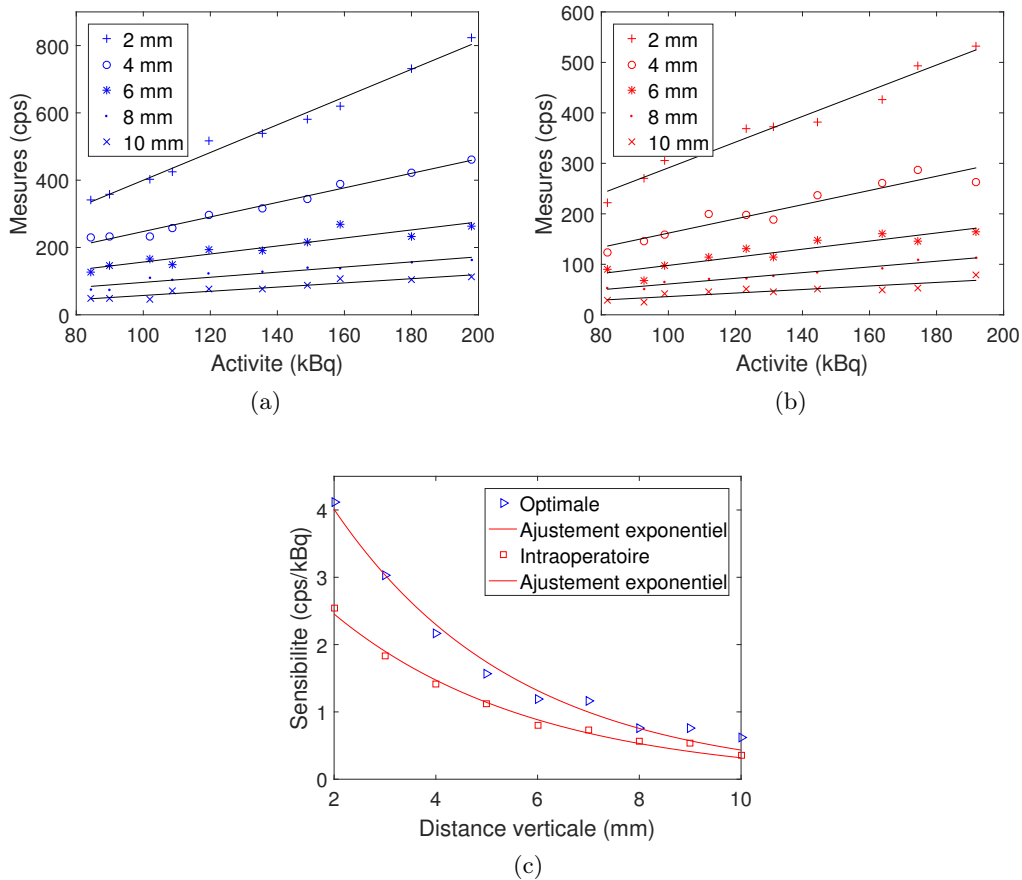


FIGURE 6.7 – Acquisitions de sensibilité et modélisation. (a) Mesures d’activité en condition optimales. (b) Mesures d’activité en condition peropératoires. (c) Modèles de sensibilité optimales et peropératoires.

et  $R_{io}^2 = 98.91$ ).

## 6.4 Discussion

La potentielle utilisation des systèmes d’ISP dans le contexte de la neurochirurgie a mis en évidence certaines limites d’utilisation dans le cadre peropératoire. L’optimisation de la qualité des images surfaciques de distribution de radiotracer est une étape cruciale pour l’amélioration de la détection des tumeurs résiduelles dans le bloc opératoire. L’utilisation de modèles d’acquisition permet l’amélioration de la résolution et du contraste des reconstructions, malgré un temps de calcul augmenté. Cependant, les reconstructions étant calculées à partir de mesures de radioactivité, la connaissance des performances du système dans un cadre peropératoire est nécessaire afin de définir ses capacités et ses limites. Bien que notre étude ne soit pas basée sur une validation, elle a été structurée sur la méthode présentée dans le



TABLE 6.2 – Modèles de sensibilité.

$S(d) = a.e^{-b.d}$ (cps kBq <sup>-1</sup> )				
Condition	Modèle	a	b	$R^2$ (%)
Optimale	$S_o$	6.995	-0.278	99.5
Peropératoire	$S_{io}$	4.088	-0.255	98.91

chapitre 4. Instanciée pour une évaluation de niveau 1, notre méthode a proposé une évaluation des paramètres intrinsèques de la sonde bêta du Node Seeker 800 utilisée dans notre système d'ISP. L'évaluation des performances de détection a été réalisée à partir de fonctions de comparaison visuelles. Ces comparaisons ont permis d'observer l'impact de différentes conditions d'utilisation sur les caractéristiques intrinsèques du système, mettant en évidence des critères inhérents à l'utilisation de l'ISP dans le bloc opératoire, s'avérant contraignant.

Précédemment, nous avons émis l'hypothèse que la résolution spatiale est dépendante de la taille du capteur. Idéalement, notre sonde bêta peut détecter des tumeurs résiduelles d'une taille minimum de 7 mm. Dans cette étude, l'estimation de la résolution spatiale a été effectuée à partir de fonctions d'étalement sur des sources radioactives d'activité différentes, en utilisant les valeurs de FWHM. Plus la sonde est proche de la source, plus la résolution spatiale est haute. Pour une distance de scan minimum de 2 mm, nous avons estimé des résolutions spatiales "brutes" de 6.4 mm et 6.6 mm respectivement pour les sources de 200 kBq et 1 MBq, valeurs légèrement inférieures au diamètre de la sonde bêta du Node Seeker 800. Notre étude révèle également l'indépendance des résolutions spatiales en fonction du niveau d'activité. Cependant, une faible concentration de radioactivité est corrélée avec l'apparition de bruit dans les mesures, bruit n'ayant pas de réelle influence sur la résolution spatiale. Ce phénomène est attendu lors des acquisitions d'ISP en peropératoire, où de faibles concentrations de traceurs existent.

La résolution spatiale étant dépendante de la hauteur de scan, différentes tailles de résidus tumoraux ne seront pas détectées si cette distance varie durant le scan. Nous avons montré la différence de résolution spatiale existant entre une mesure à 2 mm et à 10 mm, donnant respectivement des valeurs de résolution spatiale de 6.4 mm et 12.7 mm en considérant une activité réaliste. Cette variation de scan est un problème à prendre en compte dans notre système d'ISP, car elle est directement gérée par l'utilisateur de la sonde portable. Il est en effet complexe de respecter une distance de scan faible et surtout constante sur une surface d'intérêt de topologie

complexe comme une surface d'exérèse en neurochirurgie.

A partir des mesures de PSF pour la source de 200 kBq, nous avons défini de manière qualitative l'intervalle de hauteurs de scan que l'utilisateur de la sonde nucléaire doit respecter pour obtenir des mesures de sonde bêta pertinentes. Au-delà de cet intervalle, les mesures d'activités correspondantes à un tissu tumoral ne pourront être différenciées correctement d'activités émanants de tissus sains. Au-dessous de cet intervalle, l'utilisateur devra veiller à ne pas toucher la surface d'intérêt avec la sonde nucléaire pour éviter la contamination du détecteur. Cette contamination engendrerait des biais de mesures dans la suite du scan. L'utilisation d'un bras robotisé peut s'avérer être une solution convenable, mais coûteuse [Lasser 2015]. Il permettrait de paramétrer une distance fixe de hauteur de scan, sous réserve d'utilisation d'une technologie de mesure de distance, tel un laser.

L'utilisation de reconstructions par modèles d'acquisition est une solution viable pour l'amélioration de la résolution spatiale. Malgré l'ajout de bruit dans les reconstructions générées par certains des modèles, elles minimisent les effets du scan à distance variable. En effet, on observe une amélioration générale des valeurs de résolution spatiale avec des écarts types plus faibles qu'avec les données brutes. Le bénéfice de l'utilisation du modèle de partition permet de passer d'une gamme de résolution de [6.4, 9.2] mm pour la méthode brute à une gamme de [4, 7] mm pour l'intervalle de distances optimales défini. Le modèle PM paramétré à trois partitions permet de pallier la résolution spatiale définie par la géométrie de la sonde.

Afin d'être utilisée dans un contexte peropératoire, la sonde bêta de notre système devra être recouverte d'un matériel stérile (par exemple, un gant chirurgical de 0.2 mm d'épaisseur peut être utilisé) pour éviter la contamination de l'appareil et du tissu exposé. A partir de ce postulat, notre étude a montré une chute maximale des mesures de la sonde autour de 38.8 %. Cette diminution du signal devra être prise en compte en compensant cette perte lors de futures acquisitions peropératoires. Par comparaison avec le constructeur indiquant une sensibilité de  $0.108 \text{ cps.kBq}^{-1}$  à 0 mm de distance d'une source [Daghighian 1994], nous avons relevé une sensibilité d'environ  $4.1 \text{ cps.kBq}^{-1}$  ( $S_{io}(d=0)$ ) pour les mêmes conditions peropératoires (sonde recouverte d'un gant chirurgical en latex). Cette différence significative peut s'expliquer par la concentration de  $^{18}\text{F}$  utilisée par le constructeur, non spécifiée dans son étude.

Les modèles de sensibilité  $S_o(d)$  et  $i_o(d)$  définis dans notre étude peuvent être considérés dans les modèles d'acquisitions dédiés à la détection des positons. Permettant l'estimation de l'activité des reconstructions en Bq (à l'origine, les reconstructions sont en cps), les modèles de sensibilité compensent l'atténuation des mesures en considérant la distance source-sonde du scan. Une estimation précise de cette distance à partir de lasers dédiés peut contribuer à l'optimisation des acquisitions par sonde nucléaire bêta naviguée pour ISP.

Notre étude d'évaluation des caractéristiques de la sonde bêta pour l'ISP a considéré des acquisitions monodimensionnelles pour l'estimation des paramètres, suivant l'axe  $x$  d'un plan  $x$ - $y$ , malgré la considération des hauteurs d'acquisition suivant l'axe  $z$ . De plus, les fantômes simples utilisés ici permettent seulement l'évaluation de sources de radioactivité circulaires, de tailles uniques fixées. Nous avons également considéré des sources seules, sans activité environnante pour symboliser une tumeur entourée de tissu sain (également appelé tissu péri-tumoral).

Notre étude d'évaluation a présenté le comportement des caractéristiques techniques du système d'ISP en fonction du processus de scan dans des conditions optimales et peropératoires. En outre, le développement de fantôme physique simulant des tailles et des formes différentes de tumeurs résiduelles permettrait la réalisation d'une étude de performances complète, avant d'envisager sereinement une étude de faisabilité clinique.

Cette étude a contribué à lever des verrous technologiques quant aux limitations de l'utilisation potentielle de l'ISP en peropératoire. En effet, nous avons révélé un impact significatif de la hauteur de scan sur la qualité des mesures d'activité. Cependant, une future étude structurée sur la méthodologie de validation devra considérer des fonctions de comparaison quantitative ainsi que les erreurs de chaque fonction pour une étude des limites de l'ISP plus poussée.

## 6.5 Publication

L'intégration de modèles de sensibilité à la modélisation de la détection a fait l'objet d'une publication sous forme d'un résumé dans la conférence internationale d'imagerie médicale MICCAI 2014 à Boston, MA, USA. Une présentation orale a été réalisée à l'occasion du workshop IGT (Image Guided Therapy) dans la session "Brain".

MONGE, F., SHAKIR, D. I., LE JEUNE, F., et al. Sensitivity-Based Acquisition Model for Intra-Operative Positron Imaging in Neurosurgery. In : Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. 2014.

# Validation standardisée de modèles d’acquisition dans un contexte peropératoire

---

## Sommaire

---

<b>7.1</b>	<b>Problématique</b>	<b>108</b>
<b>7.2</b>	<b>Validation de modèles d’acquisition</b>	<b>108</b>
7.2.1	Objectifs d’évaluation	109
7.2.2	Données de validation $D_I$	109
7.2.3	Reconstructions par les méthodes $F_{M_i}$	110
7.2.4	Erreur de reconstructions $\hat{E}_{M_i}$	110
7.2.5	Méthode de référence $F_{ref}$ et erreur associée $\hat{E}_{ref}$	110
7.2.6	Paramètres d’entrée $P_I$	111
7.2.7	Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions	114
7.2.8	Fonction de normalisation de la référence $F_{NRref}$	114
7.2.9	Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$	114
7.2.10	Indice de qualité $O_{QI}$	114
<b>7.3</b>	<b>Résultats</b>	<b>115</b>
<b>7.4</b>	<b>Discussion</b>	<b>119</b>
<b>7.5</b>	<b>Publication</b>	<b>123</b>

---

L’étude proposée dans le chapitre 6 a permis l’évaluation des capacités techniques d’un système d’imagerie par sonde bêta naviguée. De plus, cette étude a amené vers une première comparaison des modèles d’acquisition existants dans la littérature sur l’amélioration de la résolution spatiale. Bien que nécessaire pour la connaissance des limites à prendre en considération pour les acquisitions par un système d’ISP, cette étude ne permet pas la validation concrète de modèles d’acquisition pour la potentielle utilisation de ce système en neurochirurgie. Dans ce chapitre, nous utiliserons une instance du protocole proposé dans le chapitre 4, adapté à la comparaison de modèles d’acquisition dédiées aux systèmes d’imagerie par sonde bêta naviguée. Cette étude comparative va permettre la validation de modèles d’acquisition suivant différents critères relatifs au contexte neurochirurgical.

## 7.1 Problématique

Les modèles d’acquisition existants dans la littérature ont prouvé leur intérêt dans la reconstruction d’images surfaciques de positons à partir d’acquisitions par sonde bêta naviguée. En effet, en plus d’améliorer la résolution spatiale des acquisitions initiales, la modélisation de la physique de détection des positons augmente la valeur clinique de l’imagerie fonctionnelle d’ISP en fournissant un meilleur contraste tumoral. Cependant, la combinaison des systèmes d’ISP aux modèles d’acquisition pour la détection de tumeurs résiduelles en neurochirurgie requiert des contraintes d’utilisation importantes, telles la considération de la hauteur de scan de la SOI et de l’atténuation des mesures par le matériel stérile recouvrant la sonde. Dans ce contexte, il existe un réel besoin de définir le modèle d’acquisition répondant le plus aux attentes peropératoire pour optimiser les reconstructions d’ISP. En effet, il est important d’évaluer l’impact du processus de scan sur les performances des modèles d’acquisition à valider.

A ce jour, une étude précédente a fourni une comparaison entre différents modèles d’acquisition [Hartl 2015], mettant en évidence les variations dramatiques des reconstructions en imagerie TEMP portative (dans cette étude, la TEMP portative est une modalité d’imagerie basée sur une sonde nucléaire gamma naviguée). Dans notre cas en imagerie surfacique de positons, cette variation entre modèles d’acquisition peut induire un effet de biais dans la détection peropératoire des tumeurs résiduelles. De plus, les validations de modèles d’acquisition existants actuellement dans la littérature sont basées essentiellement sur des comparaisons visuelles (dans des étude de preuve de concept), sur la métrique de mesure de similarité NCC et peu sur le contraste tumoral T :B.

## 7.2 Validation de modèles d’acquisition

Afin de valider un modèle d’acquisition pour une potentielle utilisation de l’ISP en neurochirurgie, nous allons utiliser une instance du protocole de validation introduit dans le chapitre 4, en considérant le niveau 2 de l’évaluation. Des données *in vitro*, utilisées dans le chapitre 5, acquises dans un environnement simulant des conditions peropératoire minimalistes sont considérées ici. Une telle configuration permet d’obtenir un réalisme clinique proche d’une chirurgie réelle, avec peu de contrôle sur les paramètres du fantôme. Basées sur cette méthodologie, les caractéristiques évaluées concernent l’efficacité des reconstructions, le temps de calcul et la précision de la caractérisation tumorale.

Contrairement à l’étude de validation du chapitre 5, nous souhaitons réaliser une étude de validation multiparamétrique des caractéristiques, observées à partir des reconstructions d’ISP.

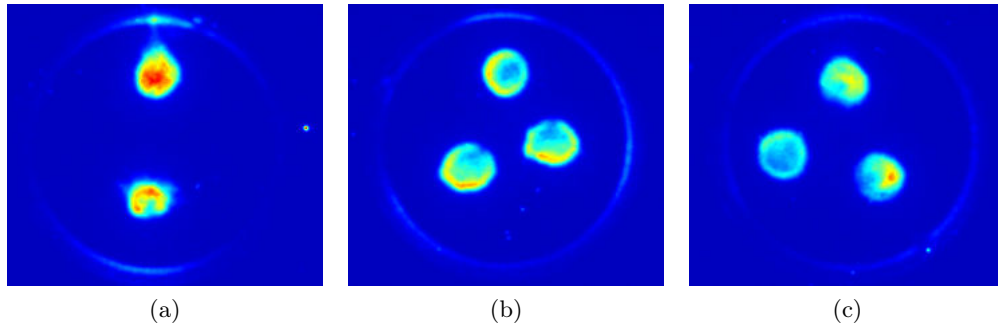


FIGURE 7.1 – Images de bioluminescence des données in vitro. (a) Fantôme 1. (b) Fantôme 2. (c) Fantôme 3. Illustrations : [Shakir 2010].

### 7.2.1 Objectifs d'évaluation

L'objectif de validation de notre étude de comparaison multiparamétrique est l'évaluation des performances de détection et de la pertinence clinique de modèles d'acquisition dans un contexte peropératoire, pour une potentielle utilisation de l'ISP en neurochirurgie.

### 7.2.2 Données de validation $D_I$

Les données de validation employées dans cette étude proviennent d'acquisitions obtenues sur les fantômes in vitro de [Shakir 2010]. Utilisées dans le chapitre 5, elles simulent des tissus tumoraux et des tissus sains dans différentes configurations. Ci-dessous, les deux types de données utilisées sont décrits brièvement et identifiés suivant notre protocole de validation.

#### 7.2.2.1 Images de bioluminescence $D_I^{\text{ref}}$

Les images de bioluminescence 2D utilisées dans cette étude sont les mêmes que celles utilisées dans le chapitre 5 et décrites dans la section 5.3.2. Elles correspondent aux images de référence (illustrées en figure 7.1) et sont notés  $D_I^{\text{ref}}$ .

#### 7.2.2.2 Acquisition d'ISP brutes $D_I^M$

Après avoir versé 3 ml de glucose (1 mg/ml) approximant un taux de sucre en conditions in vivo et 3 ml de  $^{18}\text{F}$  (3.1 MBq/ml) dans les fantômes, leur surfaces sont scannées à l'aide d'un système de positionnement à 3 moteurs de translation. Pour chaque position du scan, les mesures de la sonde sont accumulées durant 3 secondes. En considérant la fréquence d'acquisition de la sonde bêta (10 Hz), chaque position fournie par le système de positionnement est associée à une mesure de radioactivité comprise dans une fenêtre temporelle : pour 3 secondes d'acquisition on obtient environ 30 mesures de radioactivité. Un temps d'acquisition élevé conduit en effet à

une bonne homogénéité statistique des donnée dans des conditions contrôlées (correspondant à des conditions d’acquisition en laboratoire) mais n’est pas envisageable dans des conditions peropératoires. En effet, le temps d’acquisition par position de la sonde est directement relié à la vitesse de scan de l’utilisateur.

Afin d’observer l’impact du temps d’acquisition sur la qualité des données, les données brutes acquises sont sous-échantillonnées par un facteur variable (voir section des paramètres d’entrée 7.2.6). Ces données sont alors représentées par  $D_I^M$ , correspondant aux données brutes échantillonnées pour chaque fantôme.

### 7.2.3 Reconstructions par les méthodes $F_{M_i}$

La méthode de génération des reconstructions est la même que celle employée dans le chapitre 5 et décrite dans la section 5.3.3. On considère cependant que l’estimation de la reconstruction  $\mathbf{x}$  est obtenue à partir de l’algorithme MLEM pour un nombre d’itérations variable (voir section des paramètres d’entrée 7.2.6), au lieu de la fixer à une valeur usuelle et unique. On définit également  $\hat{R}_{M_i}$ , l’image reconstruite  $\mathbf{x}$  ayant été calculée à partir de la méthode  $F_{M_i}$  (méthode brute ou modèle d’acquisition).

Les modèles d’acquisition considérés dans notre étude de comparaison sont listés ci-dessous :

- Modèle d’angle solide (SA) [Oezguer 2009, Shakir 2010],
- Modèle basé “look-up table” (LUT) [Shakir 2012],
- Modèle de partition (PM), proposé dans le chapitre 5.

Notre étude utilise les deux premiers modèles tels quels et on paramétrise notre modèle PM par un nombre de partitions variable (voir section des paramètres d’entrée 7.2.6).

### 7.2.4 Erreur de reconstructions $\hat{E}_{M_i}$

Le processus de reconstruction implique une estimation des pixels de l’image 2D vectorisée  $\mathbf{x}$  considérée via la méthode itérative MLEM. L’erreur de reconstruction  $\hat{E}_{M_i}$ , corrélée avec le nombre d’itérations choisi, est défini par la norme des résidus suivante :

$$\hat{E}_M = \|\mathbf{A} \cdot \hat{\mathbf{x}} - \mathbf{m}\| \quad (7.1)$$

où  $\hat{\mathbf{x}}$  correspond à l’estimation finale de la reconstruction  $\mathbf{x}$ . L’erreur de reconstruction  $\hat{E}_{M_i}$  permet de quantifier la différence entre les mesures estimées ( $\hat{\mathbf{m}} = \mathbf{A} \cdot \hat{\mathbf{x}}$ ) et les mesures initiales  $\mathbf{m}$ , vecteur provenant des données  $D_I^M$ .

### 7.2.5 Méthode de référence $F_{ref}$ et erreur associée $\hat{E}_{ref}$

La méthode de référence  $F_{ref}$  employée ici est la même que celle utilisée dans le chapitre 5 et décrite dans la section 5.3.4. Les images de bioluminescence de référence pour chaque fantôme sont représentées par  $\hat{R}_{ref}$ . De plus, on associe l’erreur  $\hat{E}_{ref}$

représentant la perte du signal lié au tissu péri tumoral, absent dans les images de bioluminescences, qui ne peut pas être quantifiée.

### 7.2.6 Paramètres d'entrée $P_I$

Les paramètres pouvant possiblement influencer les performances des reconstructions sont détaillés dans cette section. Suivant le modèle de validation basée référence de [Jannin 2006], les paramètres liés aux acquisitions des données et à la méthode de reconstruction sont considérés ici.

#### 7.2.6.1 Echantillonnage des données brutes $D_I^M$

La variation de ce paramètre relié aux acquisitions permet l'observation de la qualité des données en fonction de différents temps d'acquisition. Dans le but de simuler une gamme de vitesse de scan, l'intervalle  $[0.1, 3]$  secondes a été sélectionné en considérant que les données initiales ont été acquises à raison de 3 secondes par position. De ce fait, cette gamme de vitesse permet la simulation d'un scan très rapide (0.1 seconde par position) et un scan plus détaillé (3 secondes par position), représentant respectivement 3% et 100% des mesures de la sonde considérées par position. La figure 7.2 présente les reconstructions obtenues par la méthode brute, pour des données initiales échantillonnées à différents taux. Dans la suite, on identifiera ce paramètre par la vitesse de scan.

#### 7.2.6.2 Nombre d'itérations de l'algorithme MLEM

D'après les travaux de [Hartl 2015], un grand nombre d'itérations utilisés dans la méthode MLEM (jusqu'à 100 itérations ont été utilisées) augmente la formation d'artefacts dans les reconstructions d'imagerie portative TEMP. Nous souhaitons vérifier la présence de ce phénomène dans les reconstructions d'ISP. La variation du nombre d'itérations de la méthode MLEM dans l'intervalle  $[1, 50]$  nous permet de vérifier l'influence de ce paramètre lié à la méthode sur la qualité de la reconstruction.

#### 7.2.6.3 Nombre de partitions dans le modèle PM

Le modèle de partition PM développé dans le chapitre 5 propose la réduction du temps de calcul du modèle LUT initial par la division du FOV de la sonde selon l'algorithme de classification supervisé des k-moyennes. Dans cette étude, le modèle PM est paramétré à 3 classes (ou partitions), correspondant à une division intuitive du FOV. La variation du nombre de classe  $k$  dans l'intervalle  $[2, 6]$  nous permet d'évaluer l'influence de ce paramètre lié à la méthode sur la qualité des reconstructions et sur le temps de calcul en comparaison avec les autres modèles d'acquisition. Dans la suite, on définit par PM- $k$  les modèles de partition engendrés pour les différentes classes  $k$  (PM-2, PM-3, ..., PM-6).



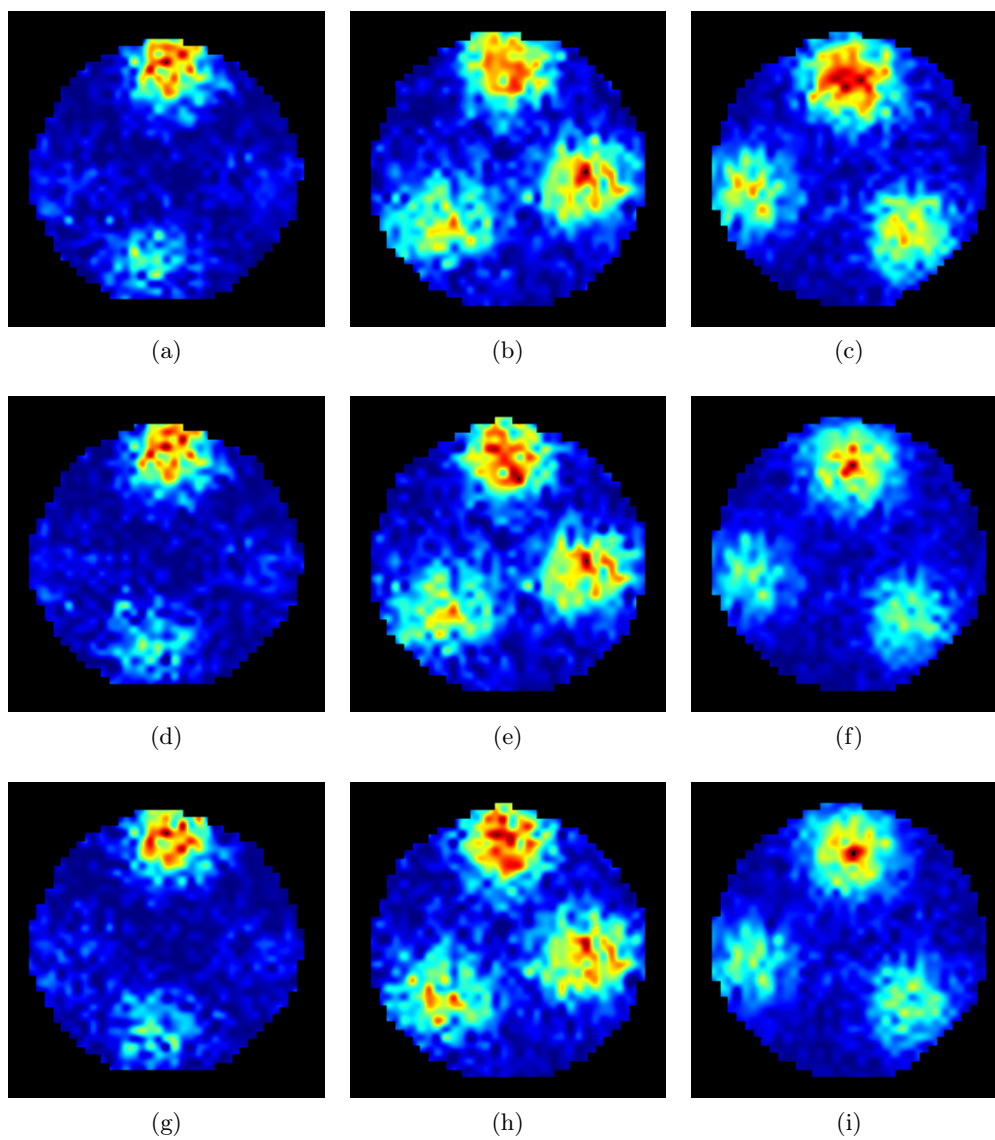


FIGURE 7.2 – Reconstructions brutes échantillonnées. Ligne du haut : 0.1 sec/position. Ligne du milieu : 2 sec/position. Ligne du bas : 3 sec/position. Colonne de gauche : fantôme 1. Colonne du milieu : fantôme 2. Colonne de droite : fantôme 3.

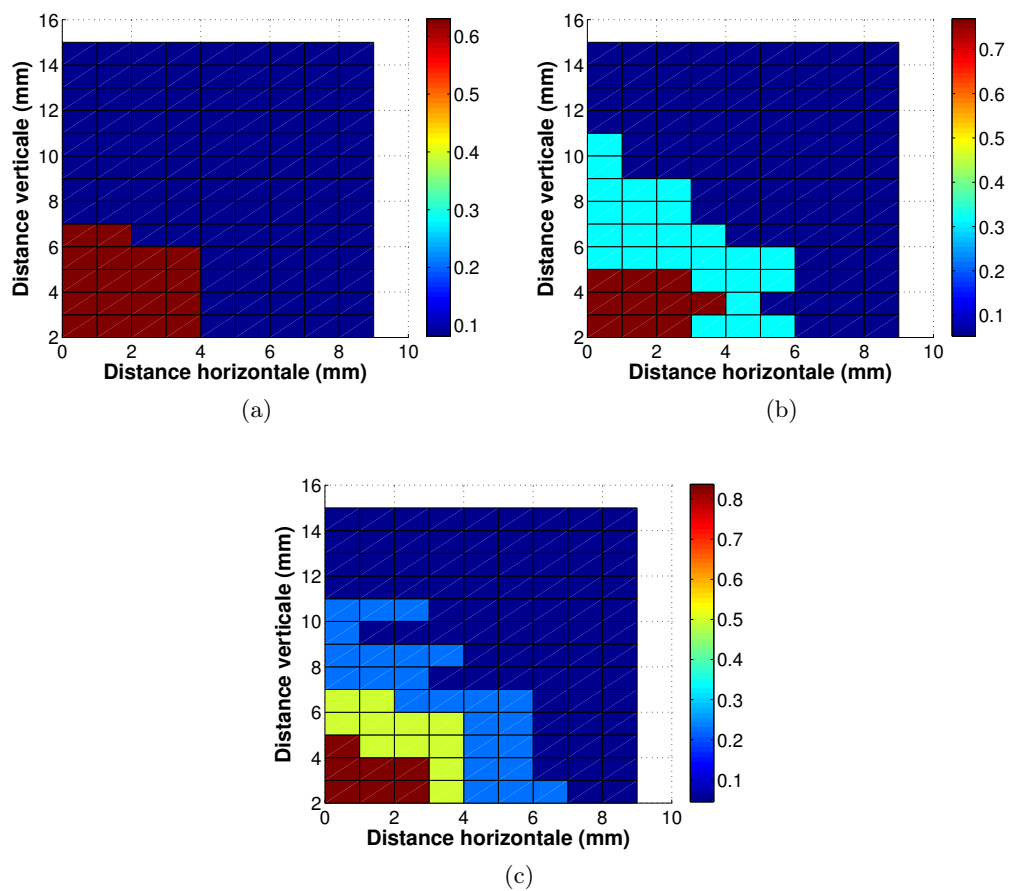


FIGURE 7.3 – Modèles d'acquisition PM à  $k$  partitions. (a) Modèle PM-2. (b) Modèle PM-3. (c) Modèle PM-4.

### 7.2.7 Fonction de normalisation $F_{NRM_i}$ des reconstructions

La méthode de normalisation des reconstructions  $F_{NRM_i}$  employée ici est la même que celle employée dans le chapitre 5 et décrite dans la section 5.3.6. On considère  $\hat{R}_{NM_i}$  les images reconstruites normalisées. De plus, on note  $\hat{E}_{NM_i}$  l'erreur causée par la méthode d'interpolation utilisée dans la fonction  $F_{NRM_i}$  pour le redimensionnement des images.

### 7.2.8 Fonction de normalisation de la référence $F_{NRref}$

La méthode de normalisation de la référence  $F_{NRref}$  employée ici est la même que celle employée dans le chapitre 5 et décrite dans la section 5.3.7. Les images de bioluminescence normalisées sont notées  $\hat{R}_{NRref}$  et on considère  $\hat{E}_{NRref}$  l'erreur qualitative correspondant aux possibles discordances entre les bords des fantômes, présentées en figure 5.5, ligne du bas.

### 7.2.9 Critères de validation $V_C$ et fonction de comparaison $F_C$

En utilisant les normalisations  $\hat{R}_{NRref}$  et  $\hat{R}_{NM_i}$ , nous allons utiliser les critères de validation  $V_C$  et les fonctions de comparaison  $F_C$  relatifs à l'efficacité des reconstructions, au temps de calcul et au contraste tumoral, utilisés dans le chapitre 5 et décrite dans la section 5.3.8. Cependant, nous proposons l'utilisation d'une métrique différente pour évaluer la corrélation avec la référence. Nous appellerons désormais ce critère : précision spatiale.

La précision spatiale correspond au niveau de corrélation entre l'estimation de la localisation tumorale sur les reconstructions  $\hat{R}_{NM_i}$  et la localisation réelle des tumeurs sur leur références  $\hat{R}_{NRref}$ . En considérant la nature binaire des images de sorties  $\hat{R}_{NM_i}$  et  $\hat{R}_{NRref}$ , le coefficient de Dice (Dice Similarity Coefficient, DSC) est choisi comme fonction de comparaison  $F_C$ , défini suivant l'équation 7.2.

$$DSC(A, B) = \frac{2 | A \cap B |}{| A | + | B |} \quad (7.2)$$

L'équation 7.2 considère deux ensembles finis  $A$  et  $B$  de même nombre d'éléments respectifs  $| A |$  et  $| B |$ . Un DSC nul est observé lorsque les deux ensembles sont disjoints (aucune concordance) et un DSC unitaire indique la parfaite similarité des ensembles  $A$  et  $B$ .

Ces critères de validation sont évalués en fonction des paramètres d'entrée considérés  $P_I$  dans cette étude.

### 7.2.10 Indice de qualité $O_{QI}$

L'indice de qualité employé dans cette étude est le même que dans le chapitre 5 et décrit dans la section 5.3.9. A partir des courbes ROC, les calculs d'AUC (Area Under the Curve) sont utilisés comme métrique pour caractériser les performances des modèles d'acquisition.

## 7.3 Résultats

Deux études indépendantes ont été réalisées ici à partir des fonctions de comparaison  $F_C$  en considérant deux paramètres d'entrée  $P_I$ . La première étude de comparaison est réalisée en variant la vitesse de scan (la vitesse de scan correspond à l'échantillonnage des données) pour une valeur du nombre d'itérations de la méthode fixée à 25, valeur utilisée dans des précédents travaux en ISP [Shakir 2011b, Shakir 2012]. La seconde étude de comparaison est réalisée en variant le nombre d'itérations de l'algorithme MLEM pour une vitesse de scan fixée à 3 secondes, valeur correspondant aux acquisitions initiales des données. La figure 7.4 présente des images reconstruites avec différents modèles d'acquisition pour le fantôme 2, en variant les itérations de l'algorithme MLEM.

Les erreurs de reconstruction décrites dans la section 7.2.4 ont été obtenues à partir de la méthode MLEM dans chaque modèle d'acquisition. Les valeurs atteintes par ces erreurs sont situées dans un intervalle de  $[10^{-7}, 10^{-6}]$  en variant la vitesse de scan et le nombre d'itérations. La perte du signal péri-tumoral dans les images de bioluminescence, représentée par l'erreur  $\hat{E}_{Ref}$ , est observé dans la figure 7.1 dans chaque fantôme où seul les tissus tumoraux sont identifiés. L'erreur  $\hat{E}_{NM_i}$  correspond au phénomène de flou apparaissant par l'application de la fonction de normalisation  $F_{NRM_i}$  sur les reconstructions. Un exemple de ce phénomène est présenté dans la figure 7.5 pour la méthode brute, dans le fantôme 2.

Les erreurs d'alignement  $\hat{E}_{NRef}$  générées par la fonction de normalisation  $F_{NRef}$  sont observées sur la figure 5.5, ligne milieu-haut. Les résultats montrent des correspondances satisfaisantes entre les bords du fantôme dans les reconstructions  $\hat{R}_{M_i}$  et la référence  $\hat{R}_{Ref}$  dans chaque fantôme.

Visuellement, les performances des modèles d'acquisition peuvent être observées sur les courbes ROC, définies à partir des reconstructions. Dans la figure 7.6, les courbes ROC moyennes des trois fantômes ont été définies en considérant les paramètres  $P_I$  optimums (vitesse de scan à 3 sec/position et 25 itérations pour l'algorithme MLEM). Dans les représentations ROC générées, la meilleure courbe est déterminée en minimisant le terme 1-Spe tout en maximisant le terme de sensibilité Se. Les valeurs de chaque point optimal des courbes ROC moyennes sont présentées dans le tableau 7.1. Ici, deux modèles d'acquisition surpassent les performances de la méthode brute : le modèle SA et le modèle LUT.

Dans les figures 7.7a et 7.7b, les valeurs d'AUC sont respectivement présentées pour la courbe ROC suivant la variation de la vitesse de scan et du nombre d'itérations MLEM. On observe que les valeurs d'AUC résultantes de la méthode brute sont relativement stables suivant la vitesse ( $AUC \simeq 0.74$ ) et invariantes selon le nombre d'itérations MLEM (la méthode brute n'utilise pas cet algorithme). A partir d'une vitesse de scan de 1 sec/position, la valeur moyenne d'AUC tend vers 0.77, à l'exception de la méthode PM-2 ( $AUC \text{ moyen} = 0.67$ ). De plus, les valeurs d'AUC tendent à décroître linéairement suivant la variation du nombre d'itérations MLEM, une décroissance plus rapide étant observée pour le modèle PM-2 : pour une valeur initiale de 0.6 pour une seule itération MLEM, on arrive à une valeur d'AUC

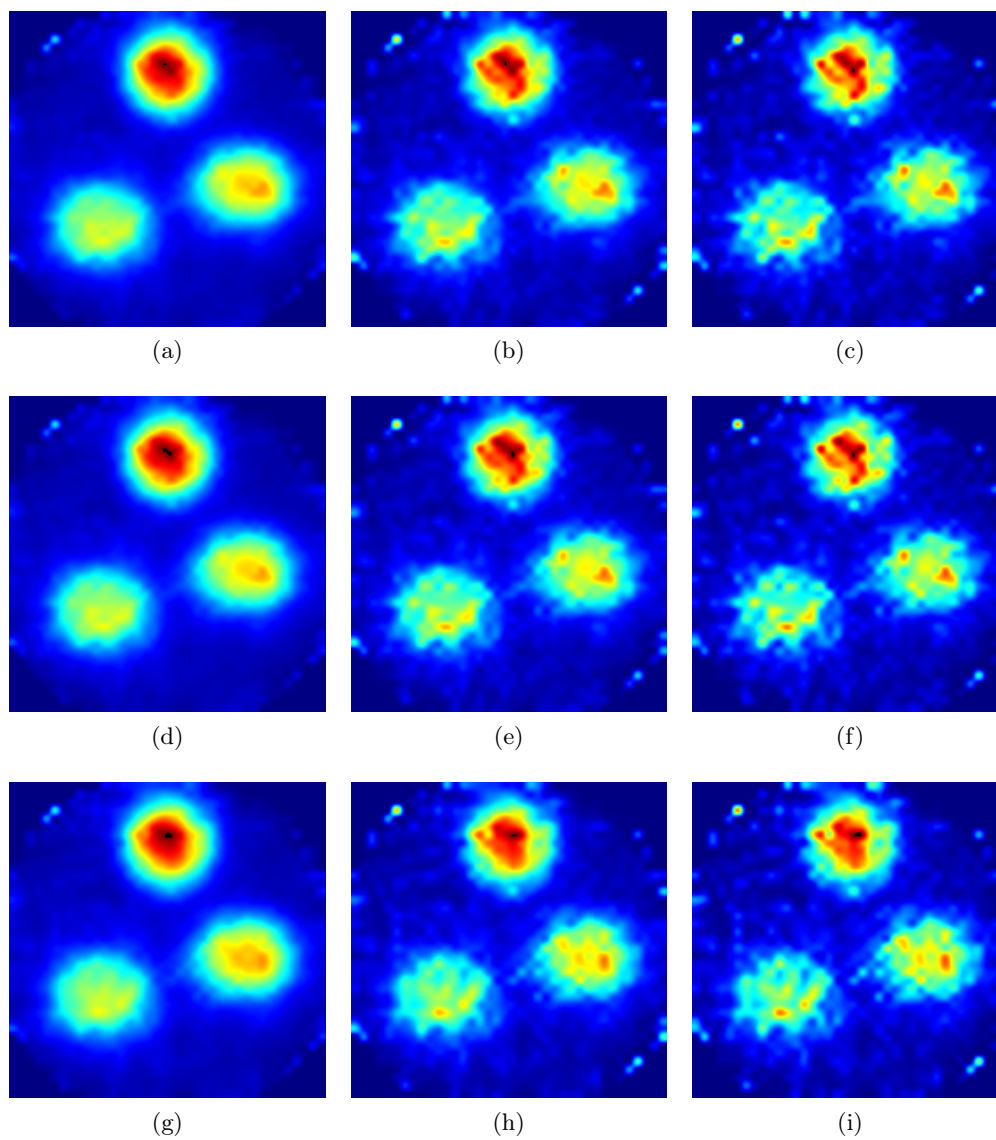


FIGURE 7.4 – Reconstructions des données du fantôme 2 en fonction des itérations MLEM, paramétrées à 3 sec/position. Ligne du haut : modèle SA. Ligne du milieu : modèle LUT. Ligne du bas : modèle PM-3. Colonne de gauche : 10 itérations. Colonne du milieu : 30 itérations. Colonne de droite : 50 itérations.

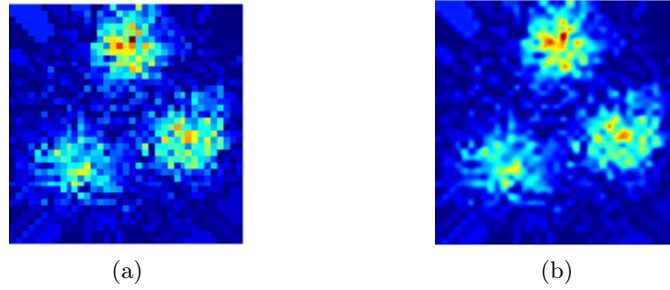


FIGURE 7.5 – Effets de flou de la fonction de normalisation des reconstructions avec la méthode brute, pour des paramètres  $P_I$  optimaux, fantôme 2. (a) Image reconstruite  $\hat{R}_{M_i}$  (50 x 50 pixels). (b) Image reconstruite normalisée  $\hat{R}_{NM_i}$  (180 x 180 pixels).

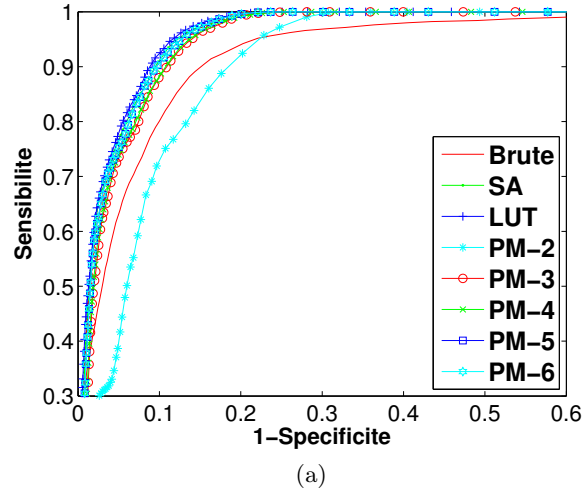


FIGURE 7.6 – Courbes ROC moyennes des reconstructions pour des paramètres de vitesse de scan et du nombre d'itérations MLEM optimums.

TABLE 7.1 – Points optimaux des courbes ROC moyennes.

Méthode	Brute	SA	LUT	PM-k <sup>3</sup>				
				2	3	4	5	6
1-Spe <sup>1</sup>	0.16	0.10	0.10	0.25	0.13	0.13	0.11	0.11
Se <sup>2</sup>	0.9	0.93	0.94	0.95	0.93	0.94	0.93	0.93

<sup>1</sup>Spécificité. <sup>2</sup>Sensibilité. <sup>3</sup>Modèle d'acquisition PM défini pour  $k$  partitions .

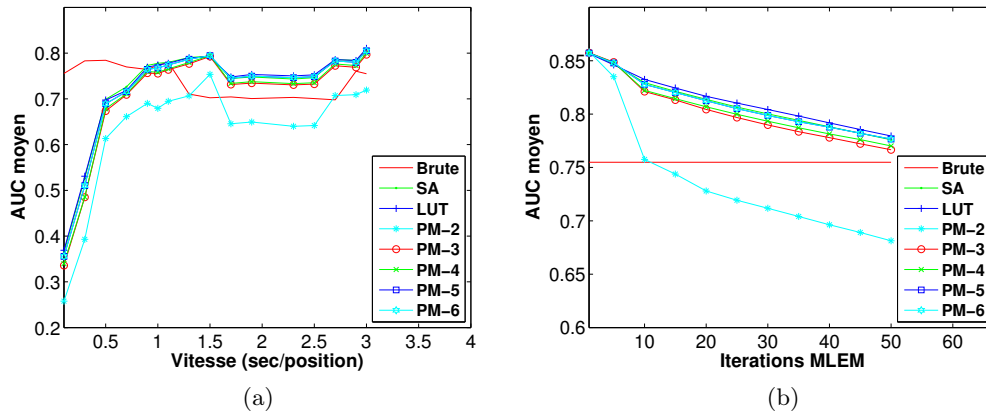


FIGURE 7.7 – Valeurs moyennes d’AUC suivant les paramètres d’entrée  $P_I$ . (a) Variation de la vitesse de scan, pour 25 itérations MLEM. (b) Variation des itérations MLEM, pour une vitesse de scan de 3 sec/position.

moyenne d’environ 0.79 autour de 50 itérations. Globalement, les courbes d’AUC mettent en évidence trois modèles d’acquisition efficaces et stables par comparaison avec la méthode brute : les modèles SA, LUT et PM-5.

En considérant le temps de calcul requis par la méthode brute (3 ms indépendamment du taux d’échantillonnage), le processus de reconstruction par modèle d’acquisition est consommateur de temps. Sur la figure 7.8, on observe que le temps de calcul des reconstructions (le temps de calcul correspond ici au temps de définition de la matrice  $A$ ) est linéairement dépendant de la vitesse d’acquisition des données. Le modèle LUT est le modèle requérant le temps de calcul le plus long, avec un maximum observé de 31 minutes. Les autres modèles d’acquisition ont besoin d’un maximum de 28 minutes pour générer les reconstructions.

La quantification de la précision spatiale de chaque méthode de reconstruction est donnée par le coefficient de Dice (DSC). Dans la figure 7.9a, la méthode brute de reconstruction donne une valeur de DSC stable autour de 0.6, dépassant le modèle PM-2. A partir d’une vitesse de scan de 0.5 sec/position, tous les autres modèles d’acquisition sont plus performants que la méthode brute, où les meilleures valeurs de DSC sont obtenues par le modèle LUT. Le DSC moyen suivant la variation des itérations MLEM est présenté dans la figure 7.9b. Les résultats montrent une légère variation des valeurs de DSC pour chaque méthode de reconstruction à partir de 5 itérations. Deux méthodes présentent les meilleurs résultats généraux : le modèle LUT et SA.

Enfin, les variations du contraste tumoral suivant les paramètres d’entrée sont présentées en figure 7.10. La méthode brute permet d’atteindre un ratio T :B moyen constant, indépendamment du paramètre  $P_I$ . Les valeurs des ratios T :B moyens atteints par les modèles d’acquisition dépassent ceux de la méthode brute, augmen-

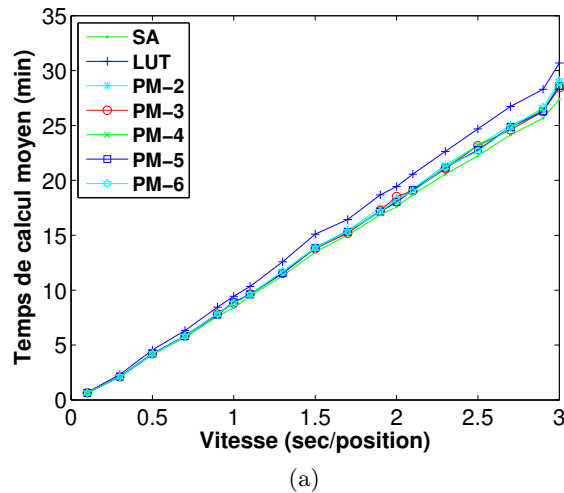


FIGURE 7.8 – Temps de calcul moyen des reconstructions en fonction de la vitesse de scan.

tant légèrement avec la vitesse de scan, à partir de 0.5 sec/position, comme présenté en figure 7.10a. A l’opposé, les valeurs des ratios  $T : B$  moyens sont inversement proportionnelles au nombre d’itérations MLEM, mais restant supérieures à la méthode brute, comme illustré dans la figure 7.10b. Les modèles d’acquisition LUT et SA permettent d’atteindre les plus hautes valeurs de ratio  $T : B$  pour une vitesse de 3 sec/position avec 5 itérations MLEM.

## 7.4 Discussion

Nous avons comparé les modèles de détecteurs en PSI en évaluant leurs reconstructions respectives provenant de données sélectionnées, à partir d’un schéma de validation. Les avantages et les inconvénients de chaque modèle d’acquisition ont été exposés, d’après les paramètres d’entrée (voir section 7.2.6) et les critères de validation  $V_C$  sélectionnés (voir section 7.2.9). Les images reconstruites en utilisant les modèles d’acquisition permettent d’obtenir une amélioration globale de la détection selon des fonctions de comparaison  $F_C$  et des indices de qualité  $O_{QI}$  choisis, par comparaison avec la méthode brute.

Cette étude a mis en évidence le compromis influençant le choix d’un modèle d’acquisition adéquat, entre la qualité de la reconstruction et son temps de calcul, en considérant un contexte clinique impliqué ici. La qualité de la reconstruction a un impact direct sur la prise de décision du chirurgien dans la détection de tumeurs résiduelles. Aussi, le temps de reconstruction est à prendre en considération dans le flux chirurgical. En effet, le temps additionnel rajouté par l’acquisition avec l’ISP et la reconstruction doit être aussi court que possible pour éviter un potentiel risque de complications ou d’infections [Daley 2015].

Dans notre étude précédente [Shakir 2010], des temps d’acquisition d’ISP long ont



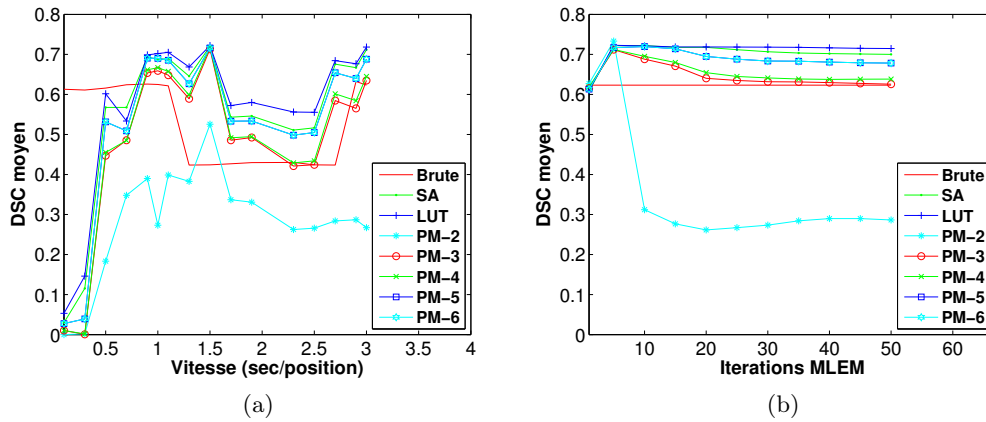


FIGURE 7.9 – Valeurs moyennes de DSC suivant les paramètres d'entrée  $P_I$ . (a) Variation de la vitesse de scan, pour 25 itérations MLEM. (b) Variation des itérations MLEM, pour une vitesse de scan de 3 sec/position.

été considérés. Bien qu'un temps d'acquisition allongé fournisse des données statistiquement cohérentes, une telle qualité de données n'est pas attendue dans des conditions cliniques. De plus, le temps d'acquisition et la qualité du scan sont des procédés dépendant de l'opérateur du système d'ISP (dans notre contexte, l'utilisateur serait le neurochirurgien). Dans cette étude, nous avons simulé une variation de la vitesse d'acquisition basée sur le paramètre d'échantillonnage des données. Les résultats ont montré que cette variation n'affecte pas sensiblement la qualité des données. Cependant, des états transitoires sont observés dans les figures 7.7a, 7.9a et 7.10a pour l'intervalle de vitesse [0.1, 0.7] secondes/position avant d'atteindre des valeurs stables. A partir de ces observations, une valeur de seuil établie à 0.7 sec/position est à prendre en compte pour considérer la vitesse d'acquisition des données. Des vitesses de scan supérieures à ce seuil n'améliorent pas la qualité des acquisitions mais augmente le temps d'acquisition.

De manière empirique, le nombre d'itérations de l'algorithme MLEM a été fixé à 25 pour permettre l'estimation de reconstructions à partir de systèmes d'ISP [Shakir 2011b, Shakir 2012], valeur proche de celle utilisée pour la reconstruction en TEMP portable [Wendler 2007, Matthies 2014] (20 itérations). Cette valeur a été étudiée en l'incluant en tant que paramètre  $P_I$  et en observant son impact sur les reconstructions estimées. L'augmentation du nombre d'itérations MLEM a un effet dégressif sur les critères de validation. On observe des pics d'intensité pour 5 itérations dans les figures 7.7b, 7.9b et 7.10b. A partir de nos expérimentations, nous proposons d'utiliser cette valeur dans de futures études pour obtenir des critères de validation optimaux.

L'usage peropérateur implique la considération de hautes performances en matière de vitesse de calcul. Un des facteurs affectant le temps de calcul est lié à la vitesse de scan, directement corrélée avec la quantité de données acquises par position. Dans

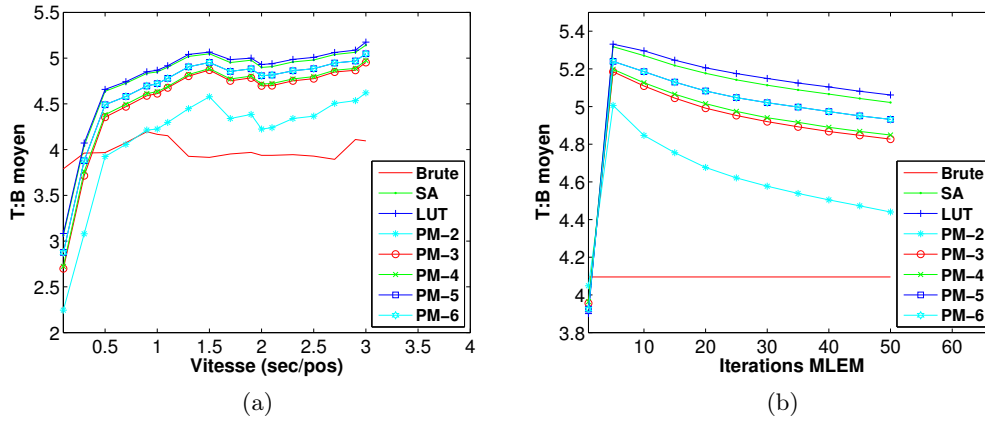


FIGURE 7.10 – Valeurs moyennes des ratios T :B suivant les paramètres d’entrée  $P_I$ . (a) Variation de la vitesse de scan, pour 25 itérations MLEM. (b) Variation des itérations MLEM, pour une vitesse de scan de 3 sec/position.

la figure 7.8, on peut observer une linéarité entre le temps de calcul et la vitesse d’acquisition. Un autre facteur affectant directement le temps de calcul est lié au choix du modèle d’acquisition. Dans ce contexte, le modèle de partition PM à été introduit (voir chapitre 5) comme une version plus rapide du modèle LUT, pour des performances similaires. Dans cette étude, nous avons proposé l’utilisation d’une gamme de  $k$  partitions dans la validation de notre modèle PM (où des résultats similaires à ceux obtenus avec le modèle LUT sont attendus). Dans la figure 7.8, chaque modèle PM- $k$  généré se situe sous la courbe expérimentale du modèle LUT, donnant de meilleurs résultats en terme de temps calculatoire. Les reconstructions données par chaque modèle PM- $k$  sont obtenues de manière légèrement plus rapide que les autres méthodes, et particulièrement avec le modèle PM-2.

Selon nos expérimentations, un modèle d’acquisition dépasse les autres : le modèle LUT. Ce modèle offre le meilleur résultat en terme d’efficacité (1-Spe : 0.1, Se : 0.94), de précision spatiale (DSC maximal : 0.77) et de contraste tumoral (T :B maximal : 5.2), mais cependant, il requiert le temps calculatoire le plus long parmi tous les autres modèles (temps de calcul maximal : 31 min). De plus, en considérant la stabilité de la qualité des données au-delà le seuil de vitesse de scan (i.e. 0.7 sec/position), le modèle LUT semble être le plus adapté pour une utilisation per-opératoire. Aussi, le modèle LUT existant développé par [Shakir 2012] est construit à partir d’acquisitions planes. Dans des conditions réelles, la surface d’intérêt SOI devrait représenter une cavité d’exérèse comme une surface 3D. Un modèle plus réaliste devra alors considérer les différentes inclinaisons de la sonde par rapport à la surface : l’angle d’inclinaison.

Dans notre protocole de validation, les erreurs qualitatives ont été identifiées aux sorties de la méthode de référence  $F_{Ref}$  et des fonctions de normalisation  $F_{NRM_i}$  and

$F_{NRef}$ . Ces erreurs, pouvant possiblement induire un biais dans les résultats de nos fonctions de comparaison  $F_C$ , doivent être prises en compte. D’après les travaux de [Jannin 2006], les biais peuvent être étudiés suivant deux critères : la précision et le réalisme de la métrique. Dans un premier temps, l’erreur  $\hat{E}_{Ref}$  considérée a été identifiée comme la perte du signal péri-tumoral dans les images de bioluminescence. Aucune différence n’est observée entre le contraste à l’intérieur et à l’extérieur du fantôme (fond en bleu, illustré en figure 7.1) par comparaison avec les reconstructions obtenues (extérieur en rouge, fond du fantôme en bleu, observé en figure 7.2). Aussi, les images de bioluminescence souffrent d’un faible réalisme, du fait de la fixation du traceur habituellement observée sur les tissus tumoraux et péri-tumoraux (sains). En terme de précision, de faibles erreurs peuvent être induites dans la création des courbes ROC pour le critère de validation de l’efficacité, sans affecter leur comportement. Dans un second temps, l’erreur  $\hat{E}_{NM_i}$  correspond à l’effet de flou de la méthode d’interpolation appliquée sur les reconstructions. Cet effet est inversement proportionnel à la taille des reconstructions. Une faible taille des images sera corrélée à un effet de flou augmenté, conduisant alors à un biais élevé dans les fonctions de comparaison. De ce fait, on observera un effet de surestimation de la taille des résidus tumoraux.

Enfin, l’erreur  $\hat{E}_{NRef}$  donne une idée générale des possibles défauts d’alignement après l’application de la méthode de normalisation des références  $F_{NRef}$ . Dans la réalité, les acquisitions peropératoires et les images de référence (correspondants aux images préopératoires) sont obtenues à partir de modalités différentes, n’ayant pas le même système de coordonnées. Dans notre expérimentation, les bords des boîtes de Petri des fantômes étant visibles dans les deux types d’images (reconstruction d’ISP et référence bioluminescence), il est possible d’appliquer une méthode d’ajustement de cercle pour estimer les différences de rayons. Ces différences entre les rayons mesurés sur les reconstructions et ceux mesurés sur la référence peuvent être utilisés pour estimer l’erreur d’alignement  $\hat{E}_{NRef}$ . Un rayon de la boîte de Petri supérieur dans la référence par rapport au rayon mesuré dans la reconstruction correspondra à une sous-estimation de la taille réelle de la tumeur, alors qu’un rayon plus long dans les reconstructions conduira à une surestimation.

Nous avons introduit plusieurs critères de validation pour la sélection d’un modèle d’acquisition optimal. Ces critères sont fortement dépendants de la nature de la référence des données. Le coefficient de Dice est adapté ici pour la validation de la localisation globale des tumeurs par rapport à une référence provenant d’une imagerie de modalité différente (dans notre cas, il s’agit d’images de bioluminescence). Cependant, pour une référence obtenue depuis une modalité d’imagerie d’émission TEP ou TEMP, la métrique d’inter-corrélation normalisée NCC est plus adaptée pour la vérification des marges d’exérèse tumorale.

Pour la première fois, nous avons comparé des modèles d’acquisition dédiés aux systèmes d’imagerie surfacique de positons (ISP) à partir d’un protocole de validation basé référence. Associé à des paramètres d’entrée, de nouveaux critères de validation peuvent être intégrés en considérant la nature des données de référence.

---

Combinés aux valeurs d'AUC, les critères de qualité tel l'indice de Youden peuvent également être utilisés pour la caractérisation des courbes ROC en terme de détection. Dans des travaux futurs, le protocole de validation sera étendu aux données 3D (par exemple, des données provenant d'acquisitions sur fantôme neurochirurgical réaliste), une étape nécessaire impliquant des conditions réalisées pour un usage clinique en neurochirurgie.

## 7.5 Publication

Ce chapitre a fait l'objet d'un article accepté à la publication le 7 septembre 2016 dans la revue "International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery" (IJCARS).

MONGE, Frédéric, SHAKIR, Dzhoshkun I., LEJEUNE , Florence, et al. Acquisition Models in Intraoperative Positron Surface Imaging. International journal of computer assisted radiology and surgery, DOI 10.1007/s11548-016-1487-z, CARS-D-16-00107.1.



# Conclusions et perspectives

## Sommaire

<b>8.1</b>	<b>Conclusions</b>	<b>125</b>
<b>8.2</b>	<b>Perspectives</b>	<b>131</b>
8.2.1	Modèle LUT-PM multi-directionnel	131
8.2.2	Fantômes physiques réalistes	132

## 8.1 Conclusions

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans le contexte de la neurochirurgie des gliomes de bas grade. La détection des tumeurs résiduelles guidée par l'image permet l'appréciation peropératoire des marges d'exérèse tumorale, améliorant l'impact de la chirurgie sur l'issue du patient. En effet, il a été démontré dans la littérature la haute corrélation entre un haut degré d'exérèse tumorale et le devenir du patient, particulièrement dans les cas des gliomes de bas grade.

Le chapitre 2 a proposé un état de l'art des techniques d'imagerie peropératoire existantes pour la neurochirurgie. L'IRM peropératoire est une modalité efficace pour l'identification des marges tumorales en neurochirurgie, mais elle reste une solution très coûteuse et complexe à mettre en place. L'imagerie par fluorescence 5-ALA reste la solution la plus pertinente pour imager en temps réel les résidus tumoraux, mais elle est cependant réservée aux gliomes de haut grade. Concernant les gliomes de bas grade, l'imagerie échographique peut être utilisée pour détecter les résidus tumoraux au fur et à mesure de l'opération. Cependant, cette modalité souffre d'une qualité d'image médiocre et dépendante de l'expérience de l'utilisateur.

Le chapitre 3 a illustré la pertinence de l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle par imagerie nucléaire dans l'identification et la caractérisation tumorale, à partir de radiotraceurs absorbés par les patients. Utilisés dans le domaine de l'oncologie pour établir un planning de traitement ou en suivi d'opération, les appareils d'imagerie nucléaire ne sont pas adaptés à un contexte peropératoire. Comme alternative, une nouvelle modalité d'imagerie a été introduite, pour la génération d'images fonctionnelles dans le bloc opératoire : l'imagerie surfacique de positons (ISP).

L'ISP est une nouvelle modalité basée sur l'utilisation d'une sonde nucléaire bêta naviguée et l'injection d'un radiotraceur basé  $^{18}F$  dans le corps du patient. La sonde

bêta mesurant les radiations émises d'une surface d'intérêt radiolabellisée, la combinaison de ces mesures avec un système de neuronavigation permet la reconstruction en 3D de la distribution surfacique du radiotraceur employé. Bien que cette modalité ne soit pas utilisée en routine clinique, elle a le potentiel de fournir à l'utilisateur des images fonctionnelles reconstruites permettant l'évaluation des caractéristiques métaboliques d'un tissu scanné. La qualité des reconstructions obtenues peut être améliorée par l'utilisation de modèles d'acquisition.

Le fort potentiel des images fonctionnelles générées par le système d'ISP nous a conduit à proposer cette nouvelle modalité dans un contexte peropératoire pour la neurochirurgie. Dans ce contexte, on considère une surface d'intérêt correspondant à une cavité d'exérèse résultant d'une craniotomie réalisée par un neurochirurgien. L'utilisation des reconstructions d'ISP pourraient permettre l'observation des résidus tumoraux et des marges d'exérèses associées, donnant ainsi au chirurgien des indications pour continuer ou non son geste d'exérèse.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude de faisabilité de la potentielle utilisation de l'ISP dans un contexte neurochirurgical pour l'identification peropératoire des résidus tumoraux de gliomes de bas grade. Cette problématique a été abordée dans un cadre expérimental en considérant des limites non abordées dans les études existantes. En effet, une utilisation potentielle de cette modalité dans un contexte peropératoire implique la considération de facteurs pouvant influencer considérablement la qualité des images fonctionnelles générées.

Afin d'obtenir une conception optimale de nos études concernant la faisabilité de l'intégration potentielle de l'ISP en neurochirurgie, le chapitre 4 introduit une méthodologie de validation basée référence de méthodes de traitement d'images médicales. L'utilisation d'instances d'une telle méthodologie va nous aider à structurer nos études pour permettre une meilleure définition des objectifs de validation et une meilleure considération des possibles biais et limites de l'évaluation. La normalisation de ces études va conduire à la réalisation de comparaison intuitive de résultats, pour conclure sur la faisabilité de l'ISP en neurochirurgie.

La faible qualité des images d'ISP reconstruites en temps réel (ces reconstructions ayant été déterminées par la méthode brute présentée dans le chapitre 3), est due à la résolution du capteur initial employé. En effet, la sonde bêta du Node seeker 800 utilisée dans cette thèse permet, en théorie, la détection de tumeurs résiduelles de taille supérieur ou égale à 7 mm, dans des conditions optimales d'utilisation. Dans la littérature, la modélisation de la physique de détection du système d'ISP a été proposée comme solution pour pallier la résolution spatiale initiale de la sonde et augmenter le contraste tumoral. Un modèle d'acquisition permet la définition d'une matrice système, pour la reconstruction des images fonctionnelles par similarité avec l'imagerie d'émission TEP. Les modèles d'acquisition permettent la construction de cette matrice pour la génération de reconstruction d'images ISP de meilleure qualité, au détriment d'une forte puissance calculatoire. Pour une utilisation peropératoire, le temps de calcul de la reconstruction doit être le plus court possible pour ne pas

interrompre trop longtemps la chirurgie et éviter les infections.

Comme solution, nous avons proposé dans le chapitre 5 un modèle dédié pour ce contexte : le modèle de partition PM. Ce modèle, dérivé du modèle LUT existant, simplifie la recherche de coefficients de la matrice système à  $k$  coefficients, correspondant à une division du FOV de la sonde en  $k$  partitions. Intuitivement paramétré à 3 partitions, notre modèle d'acquisition PM a révélé des résultats similaires au modèle LUT en terme de performances de détection, de précision spatiale (corrélation des reconstructions avec leurs références) et de contraste tumoral. Le temps de calcul correspondant au temps de définition des coefficients de la matrice système pour la reconstruction avec le modèle PM a été amélioré de 7.5 % par comparaison avec son modèle initial. Nous avons considéré pour cette étude une configuration matérielle ordinaire pour le calcul des reconstructions.

A l'aide d'une instance de notre méthodologie de validation, nous avons montré la validité d'une simplification d'un modèle d'acquisition existant pour des performances accrues en terme de calcul, mais cependant encore insuffisant pour une utilisation peropératoire optimale. En effet, pour une potentielle utilisation d'un système d'ISP en neurochirurgie, il est impensable de laisser attendre le chirurgien pendant la durée de reconstruction (27 minutes pour le modèle PM) avant de réaliser sa prise de décision sur son geste d'exérèse.

Les reconstructions d'ISP obtenues par la méthode brute ou par un modèle d'acquisition sont directement dépendantes des mesures d'activités fournies en amont par la sonde. Ces mesures d'activités sont fonctions de deux paramètres de la sonde : sa résolution spatiale et sa sensibilité. Cependant, l'impact de la hauteur de scan, le premier paramètre du processus d'acquisition, sur ces paramètres n'a jamais fait l'objet d'une étude à notre connaissance. En effet, sachant que l'utilisateur doit tenir manuellement la sonde pour effectuer un scan, il est très probable que la hauteur entre la source et le détecteur soit variable, modifiant ainsi la détection des particules bêta durant une même acquisition.

Comme solution, nous avons proposé dans le chapitre 6 des méthodes d'estimation des paramètres intrinsèques de la sonde bêta, ainsi qu'une étude permettant l'évaluation de leur comportement en fonction de la hauteur du processus de scan. Dans cette étude, nous avons également considéré le potentiel impact du matériel stérile recouvrant la sonde, matériel utilisé en conditions peropératoires. Nos observations ont révélé la dépendance de la résolution spatiale en fonction de la hauteur d'acquisition, pour les reconstructions par la méthode brute. La qualité de la résolution spatiale décroît avec l'augmentation de la hauteur de scan. L'application des modèles de reconstruction tend à amortir cette décroissance. Néanmoins, l'utilisateur devra respecter un certain intervalle de hauteur de scan à ne pas dépasser, pour optimiser la mesure du signal des radiations. En dessous d'une distance de sécurité de 2 mm, l'utilisateur devra veiller à ne pas toucher la SOI radiolabellisée, sous peine de contamination des tissus et du détecteur de la sonde, rendant les mesures biaisées. En effet, une goutte de sang, ayant été irradiée, présente sur le capteur va émettre des radiations tout au long du scan et ainsi fausser les mesures. D'autre part, une



distance de scan au delà de 7 mm ne permettra pas de différentier du tissu tumoral d'un tissu sain. De plus, nous avons mis en évidence la variation de la sensibilité de la sonde en fonction de la hauteur de scan et nous avons déterminé un modèle de ce paramètre pour deux conditions d'acquisition. Pour une utilisation peropératoire optimale de notre système d'ISP par sonde bêta naviguée, l'utilisateur devra alors respecter les distances de scan optimales entre 2 et 7 mm, tout en considérant la chute de signal de 40% provoquée par le matériel stérile recouvrant la sonde.

Néanmoins, l'application de modèles d'acquisition sur les données brutes permet d'améliorer la résolution spatiale et d'atténuer l'influence de la hauteur de l'acquisition. Le modèle PM paramétré à 3 partitions permet de pallier la résolution spatiale initiale de la sonde, observée par les reconstructions brutes ([6.4, 9.2] mm). Le modèle PM conduit potentiellement à la détection de tumeurs de tailles minimales comprises dans l'intervalle [4, 7] mm, pour une distance maximale source-sonde de 7 mm. De plus, l'application de modèle de sensibilité permet de compenser l'atténuation du signal en considérant la hauteur de scan et d'obtenir les reconstructions en Bq, de la même manière qu'en imagerie TEP.

En utilisant certains composants de notre méthodologie de validation, notre étude a révélé l'impact significatif d'un scan manuel sur la qualité des mesures d'ISP ainsi que sur les reconstructions, reflétant des performances de la sonde variables.

Malgré un temps de calcul à considérer dans des conditions peropératoires, les études précédentes ont démontré la nécessité de l'utilisation de modèles d'acquisition pour améliorer la qualité des reconstructions d'ISP. Parmi les modèles d'acquisition présents dans la littérature, leur application dans un environnement peropératoire n'a pas été pris en compte dans leur évaluation. L'influence de la vitesse de scan, le second paramètre du processus d'acquisition, sur les performances de reconstructions n'a jamais été réalisée, à notre connaissance.

Dans le chapitre 7 de cette thèse, nous avons proposé une étude de validation multiparamétrique de modèles d'acquisition dédiées aux systèmes d'ISP. Cette étude permet la comparaison des performances de modèles d'acquisition existants, en évaluant le comportement de leurs reconstructions respectives en fonction de la vitesse de scan. Nous avons également considéré le potentiel impact du nombre d'itérations utilisé dans l'algorithme MLEM pour estimer les reconstructions. De plus, nous avons évalué l'impact du nombre de partitions considéré du modèle PM sur la qualité des reconstructions, modèle étudié et validé dans les chapitres 5 et 6 pour 3 partitions seulement. D'après nos résultats, nous avons démontré le faible impact de la vitesse de scan sur les performances des reconstructions, indépendamment de la méthode utilisée. A partir de la gamme de vitesse de scan de la SOI considérée, dont les extrema correspondent respectivement à un scan très rapide (0.1 sec/position) et un scan très lent (3 sec/position), nous avons démontré une stabilité des performances à partir d'une vitesse plutôt rapide : 0.7 sec/position. Au dessous de cette vitesse, un état instable des performances des reconstructions à été observé. L'utilisateur potentiel devra considérer cette vitesse d'acquisition comme un seuil de validité pour une détection optimale de tumeurs résiduelles dans un contexte

peropérateur, sachant que des vitesses supérieures n'auraient pas d'impact sur la qualité des reconstructions.

Nos résultats ont également démontré l'impact de la vitesse de scan sur le temps de calcul des reconstructions. En effet, nous avons observé qu'un scan plus rapide de la SOI génère un plus faible nombre de mesure, phénomène qui était attendu. La matrice système étant définie à partir des mesures et d'un modèle d'acquisition, une faible quantité de mesures sera par conséquent corrélée avec un temps de calcul plus rapide. Ayant constaté que des vitesses de scan supérieures à 0.7 sec/position n'avaient pas d'impact sur la qualité des reconstructions, la considération de ce seuil abouti à un temps de calcul moyen inférieur à 10 minutes. Nous avons donc constaté qu'une vitesse d'acquisition de 0.7 sec/position aurait le potentiel d'optimiser la qualité des reconstructions pour la détection de résidus tumoraux, tout en limitant un temps de calcul additionnel dans le flux chirurgical.

Dans les études existantes, le nombre d'itérations de l'algorithme MLEM pour l'estimation des reconstructions est fixé à 25. Dans la littérature, l'augmentation de ce paramètre est directement corrélée à l'apparition d'artefacts et de bruit dans les reconstructions d'imagerie TEMP portable. Suivant la gamme de valeurs d'itérations observée ([1, 50]), nous avons montré l'obtention d'un pic de performances à une valeur inattendue de 5 itérations, indépendamment du modèle d'acquisition. En effet, théoriquement l'algorithme MLEM converge plutôt lentement au fur et à mesure vers une solution de l'estimation des reconstructions (voir chapitre 3, section 3.1.4.3). À partir de ces expérimentations, nous avons donc proposé d'utiliser cette valeur pour l'estimation des reconstructions, pour des performances de détection, de précision et de contraste tumoral optimales.

Dans les chapitres 5 et 6, un nombre de partition fixé intuitivement du modèle PM a été utilisé. Suivant la gamme de valeurs de partition évaluée ([2, 6]), les performances observées sont légèrement plus faibles que le modèle LUT, et particulièrement basse pour le modèle PM-2, malgré une diminution de la vitesse de calcul pour une vitesse de scan très lente. Cependant, lorsque le seuil de vitesse de scan optimal est considéré, on observe un temps de calcul similaire entre tous les modèles considérés de cette étude.

D'après nos résultats, en considérant le seuil optimal de vitesse de scan et le nombre d'itérations choisi pour une estimation de reconstruction optimale, notre étude a révélé la validité des modèles LUT et PM dans un contexte peropérateur. Les performances de ces modèles évaluées dans un contexte peropérateur améliorent la qualité des reconstructions pour une potentielle utilisation de l'ISP en neurochirurgie.

Cette étude réalisée à partir d'une instance de notre méthodologie, a montré la validité des modèles d'acquisition LUT et PM dans un cadre peropérateur. Cependant, pour une considération de vitesse d'acquisition rapide, nous avons démontré l'obsolescence du modèle de partition PM.

Cette thèse a présenté une étude de faisabilité de l'ISP, une nouvelle modalité d'imagerie, dans sa potentielle utilisation dans le contexte de la neurochirurgie. A

travers nos différentes études de validation normalisées, nous avons évalué et défini les conditions d'usages ainsi que les modèles d'acquisition adaptés pour une potentielle utilisation peropératoire.

Nous avons validé l'utilisation du modèle d'acquisition PM à 3 partitions lorsque l'utilisateur effectue un scan très lent à des hauteurs variables (vitesse de scan supérieur ou égal à 3 sec/position). Lorsqu'un scan très rapide est effectué par l'utilisateur pour une hauteur d'acquisition stable, le modèle LUT permet d'obtenir des reconstructions pour des performances de détection optimales (vitesse de scan d'environ 0.7 sec/position). Les performances optimales de ces modèles peuvent être obtenues pour un nombre d'itérations de l'algorithme MLEM fixé à 5.

Nous avons validé ces deux modèles d'acquisition pour une utilisation de l'ISP dans des conditions peropératoires. Cependant, ces études n'ont pas permis de réaliser la validation de ces modèles dans des conditions réalistes d'utilisation. En effet, nous avons utilisé des mesures d'ISP sur des fantômes simples (données 1D) ou sur des données in vitro. Les modèles LUT et PM devraient être évalués ultérieurement à partir de données considérant des topologies complexes au lieu de surfaces planes, et des configurations tumorales proches de la réalité.

Malgré l'utilisation de modèles d'acquisition permettant d'améliorer considérablement la qualité des images brutes d'ISP, nos études de validation basées référence ont révélé plusieurs contraintes d'utilisation importantes. Bien que nous ayons diminué les contraintes de temps de calcul des reconstructions en proposant un scan rapide de la surface d'intérêt (réduisant le temps de calcul à 10 minutes), le problème majeur concerne l'aspect de la distance de scan à respecter. La sonde du Node Seeker 800 employée ici limite la hauteur d'un scan effectué manuellement à 7 mm maximum. L'utilisation d'un robot combiné au système d'ISP et à une mesure de profondeur pourrait pallier ce problème.

Cependant, l'utilisation d'un tel système dans un contexte neurochirurgical reste problématique. En effet, en considérant une ouverture de craniotomie usuelle, la topologie complexe de la surface d'exérèse ainsi que la dimension du capteur de notre sonde ( $\varnothing$  7 mm), un tel processus de scan reste très complexe. En considérant la technologie actuelle de la sonde nucléaire bêta du node seeker 800, **l'utilisation peropératoire de l'ISP en neurochirurgie n'est pas réalisable.**

En plus de la considération de la taille de la sonde bêta, il est important de prendre en compte l'introduction de traceur radioactif dans le bloc opératoire comme limite d'utilisation. Lors d'une utilisation pour le diagnostic en oncologie, le radiotracer reste dans le corps du patient et l'activité s'élimine d'elle même par la décroissance radioactive. Dans le cas du radiotracer basé  $^{18}F$ , l'activité totale présente dans le patient se divise par deux toutes les deux heures environ (la demie vie de ce traceur est d'environ 110 minutes). L'activité restant confinée dans le patient, peu de risques de contamination existent et les doses absorbées par le personnel soignant sont contrôlées fréquemment par dosimètres.

Cependant, pour l'utilisation peropératoire que nous proposons, la présence de radiotracer dans les tissus exposés à la suite d'une craniotomie est à considérer. En

effet, les tissus radiolabellisés sont sujet à diverses interactions pouvant potentiellement augmenter les risques de contamination du matériel et de l'équipe soignante par la radioactivité. Par exemple, du sang radiolabellisé présent sur un scalpel manipulé par un neurochirurgien peut se propager à l'infirmière de bloc opératoire (IBOD). Il est donc nécessaire de mettre en place un protocole d'utilisation de cette nouvelle modalité en accord avec l'agence de sûreté nucléaire (ASN) pour prévenir et limiter les risques de contamination. Il sera donc nécessaire d'introduire des mesures de radioprotection et des dosimètres pour l'équipe chirurgicale.

## 8.2 Perspectives

En dépit de l'échec de notre étude de faisabilité de l'utilisation de l'ISP en neurochirurgie, nous restons convaincus du potentiel de l'intégration de cette modalité d'imagerie pour la détection peropératoire de tumeurs résiduelles. En effet, le problème du scan dans l'espace de la cavité d'exérèse restreinte ne permet pas l'utilisation du système testé en neurochirurgie, mais reste potentiellement applicable à d'autres domaines.

Les limites de notre étude de faisabilité font état du manque de réalisme des données. Nous proposons dans cette section diverses pistes pour compléter notre étude de faisabilité pour la détection potentielle de tumeurs résiduelles en peropératoire.

### 8.2.1 Modèle LUT-PM multi-directionnel

Notre étude de validation de modèles d'acquisition présentée dans le chapitre 7 a révélé les hautes performances du modèle d'acquisition LUT pour des données *in vitro*. Cependant, le modèle LUT ne permet que la description de la physique de détection pour des sources planes et considérant une sonde placée verticalement (pas d'inclinaison de l'axe source-sonde par rapport à la normale de la surface). Afin de prendre en compte une topologie réaliste, nous proposons l'amélioration de ce modèle. Nous reprendrons la phase d'acquisition de la LUT décrite dans [Shakir 2012], pour un système d'ISP et une source radioactive similaire. Nous répèterons les acquisitions en variant les angles d'inclinaisons de la source par rapport à la sonde. Nous obtiendrons alors une LUT multi-dimensionnelle, remplaçant ainsi la LUT 2D actuelle (acquise pour un angle d'inclinaison égal à 0).

Afin de valider notre modèle, nous considérerons une instance de notre méthodologie basée référence, similaire à l'étude du chapitre 5. Nous utiliserons des données d'acquisition provenant de fantômes physiques ou numériques, présentés ci-dessous. Les données de validation de bioluminescence n'étant pas adaptées à notre système d'ISP, nous considérerons des acquisitions ou des simulations, de type scanner TEP. A partir de ce nouveau modèle LUT défini, il sera possible d'appliquer la méthode utilisée pour la conception du modèle de partition, en changeant certains paramètres de la méthode de classification. A titre d'exemple, on pourra déterminer les coefficients réduisant la recherche de la LUT en considérant plusieurs angles d'inclinaison.

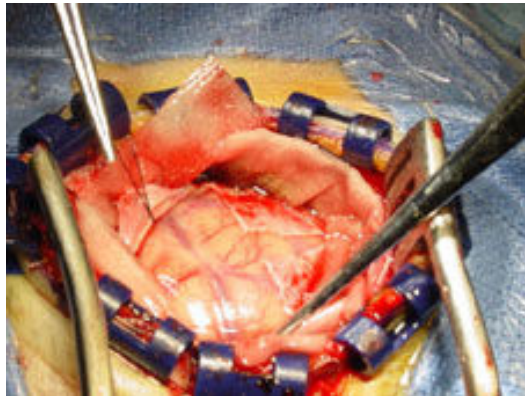
## 8.2.2 Fantômes physiques réalistes

En se positionnant par rapport à notre validation de modèles d'acquisition dédiés au peropérateur, il est nécessaire de considérer des données acquisitions d'ISP ainsi que des références réalistes. Durant cette thèse, nous avons cherché plusieurs méthodes de conception de fantômes simulant la présence de résidus tumoraux en neurochirurgie. Souhaitant se rapprocher le plus possible d'une craniotomie (illustrée en figure 8.1a), nous avons proposés deux fantômes différents. Le premier fantôme, illustré en figure 8.1b, a été conçu pour la simulation d'une cavité d'exérèse réaliste. Au milieu de tissu sain réalisé en agar-agar, deux ballons de sonde urinaire ont été disposé au milieu, afin de simuler des tumeurs. Nous souhaitions remplir les deux ballons de radiotracer pour simuler un processus tumoral. Le deuxième fantôme, illustré en figure 8.1c, a été conçu pour la simulation et l'évaluation de différentes configurations tumorales. Constitué de plusieurs ballons de sonde urinaire, différentes concentrations de traceur pouvaient être utilisées pour, par exemple, simuler une tumeur au milieu d'un tissu sain.

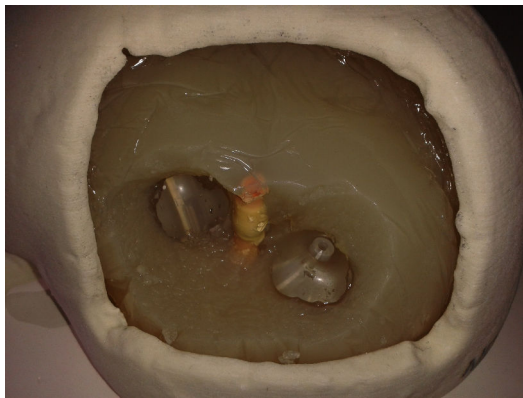
Afin de tester ces fantômes, différentes concentrations de  $^{18}F$  ont été employées : 100 kBq, 200 kBq et 500 MBq. Malheureusement, l'épaisseur des sondes urinaires étant trop importante, toutes les particules bêta se sont retrouvées stoppées et le système d'ISP ne pouvait rien mesurer de valable.

La réalisation de fantômes physiques réalistes dédiés aux particules bêta est un problème majeur pour la validation du système d'ISP pour des conditions peropératoires. L'utilisation de la simulation numérique est une solution permettant de résoudre ce problème. En effet, à partir de la bibliothèque open source C++ GEANT4 [Agostinelli 2003] il est possible de réaliser la simulation du passage des particules à travers la matière, à partir de la méthode de Monte Carlo. Dans notre contexte, nous désirons simuler l'émission, le passage et la détection de la désintégration de  $\beta^+$ , d'une source à notre détecteur. L'utilisation du logiciel open source GATE [Jan 2004], basé sur la bibliothèque GEANT4, permet la simulation numérique de méthodes d'imagerie médicale ainsi que de radiothérapie. A partir de GATE, il est par exemple possible de modaliser notre détecteur de la sonde bêta du Node Seeker 800 et la création de fantômes numériques comme illustré en figure 8.2. En utilisant ces modélisations, il est possible de simuler la distribution d'un radiotracer dans le fantôme simulant une tumeur et de programmer un processus de scan avec la sonde. Ces acquisitions simulées peuvent être transmises à notre système d'ISP pour pouvoir reconstruire la distribution surfacique du radiotracer et potentiellement tester de nouveaux modèles d'acquisition, dans des conditions réalistes.

Dans cette thèse, nous avons démontré les possibilités offertes par la médecine nucléaire pour la génération d'images fonctionnelles, permettant l'identification et la caractérisation de tumeur. Bien que notre solution d'imagerie fonctionnelle proposée pour le contexte peropératoire présente des limites avec sa technologie actuelle, d'autres systèmes basés sur l'utilisation de radiotracer ont émergés.



(a)



(b)



(c)

FIGURE 8.1 – Exemples de fantômes réalistes en neurochirurgie. (a) Image d’une intervention de craniotomie. (b) Fantôme simulant une exérèse tumorale. (c) Fantôme permettant l’évaluation de différentes configurations tumorales.

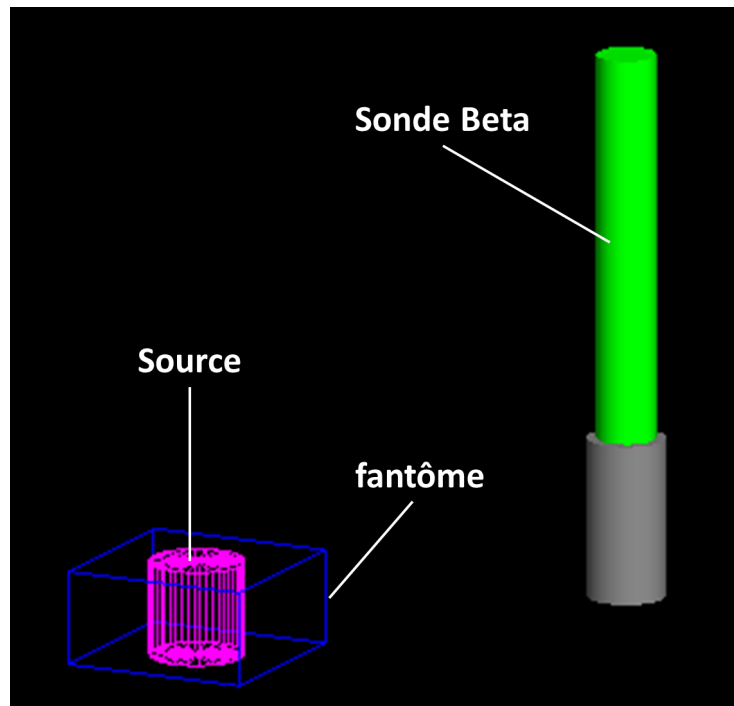


FIGURE 8.2 – Simulation numérique par le logiciel open source GATE [Jan 2004] d'une acquisition d'ISP sur une source radioactive.

Les caméras gamma sont des appareils portatifs permettant d'effectuer des images de scintigraphie 2D, en temps réel. Ces appareils permettent de s'affranchir d'un processus de scan dans les imageries TEMP par sonde gamma naviguée [Navab 2008]. Un exemple d'une caméra gamma et de son application clinique est illustré en figure 8.3. Développés à l'origine pour la détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein, elle permettent d'imager des structures marquées à partir de traceur  $^{99m}Tc$ , n'étant pas adapté pour la neurochirurgie. Les travaux de [Lasser 2015] proposent l'utilisation d'une caméra gamma 2D combinée avec un bras robotisé pour la reconstruction d'images 3D de scintigraphie (3D TEMP), dans l'imagerie de la thyroïde. Récemment, la fusion de détecteur gamma et de l'imagerie optique a été proposée. Un nouveau détecteur, proposé dans les travaux de [von Niederhäusern 2016], associe une multiplicité de nano détecteurs gamma alignés directement sur une caméra endoscopique. L'étude de faisabilité de cette modalité innovante ouvre la voie vers la scintigraphie augmentée et portable, pour le guidage de biopsie de ganglion sentinelle, illustré dans la figure 8.4, sans mesure de la profondeur 3D.

Avec le développement de nouveaux capteurs en imagerie nucléaire, il n'est pas exclu que l'ISP ait un jour sa place en neurochirurgie grâce à des technologies de détection de particules  $\beta^+$  plus performantes et de tailles réduites, principal inconvénient du Node Seeker 800. Pour la détection de tumeurs résiduelles dans les cas de gliomes



FIGURE 8.3 – Node View<sup>TM</sup>. (a) Caméra gamma. (b) Unité de contrôle avec visualisation de ganglion sentinelle, pour radiotracteur  $^{99m}\text{T}$ . Illustrations : IMI Intramedical Imaging

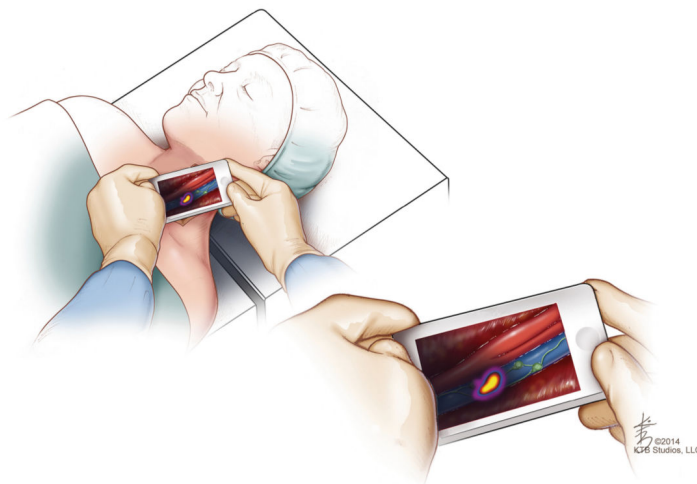


FIGURE 8.4 – Rendu artistique de la scintigraphie 3D augmentée montée sur appareil mobile dans un contexte peropératoire. Illustration : [von Niederhäusern 2016]

de bas grade, les solutions émergentes telle que l'échographie 3D peropératoire ou l'imagerie cellulaire optique (imagerie de fluorescence) sont gardées à l'esprit. Une solution possible se tourne vers l'utilisation d'imagerie multimodale peropératoire, combinant par exemple les reconstructions fonctionnelles d'un système de sonde nucléaire naviguée avec une sonde échographique 3D comme imagerie anatomique en temps réel.





# Publications

## Revue internationale

MONGE, Frédéric, SHAKIR, Dzhoshkun I., LEJEUNE , Florence, et al. Acquisition Models in Intraoperative Positron Surface Imaging. International journal of computer assisted radiology and surgery, DOI 10.1007/s11548-016-1487-z, CARS-D-16-00107.1.

## Conférences

MONGE, Frédéric, SHAKIR, Dzhoshkun I., NAVAB, Nassir, et al. Partition-based acquisition model for speed up navigated beta-probe surface imaging. In : SPIE Medical Imaging. International Society for Optics and Photonics, 2016. p. 97862P-97862P-6.

MONGE, F., SHAKIR, D. I., LE JEUNE, F., et al. Sensitivity-Based Acquisition Model for Intra-Operative Positron Imaging in Neurosurgery. In : Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. 2014.



# Table des figures

2.1	Les cellules gliales . . . . .	8
2.2	IRM de gliomes . . . . .	10
2.3	Images de suivi de gliome de grade IV . . . . .	12
2.4	Etendue de l'exérèse . . . . .	16
2.5	EDE : survie globale moyenne à 5 ans des gliomes . . . . .	18
2.6	Exérèse de gliome de grade IV sous IFp . . . . .	20
2.7	Exérèse de gliome de grade II sous IFp . . . . .	21
2.8	Machines IRM peropératoires . . . . .	22
2.9	IRM peropératoires de gliomes . . . . .	24
2.10	Echographies peropératoire de gliomes . . . . .	26
2.11	Comparaison échographie 3D avec l'IRM dans les gliomes . . . . .	27
2.12	Echographie 3D naviguée dans les gliomes . . . . .	28
3.1	Illustration d'un cyclotron . . . . .	34
3.2	Réaction d'annihilation du $^{18}F$ . . . . .	35
3.3	Les gliomes en FDG-TEP . . . . .	37
3.4	IRM, FDG-TEP et FET-TEP de gliome de grade II . . . . .	39
3.5	DOPA-TEP, FET-TEP et IRM de gliome de grade II . . . . .	41
3.6	Le scanner TEP . . . . .	42
3.7	Détection des coïncidences en TEP . . . . .	43
3.8	La matrice système en TEP . . . . .	43
3.9	Etapes de l'algorithme itératif MLEM . . . . .	45
3.10	Sonde nucléaire gamma . . . . .	47
3.11	Sonde nucléaire bêta . . . . .	48
3.12	Node Seeker 800 . . . . .	49
3.13	Système de neuronavigation . . . . .	50
3.14	Sonde bêta naviguée . . . . .	52
3.15	Imagerie surfacique de positons par sonde nucléaire naviguée. . . . .	53
3.16	Etapes principales de l'ISP . . . . .	54
3.17	Histogramme de détection . . . . .	55
3.18	Méthode d'interpolation des plus proches voisins . . . . .	56
3.19	Détection des positons : sonde bêta ponctuelle et classique . . . . .	57
3.20	Modèle d'acquisition SA . . . . .	59
3.21	Biopsie guidée par système TEMP portatif . . . . .	61
4.1	Etapes du protocole de validation basé référence . . . . .	67
4.2	Protocole de validation basé référence . . . . .	68
5.1	Modèles d'acquisition LUT et PM . . . . .	75
5.2	Protocole de validation du modèle PM . . . . .	78

5.3	Données in vitro . . . . .	79
5.4	Configuration de l'acquisition des données in vitro . . . . .	80
5.5	Normalisation des références . . . . .	83
5.6	Images binarisées pour la génération de courbes ROC . . . . .	84
5.7	Exemple d'images pour une courbe ROC . . . . .	85
5.8	Références et images reconstruites des données in vitro . . . . .	87
5.9	Courbes ROC des modèles pour les données in vitro . . . . .	88
5.10	NCC et ratios T :B des modèles pour les données in vitro . . . . .	90
6.1	Configuration de l'acquisition des données sur fantôme . . . . .	95
6.2	Schéma d'acquisition des données sur fantôme . . . . .	96
6.3	Fonctions d'étalement de la source radioactive . . . . .	99
6.4	Fonctions d'étalement des reconstructions . . . . .	101
6.5	Comparaison des PSF reconstruites . . . . .	102
6.6	Définition de la distance optimale de détection . . . . .	102
6.7	Acquisitions de sensibilité et modélisation . . . . .	103
7.1	Images de bioluminescence des données in vitro . . . . .	109
7.2	Reconstructions brutes échantillonnées . . . . .	112
7.3	Modèles de partition PM- $k$ . . . . .	113
7.4	Reconstructions des données du fantôme 2 . . . . .	116
7.5	Effets de la fonction de normalisation des reconstructions . . . . .	117
7.6	Courbes ROC moyennes des reconstructions . . . . .	117
7.7	AUC moyens suivant les paramètres d'entrée . . . . .	118
7.8	Temps de calcul moyen des reconstructions . . . . .	119
7.9	DSC moyens suivant les paramètres d'entrée . . . . .	120
7.10	Ratios T :B moyens suivant les paramètres d'entrée . . . . .	121
8.1	Exemples de fantômes réalistes . . . . .	133
8.2	Simulation numérique de l'ISP . . . . .	134
8.3	Node ViewTM . . . . .	135
8.4	Scintigraphie 3D augmentée . . . . .	135

# Liste des tableaux

2.1	La fluorescence . . . . .	19
2.2	Fréquences de l'échographe . . . . .	25
3.1	Tableau comparatif $^{18}F - FET$ et $^{18}F - FDG$ . . . . .	38
5.1	Aires sous la courbe (AUC). . . . .	89
5.2	Temps de calcul des reconstructions . . . . .	89
6.1	Résolutions spatiales pour 200 kBq et 1 MBq . . . . .	100
6.2	Modèles de sensibilité . . . . .	104
7.1	Points optimaux des courbes ROC moyennes . . . . .	117



# Bibliographie

- [Agostinelli 2003] Sea Agostinelli, John Allison, K al Amako, J Apostolakis, H Araujo, P Arce, M Asai, D Axen, S Banerjee, G Barrand *et al.* *GEANT4 - a simulation toolkit*. Nuclear instruments and methods in physics research section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 506, no. 3, pages 250–303, 2003. (Cité en page 132.)
- [Alessio 2006] Adam Alessio et Paul Kinahan. *PET image reconstruction*. Nuclear medicine, vol. 2, 2006. (Cité en page 45.)
- [Baehring 2006] Joachim M. Baehring, Wenya Linda Bi, Serguei Bannykh, Joseph M. Piepmeyer et Robert K. Fulbright. *Diffusion MRI in the early diagnosis of malignant glioma*. Journal of Neuro-Oncology, vol. 82, no. 2, pages 221–225, 2006. (Cité en page 10.)
- [Bauchet 2007] Luc Bauchet *et al.* *French brain tumor data bank : methodology and first results on 10,000 cases*. Journal of neuro-oncology, vol. 84, no. 2, pages 189–199, 2007. (Cité en page 8.)
- [Behbahaninia 2013] Milad Behbahaninia, Nikolay L Martirosyan, Joseph Georges, Joshua A Udovich, M Yashar S Kalani, Burt G Feuerstein, Peter Nakaji, Robert F Spetzler et Mark C Preul. *Intraoperative fluorescent imaging of intracranial tumors : A review*. Clinical neurology and neurosurgery, vol. 115, no. 5, pages 517–528, 2013. (Cité en page 18.)
- [Bello 2007] Lorenzo Bello, Marcello Gallucci, Marica Fava, Giorgio Carrabba, Carlo Giussani, Francesco Acerbi, Pietro Baratta, Valeria Songa, Valeria Conte, Vincenzo Branca *et al.* *INTRAOPERATIVE SUBCORTICAL LANGUAGE-TRACT MAPPING GUIDES SURGICAL REMOVAL OF GLIOMAS INVOLVING SPEECH AREAS*. Neurosurgery, vol. 60, no. 1, pages 67–82, 2007. (Cité en page 13.)
- [Belloch 2014] José Piquer Belloch, Vicente Rovira, Jose L Llácer, Pedro A Riesgo et Antonio Cremades. *Fluorescence-guided surgery in high grade gliomas using an exoscope system*. Acta neurochirurgica, vol. 156, no. 4, pages 653–660, 2014. (Cité en page 21.)
- [Bénard 2003] François Bénard, Jonathan Romsa et Roland Hustinx. *Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography*. Seminars in Nuclear Medicine, vol. 33, no. 2, pages 148 – 162, 2003. (Cité en page 11.)
- [Berger 2005] Mitchel S Berger et Michael Prados. Textbook of neuro-oncology, volume 355. Saunders, 2005. (Cité en pages 7 et 11.)
- [Bloch 2012] Orin Bloch, Seunggu J. Han, Soonmee Cha, Matthew Z. Sun, Manish K. Agbi, Michael W. McDermott, Mitchel S. Berger et Andrew T. Parsa. *Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival*.



- Journal of Neurosurgery, vol. 117, no. 6, pages 1032–1038, 2012. PMID : 23039151. (Cité en page 17.)
- [Butte 2011] Pramod V Butte, Adam N Mamelak, Miriam Nuno, Serguei I Bannykh, Keith L Black et Laura Marcu. *Fluorescence lifetime spectroscopy for guided therapy of brain tumors*. Neuroimage, vol. 54, pages S125–S135, 2011. (Cité en page 21.)
- [Buvat 2006] Irène Buvat. Les différents traceurs et leur production : les détecteurs gamma et bêta. U678 INSERM, Paris, 2006. (Cité en pages 32 et 35.)
- [Chacko 2003] AG Chacko, NKS Kumar, G Chacko, R Athyal et V Rajshekhar. *Intraoperative ultrasound in determining the extent of resection of parenchymal brain tumours—a comparative study with computed tomography and histopathology*. Acta neurochirurgica, vol. 145, no. 9, pages 743–748, 2003. (Cité en page 26.)
- [Chen 2006] Wei Chen, Daniel HS Silverman, Sibylle Delaloye, Johannes Czernin, Nirav Kamdar, Whitney Pope, Nagichettiar Satyamurthy, Christiaan Schiepers et Timothy Cloughesy. *18F-FDOPA PET imaging of brain tumors : comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 47, no. 6, pages 904–911, 2006. (Cité en page 40.)
- [Chen 2008] Wei Chen et Daniel HS Silverman. *Advances in evaluation of primary brain tumors*. In Seminars in nuclear medicine, volume 38, pages 240–250. Elsevier, 2008. (Cité en page 12.)
- [Coburger 2014] Jan Coburger, Jens Engelke, Angelika Scheuerle, Dietmar R Thal, Michal Hlavac, Christian Rainer Wirtz et Ralph König. *Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions : a prospective study based on histopathological assessment*. Neurosurgical focus, vol. 36, no. 2, page E3, 2014. (Cité en page 27.)
- [Coequyt 1997] Dr S. Coequyt. La medecine nucleaire. Faculté de Médecine de LILLE, Biophysique et Imagerie Médicale, 1997. (Cité en page 32.)
- [Daghighian 1994] Farhad Daghighian, John C Mazziotta, Edward J Hoffman, Peter Shenderov, Behzad Eshaghian, Stefan Siegel et Michael E Phelps. *Intraoperative beta probe : a device for detecting tissue labeled with positron or electron emitting isotopes during surgery*. Medical physics, vol. 21, no. 1, pages 153–157, 1994. (Cité en pages 48 et 105.)
- [Dahdouh 2013] Sonia Dahdouh. Imagerie ultrasonore. Télécom ParisTech - CNRS LTCI - WHIST Lab, Octobre 2013. (Cité en page 25.)
- [Daley 2015] Brian J Daley, William Cecil, P Chris Clarke, Joseph B Cofer et Oscar D Guillaumondegui. *How slow is too slow ? Correlation of operative time to complications : an analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative*. Journal of the American College of Surgeons, vol. 220, no. 4, pages 550–558, 2015. (Cité en pages 74 et 119.)

- [Daumas-Duport 1987] C Daumas-Duport, V Monsaigneon, S Blond, C Munari, A Musolino, JP Chodkiewicz et O Missir. *Serial stereotactic biopsies and CT scan in gliomas : correlative study in 100 astrocytomas, oligo-astrocytomas and oligodendrocytomas*. Journal of neuro-oncology, vol. 4, no. 4, pages 317–328, 1987. (Cité en page 12.)
- [De Coene 1992] Beatrice De Coene, Joseph V Hajnal, Peter Gatehouse, Donald B Longmore, Susan J White, Angela Oatridge, JM Pennock, IR Young et GM Bydder. *MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences*. American journal of neuroradiology, vol. 13, no. 6, pages 1555–1564, 1992. (Cité en page 15.)
- [De Dreuille 2004] O De Dreuille, P Maszelin, H Foehrenbach, G Bonardel et J-F Gaillard. *Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)*. Emc-Radiologie, vol. 1, no. 1, pages 2–35, 2004. (Cité en pages 40 et 43.)
- [Dolecek 2012] Therese A Dolecek, Jennifer M Propp, Nancy E Stroup et Carol Kruchko. *CBTRUS statistical report : primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009*. Neuro-oncology, vol. 14, no. suppl 5, pages v1–v49, 2012. (Cité en page 7.)
- [Ducray 2010] F. Ducray, G. Dutertre, D. Ricard, E. Gontier, A. Idbah et C. Massard. *Actualités dans la biologie, l’imagerie et le traitement des gliomes de l’adulte*. Bulletin du Cancer, vol. 97, no. 1, pages 17–36, 2010. (Cité en pages 10 et 13.)
- [Erly 2003] William K Erly, Boyd C Ashdown, Richard W Lucio, Raymond F Carmody, Joachim F Seeger et Jennifer N Alcalá. *Evaluation of emergency CT scans of the head : is there a community standard?* American Journal of Roentgenology, vol. 180, no. 6, pages 1727–1730, 2003. (Cité en page 11.)
- [ESM ] *European Society for Medical Oncology*. Accessed : 2016-09-20. (Cité en page 36.)
- [Ewelt 2011] Christian Ewelt, Frank W Floeth, Jörg Felsberg, Hans J Steiger, Michael Sabel, Karl-Josef Langen, Gabriele Stoffels et Walter Stummer. *Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas : the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence*. Clinical neurology and neurosurgery, vol. 113, no. 7, pages 541–547, 2011. (Cité en page 20.)
- [Fink 2015] James R Fink, Mark Muzi, Melinda Peck et Kenneth A Krohn. *Multi-modality Brain Tumor Imaging : MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 56, no. 10, pages 1554–1561, 2015. (Cité en page 10.)
- [Gerganov 2011] Venelin M. Gerganov, Amir Samii, Mario Giordano, Madjid Samii et Rudolf Fahlbusch. *Two-dimensional high-end ultrasound imaging compared to intraoperative MRI during resection of low-grade gliomas*. Journal of Clinical Neuroscience, vol. 18, no. 5, pages 669 – 673, 2011. (Cité en page 26.)

- [Grosu 2010] A.L. Grosu et W.A. Weber. *PET for radiation treatment planning of brain tumours*. Radiotherapy and Oncology, vol. 96, no. 3, page 325, 2010. (Cité en pages 11 et 12.)
- [Gulati 2011] Sasha Gulati, Asgeir S Jakola, Ulf S Nerland, Clemens Weber et Ole Solheim. *The risk of getting worse : surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma*. World neurosurgery, vol. 76, no. 6, pages 572–579, 2011. (Cité en page 17.)
- [Hajnal 1992] Joseph V Hajnal, David J Bryant, Larry Kasuboski, Pradip M Patany, Beatrice De Coene, Paul D Lewis, Jacqueline M Pennock, Angela Oatridge, Ian R Young et Graeme M Bydder. *Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain*. Journal of computer assisted tomography, vol. 16, no. 6, pages 841–844, 1992. (Cité en page 15.)
- [Hammoud 1996] Maarouf A. Hammoud, B. Lee Ligon, Rabih Elsouki, Wei Ming Shi, Donald F. Schomer et Raymond Sawaya. *Use of intraoperative ultrasound for localizing tumors and determining the extent of resection : a comparative study with magnetic resonance imaging*. Journal of Neurosurgery, vol. 84, no. 5, pages 737–741, 1996. PMID : 8622145. (Cité en page 26.)
- [Hamstra 2008] Daniel A Hamstra, Craig J Galbán, Charles R Meyer, Timothy D Johnson, Pia C Sundgren, Christina Tsien, Theodore S Lawrence, Larry Junck, David J Ross, Alnawaz Rehemtulla et al. *Functional diffusion map as an early imaging biomarker for high-grade glioma : correlation with conventional radiologic response and overall survival*. Journal of clinical oncology, vol. 26, no. 20, pages 3387–3394, 2008. (Cité en page 10.)
- [Hartl 2015] Alexander Hartl, Dzhoshkun I Shakir, Tobias Lasser, Sibylle I Ziegler et Nassir Navab. *Detection models for freehand SPECT reconstruction*. Physics in medicine and biology, vol. 60, no. 3, page 1031, 2015. (Cité en pages 57, 63, 108 et 111.)
- [Heiss 1996] WD Heiss, K Wienhard, R Wagner, H Lanfermann et al. *F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors*. The Journal of Nuclear Medicine, vol. 37, no. 7, page 1180, 1996. (Cité en page 39.)
- [Heiss 2011] Wolf-Dieter Heiss, Peter Raab et Heinrich Lanfermann. *Multimodality assessment of brain tumors and tumor recurrence*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 52, no. 10, pages 1585–1600, 2011. (Cité en page 37.)
- [Hess 1999] Kenneth R Hess. *Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas*. Journal of neuro-oncology, vol. 42, no. 3, pages 227–231, 1999. (Cité en page 14.)
- [Hirschberg 2005] H Hirschberg, E Samset, PK Hol, T Tillung et K Lote. *Impact of intraoperative MRI on the surgical results for high-grade gliomas*. Minimally invasive neurosurgery, vol. 48, no. 2, pages 77–84, 2005. (Cité en pages 23 et 25.)

- [Ius 2012] Tamara Ius, Miriam Isola, Riccardo Budai, Giada Pauletto, Barbara Tomasino, Luciano Fadiga et Miran Skrap. *Low-grade glioma surgery in eloquent areas : volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients.* Journal of Neurosurgery, vol. 117, no. 6, pages 1039–1052, 2012. PMID : 23039150. (Cité en pages 15 et 17.)
- [Jakola 2014] Asgeir S Jakola, Arve J rgensen, Tormod Selbekk, Ralf-Peter Michler, Ole Solheim, Sverre H Torp, Lisa M Sagberg, Petter Aadahl et Geirmund Unsg rd. *Animal study assessing safety of an acoustic coupling fluid that holds the potential to avoid surgically induced artifacts in 3D ultrasound guided operations.* BMC medical imaging, vol. 14, no. 1, page 11, 2014. (Cité en page 28.)
- [Jan 2004] S Jan, G Santin, D Strul, Steven Staelens, K Assie, D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardies, PM Bloomfield et al. *GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT.* Physics in medicine and biology, vol. 49, no. 19, page 4543, 2004. (Cité en pages 132 et 134.)
- [Jannin 2006] Pierre Jannin, Christophe Grova et Calvin R Maurer Jr. *Model for defining and reporting reference-based validation protocols in medical image processing.* International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, vol. 1, no. 2, pages 63–73, 2006. (Cité en pages 66, 68, 111 et 122.)
- [Jannin 2008] Pierre Jannin et Werner Korb. *Assessment of image-guided interventions.* In Image-Guided Interventions, pages 531–549. Springer, 2008. (Cité en page 65.)
- [Keller 2012] Patric Keller, Hans Hagen et Martin Hering-Bertram. *Surface reconstruction from unorganized 3d point clouds.* INTECH Open Access Publisher, 2012. (Cité en page 56.)
- [Kosaka 2008] Nobuyuki Kosaka, Tatsuro Tsuchida, Hidemasa Uematsu, Hirohiko Kimura, Hidehiko Okazawa et Harumi Itoh. *18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors.* American Journal of Roentgenology, vol. 190, no. 6, pages W365–W369, 2008. (Cité en page 36.)
- [Kratochwil 2014] Clemens Kratochwil, Stephanie E Combs, Karin Leotta, Ali Afshar-Oromieh, Stefan Rieken, Jürgen Debus, Uwe Haberkorn et Frederik L Giesel. *Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors.* Neuro-oncology, vol. 16, no. 3, pages 434–440, 2014. (Cité en pages 40 et 41.)
- [Langen 2006] Karl-Josef Langen, Kurt Hamacher, Matthias Weckesser, Frank Floeth, Gabriele Stoffels, Dagmar Bauer, Heinz H Coenen et Dirk Pauleit. *O-(2-[18 F] fluoroethyl)-L-tyrosine : uptake mechanisms and clinical applications.* Nuclear medicine and biology, vol. 33, no. 3, pages 287–294, 2006. (Cité en page 38.)

- [Langleben 2000] Daniel D Langleben et George M Segall. *PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 41, no. 11, pages 1861–1867, 2000. (Cité en page 36.)
- [Lasser 2015] Tobias Lasser, José Gardiazabal, Matthias Wiczorek, Philipp Matthies, Jakob Vogel, Benjamin Frisch et Nassir Navab. *Towards 3D Thyroid Imaging Using Robotic Mini Gamma Cameras*. In *Bildverarbeitung für die Medizin 2015*, pages 498–503. Springer, 2015. (Cité en pages 105 et 134.)
- [Lefranc 2009] Florence Lefranc. *Editorial : on the road to multi-modal and pluridisciplinary treatment of glioblastomas*. Acta neurochirurgica, vol. 151, no. 2, pages 109–112, 2009. (Cité en page 17.)
- [Leung 2014] Denise Leung, Xiaosi Han, Tom Mikkelsen et L Burt Nabors. *Role of MRI in Primary Brain Tumor Evaluation*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, vol. 12, no. 11, pages 1561–1568, 2014. (Cité en page 10.)
- [Louis 2016] David N Louis, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D Wiestler, Paul Kleihues et David W Ellison. *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system : A summary*. Acta neuropathologica, vol. 131, no. 6, pages 803–820, 2016. (Cité en page 12.)
- [Maier-Hein 2014] L Maier-Hein, A Groch, Alberto Bartoli, S Bodenstedt, G Boissonnat, P-L Chang, NT Clancy, DS Elson, S Haase, E Heim, J Hornegger, P Jannin, H Kenngott, T Kilgus, B M ller-Stich, D Oladokun, S R hl, TR dos Santos, H-P Schlemmer, A Seitel, S Speidel, M Wagner et D Stoyanov. *Comparative validation of single-shot optical techniques for laparoscopic 3-D surface reconstruction*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, vol. 33, no. 10, pages 1913–1930, 2014. (Cité en page 66.)
- [Matthies 2014] Philipp Matthies, José Gardiazabal, Aslı Okur, Jakob Vogel, Tobias Lasser et Nassir Navab. *Mini gamma cameras for intra-operative nuclear tomographic reconstruction*. Medical image analysis, vol. 18, no. 8, pages 1329–1336, 2014. (Cité en page 120.)
- [McGirt 2008] MJ McGirt, KL Chaichana, FJ Attenello, JD Weingart, K Than, PC Burger, A Olivi, H Brem et A Quino es Hinojosa. *Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas*. Neurosurgery, vol. 63, no. 4, pages 700–707, October 2008. (Cité en pages 15, 16 et 17.)
- [McPherson 2013] Christopher McPherson et Orgon-Stampler Tara. *Glioma Brain Tumors*, 2013. (Cité en page 9.)
- [Menei 2010] P. Menei et P. Metellus. *Traitement chirurgical des glioblastomes*. Neurochirurgie, vol. 56, no. 6, pages 477–482, 2010. (Cité en page 17.)
- [Moiyadi 2016] Aliasgar V. Moiyadi et Prakash Shetty. *Direct navigated 3D ultrasound for resection of brain tumors : a useful tool for intraoperative image*

- guidance*. Neurosurgical Focus, vol. 40, no. 3, page E5, 2016. PMID : 26926063. (Cité en page 27.)
- [Moreau 2014] Matthieu Moreau. *Reconstruction tomographique 3D complète par modélisation Monte Carlo de la matrice système en TEP pré-clinique à l'iode 124*. PhD thesis, 2014. Thèse de doctorat dirigée par Chérel, Michel et Carlier, Thomas Biologie, médecine et santé. Biophysique et imagerie médicale Nantes 2014. (Cité en page 43.)
- [Navab 2008] N. Navab, J. Traub, T. Wendler, A. Buck et S.I. Ziegler. *Navigated nuclear probes for intra-operative functional imaging*. In Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on, pages 1395–1398, may 2008. (Cité en pages 52, 53 et 134.)
- [Nimsky 2004] Christopher Nimsky, Atsushi Fujita, Oliver Ganslandt, Boris von Keller et Rudolf Fahlbusch. *Volumetric assessment of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging*. Neurosurgery, vol. 55, no. 2, pages 358–371, 2004. (Cité en pages 22, 23 et 24.)
- [Nimsky 2005] Christopher Nimsky, Oliver Ganslandt, Peter Hastreiter, Ruopeng Wang, Thomas Benner, A Gregory Sorensen et Rudolf Fahlbusch. *Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery*. Neurosurgery, vol. 56, no. 1, pages 130–138, 2005. (Cité en page 10.)
- [Nimsky 2011] Christopher Nimsky. *Intraoperative MRI in glioma surgery : proof of benefit ?* The Lancet Oncology, vol. 12, no. 11, pages 982–983, 2011. (Cité en page 22.)
- [Oezguer 2009] C Oezguer, J Bieniarz, T Lasser, SI Ziegler, N Navab et T Wendler. *Phenomenological Models for intraoperative Positron Emission Surface Imaging using Handheld Probes*. In World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany, pages 213–216. Springer, 2009. (Cité en pages 58 et 110.)
- [O’Neill 2010] Karen O’Neill, Scott K Lyons, William M Gallagher, Kathleen M Curran et Annette T Byrne. *Bioluminescent imaging : a critical tool in pre-clinical oncology research*. The Journal of pathology, vol. 220, no. 3, pages 317–327, 2010. (Cité en page 79.)
- [Orringer 2012] Daniel Orringer, Darryl Lau, Sameer Khatri, Grettel J. Zamora-Berridi, Kathy Zhang, Chris Wu, Neeraj Chaudhary et Oren Sagher. *Extent of resection in patients with glioblastoma : limiting factors, perception of resectability, and effect on survival*. Journal of Neurosurgery, vol. 117, no. 5, pages 851–859, November 2012. PMID : 22978537. (Cité en pages 15 et 17.)
- [Padma 2003] MV Padma, S Said, M Jacobs, DR Hwang, K Dunigan, M Satter, B Christian, J Ruppert, T Bernstein, G Krauset al. *Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas*. Journal of neuro-oncology, vol. 64, no. 3, pages 227–237, 2003. (Cité en page 36.)
- [Panciani 2012] Pier Paolo Panciani, Marco Fontanella, Bawarjan Schatlo, Diego Garbossa, Alessandro Agnoletti, Alessandro Ducati et Michele Lanotte. *Fluo-*

- rescence and image guided resection in high grade glioma*. Clinical Neurology and Neurosurgery, vol. 114, no. 1, pages 37 – 41, 2012. (Cité en page 20.)
- [Pauleit 2005] Dirk Pauleit, Frank Floeth, Kurt Hamacher, Markus J Riemenschneider, Guido Reifenberger, Hans-Wilhelm Müller, Karl Zilles, Heinz H Coenen et Karl-Josef Langen. *O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas*. Brain, vol. 128, no. 3, pages 678–687, 2005. (Cité en page 38.)
- [Pauleit 2009] Dirk Pauleit, Gabriele Stoffels, Ansgar Bachofner, Frank W Floeth, Michael Sabel, Hans Herzog, Lutz Tellmann, Paul Jansen, Guido Reifenberger, Kurt Hamacher et al. *Comparison of 18F-FET and 18F-FDG PET in brain tumors*. Nuclear medicine and biology, vol. 36, no. 7, pages 779–787, 2009. (Cité en pages 38 et 39.)
- [Petridis 2015] Athanasios K. Petridis, Maxim Anokhin, Jan Vavruska, Mehran Mahvash et Martin Scholz. *The value of intraoperative sonography in low grade glioma surgery*. Clinical Neurology and Neurosurgery, vol. 131, pages 64 – 68, 2015. (Cité en page 26.)
- [Phelps 2000] Michael E Phelps. *PET : the merging of biology and imaging into molecular imaging*. Journal of Nuclear Medicine, vol. 41, no. 4, pages 661–681, 2000. (Cité en page 11.)
- [Pöpperl 2004] Gabriele Pöpperl, Claudia Götz, Walter Rachinger, Franz-Josef Gildehaus, Jörg-Christian Tonn et Klaus Tatsch. *Value of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, vol. 31, no. 11, pages 1464–1470, 2004. (Cité en page 38.)
- [Price 2011] Sally-Ann Price, Stephen Pirce et Whitfield Peter. *Low-grade Gliomas*. ACNR, vol. 11, no. 1, pages 24–30, March/April 2011. (Cité en page 12.)
- [Reader 2007] Andrew J Reader et Habib Zaidi. *Advances in PET image reconstruction*. PET clinics, vol. 2, no. 2, pages 173–190, 2007. (Cité en page 45.)
- [Reichl 2013] Tobias Reichl et al. *Advanced Hybrid Tracking and Navigation for Computer-Assisted Interventions*. PhD thesis, Technische Universität München, 2013. (Cité en pages 50 et 51.)
- [Renovanz 2014] Mirjam Renovanz, Anne-Katrin Hickmann, Christine Henkel, Minou Nadji-Ohl et Nikolai J Hopf. *Navigated versus non-navigated intraoperative ultrasound : is there any impact on the extent of resection of high-grade gliomas ? A retrospective clinical analysis*. Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery, vol. 75, no. 3, pages 224–230, 2014. (Cité en page 27.)
- [Riffaud 2008] Laurent Riffaud. *Anatomie clinique du système nerveux central*. 2008. (Cité en page 9.)
- [Roberts 2012] David W Roberts, Pablo A Valdés, Brent T Harris, Alexander Harotov, Xiaoyao Fan, Songbai Ji, Brian W Pogue, Frederic Leblond, Tor D

- Tosteson, Brian C Wilson *et al.* *Adjuncts for maximizing resection : 5-aminolevulinic acid.* Clinical neurosurgery, vol. 59, page 75, 2012. (Cité en pages 19, 20 et 21.)
- [Roder 2014] Constantin Roder, Sotirios Bisdas, Florian Heinrich Ebner, Jürgen Honegger, Thomas Nägele, Ulrike Ernemann et M Tatagiba. *Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery : high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery.* European Journal of Surgical Oncology (EJSO), vol. 40, no. 3, pages 297–304, 2014. (Cité en pages 23 et 25.)
- [Roder 2016] Constantin Roder, Martin Breitkopf, MS, Sotirios Bisdas, Rousinelle da Silva Freitas, Artemisia Dimostheni, Martin Ebinger, Markus Wolff, Marcos Tatagiba et Martin U. Schuhmann. *Beneficial impact of high-field intraoperative magnetic resonance imaging on the efficacy of pediatric low-grade glioma surgery.* Neurosurgical Focus, vol. 40, no. 3, page E13, 2016. PMID : 26926053. (Cité en pages 23 et 24.)
- [Roessler 2012] Karl Roessler, Alexander Becherer, Markus Donat, Manfred Cejna et Iris Zachenhofer. *Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography (18F-FET PET) in glioblastoma surgery.* Neurological research, vol. 34, no. 3, pages 314–317, 2012. (Cité en page 20.)
- [Rueckriegel 2016] Stefan Mark Rueckriegel, Thomas Linsenmann, Almuth Friederike Kessler, György A. Homola, Andreas J. Bartsch, Ralf-Ingo Ernestus, Thomas Westermaier et Mario Löhr. *Feasibility of the Combined Application of Navigated Probabilistic Fiber Tracking and Navigated Ultrasonography in Brain Tumor Surgery.* World Neurosurgery, vol. 90, pages 306 – 314, 2016. (Cité en page 27.)
- [Sanai 2008] N Sanai et M.D Berger. *Glioma extent of resection and its impact on patient outcome.* Neurosurgery, vol. 62, no. 4, pages 753–764, April 2008. (Cité en pages 14, 15 et 18.)
- [Sanai 2011a] N Sanai, MY Polley, MW McDermott, AT Parsa et MS Berger. *An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas.* Journal of Neurosurgery, vol. 115, pages 3–8, july 2011. (Cité en pages 14 et 17.)
- [Sanai 2011b] Nader Sanai, Laura A Snyder, Norissa J Honea, Stephen W Coons, Jennifer M Eschbacher, Kris A Smith et Robert F Spetzler. *Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas : clinical article.* Journal of neurosurgery, vol. 115, no. 4, pages 740–748, 2011. (Cité en page 21.)
- [Schneider 2001] Jens P Schneider, Thomas Schulz, Frank Schmidt, Jürgen Dietrich, Siegbert Lieberenz, Christos Trantakis, Volker Seifert, Steffen Kellermann, Ralf Schober, Lutz Schaffranietz *et al.* *Gross-total surgery of supratentorial low-grade gliomas under intraoperative MR guidance.* American journal of neuroradiology, vol. 22, no. 1, pages 89–98, 2001. (Cité en pages 23 et 24.)



- [Selbekk 2012] Tormod Selbekk, Reidar Brekken, Marit Indergaard, Ole Solheim et Geirmund Unsgard. *Comparison of contrast in brightness mode and strain ultrasonography of glial brain tumours*. BMC Medical Imaging, vol. 12, no. 1, page 11, 2012. (Cité en page 27.)
- [Senft 2010] Christian Senft, Kea Franz, Christian T Ulrich, Andrea Bink, Andrea Szelényi, Thomas Gasser et Volker Seifert. *Low field intraoperative MRI-guided surgery of gliomas : a single center experience*. Clinical neurology and neurosurgery, vol. 112, no. 3, pages 237–243, 2010. (Cité en pages 23 et 24.)
- [Senft 2011] Christian Senft, Andrea Bink, Kea Franz, Hartmut Vatter, Thomas Gasser et Volker Seifert. *Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery : a randomised, controlled trial*. The lancet oncology, vol. 12, no. 11, pages 997–1003, 2011. (Cité en page 22.)
- [Shakir 2010] Dzhoshkun I. Shakir, Nassir Navab et Sibylle I. Ziegler. *Acquisition Model for Iterative Reconstruction of Navigated Beta-Probe Surface Images*. In Proceedings of IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (IEEE NSS-MIC), Knoxville, TN, USA, Nov. 2010. Institute of Electrical and Electronics Engineers. (Cité en pages 58, 77, 79, 109, 110 et 119.)
- [Shakir 2011a] DI Shakir, T Lasser, A Drzezga, SI Ziegler et N Navab. *Evaluation of Navigated Beta-Probe Surface Imaging on a Realistic 3D Phantom*. IEEE MIC 2011, 2011. (Cité en pages 62 et 82.)
- [Shakir 2011b] Dzhoshkun I Shakir, Alexander Hartl, Nassir Navab et Sibylle I Ziegler. *Evaluation of an ad hoc model of detection physics for navigated beta-probe surface imaging*. In SPIE Medical Imaging, pages 796405–796405. International Society for Optics and Photonics, 2011. (Cité en pages 115 et 120.)
- [Shakir 2012] Dzhoshkun I Shakir, Alexander Hartl, Florian R Schneider, Jozef Pulko, Sibylle I Ziegler, Nassir Navab et Tobias Lasser. *Two new ad-hoc models of detection physics and their evaluation for navigated beta probe surface imaging*. In SPIE Medical Imaging, pages 83162G–83162G. International Society for Optics and Photonics, 2012. (Cité en pages 74, 75, 82, 110, 115, 120, 121 et 131.)
- [Shakir 2014] Dzhoshkun Ismail Shakir. *Intra-operative nuclear imaging based on positron-emitting radiotracers*. PhD thesis, 2014. (Cité en pages 53, 54, 55, 77 et 80.)
- [Shepp 1982] Lawrence A Shepp et Yehuda Vardi. *Maximum likelihood reconstruction for emission tomography*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, vol. 1, no. 2, pages 113–122, 1982. (Cité en page 44.)
- [Sindou 2009] Marc P Sindou. Practical handbook of neurosurgery. Springer, 2009. (Cité en page 13.)

- [Słomski 2014] Artur Słomski, Zbigniew Rudy, Tomasz Bednarski, Piotr Białas, Eryk Czerwiński, Łukasz Kapłon, Andrzej Kochanowski, Grzegorz Korcyl, Jakub Kowal, Paweł Kowalski et al. *3D PET image reconstruction based on the maximum likelihood estimation method (MLEM) algorithm*. Bio-Algorithms and Med-Systems, vol. 10, no. 1, pages 1–7, 2014. (Cité en page 44.)
- [Smith 2008] Justin S Smith, Edward F Chang, Kathleen R Lamborn, Susan M Chang, Michael D Prados, Soonmee Cha, Tarik Tihan, Scott VandenBerg, Michael W McDermott et Mitchel S Berger. *Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas*. Journal of Clinical Oncology, vol. 26, no. 8, pages 1338–1345, 2008. (Cité en page 18.)
- [Snyder 2014] Laura A. Snyder, Andrew B. Wolf, Mark E. Oppenlander, Robert Bina, Jeffrey R. Wilson, Lynn Ashby, David Brachman, Stephen W. Coons, Robert F. Spetzler et Nader Sanai. *The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas*. Journal of Neurosurgery, vol. 120, no. 2, pages 309–314, 2014. PMID : 24313617. (Cité en page 17.)
- [Šteňo 2012] Andrej Šteňo, Martin Karlík, Peter Mendel, Miroslav Āík et Juraj Šteňo. *Navigated three-dimensional intraoperative ultrasound-guided awake resection of low-grade glioma partially infiltrating optic radiation*. Acta neurochirurgica, vol. 154, no. 7, pages 1255–1262, 2012. (Cité en pages 27 et 28.)
- [Šteňo 2015] Andrej Šteňo, Viktor MatejĀík et Juraj Šteňo. *Intraoperative ultrasound in low-grade glioma surgery*. Clinical neurology and neurosurgery, vol. 135, pages 96–99, 2015. (Cité en page 28.)
- [Šteňo 2016] Andrej Šteňo, Michaela Jezberova, Vladimir Holly, Gabriela Timarova et Juraj Šteňo. *Visualization of lenticulostriate arteries during insular low-grade glioma surgeries by navigated 3D ultrasound power Doppler : technical note*. Journal of neurosurgery, pages 1–8, 2016. (Cité en page 27.)
- [Stummer W 2008] Meinel T Pichlmeier U Schumacher W Tonn JC Rohde V Oppel F Turowski B Woiciechowsky C Franz K Pietsch T ALA-Glioma Study Group Stummer W Reulen HJ. *Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme : identification of and adjustment for bias*. Neurosurgery, vol. 62, no. 3, pages 564–576, March 2008. (Cité en page 17.)
- [Stummer 2006] Walter Stummer, Uwe Pichlmeier, Thomas Meinel, Otmar Dieter Wiestler, Friedhelm Zanella, Hans-Jurgen Reulen, ALA-Glioma Study Group et al. *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma : a randomised controlled multicentre phase III trial*. The lancet oncology, vol. 7, no. 5, pages 392–401, 2006. (Cité en page 19.)
- [Tiffen 2010] Jessamy C Tiffen, Charles G Bailey, Cynthia Ng, John EJ Rasko et Jeff Holst. *Luciferase expression and bioluminescence does not affect tumor cell growth in vitro or in vivo*. Molecular cancer, vol. 9, no. 1, page 299, 2010. (Cité en page 81.)

- [Tofts 2005] Paul Tofts. Quantitative mri of the brain : measuring changes' caused by disease. John Wiley & Sons, 2005. (Cité en page 10.)
- [Tolnay 2002] M. Tolnay. *Neuropathologie des tumeurs cérébrales gliales*. In Forum Med Suisse, volume 29, pages 698–703, 2002. (Cité en page 9.)
- [Toyooka 2008] Mariko Toyooka, Hirohiko Kimura, Hidemasa Uematsu, Yasutaka Kawamura, Hiroaki Takeuchi et Harumi Itoh. *Tissue characterization of glioma by proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted magnetic resonance imaging : glioma grading and histological correlation*. Clinical Imaging, vol. 32, no. 4, pages 251 – 258, 2008. (Cité en page 11.)
- [Trébossen 2004] Régine Trébossen. Tomographie d'émission de positons (tep ou pet). Service Hospitalier Frédéric Joliot, DEA Neurosciences, 2004. (Cité en page 43.)
- [Tripathi 2009] Madhavi Tripathi, Rajnish Sharma, Maria D'souza, Abhinav Jaini, Puja Panwar, Raunak Varshney, Anupama Datta, Nitin Kumar, Gunjan Garg, Dinesh Singhet *al.* *Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas*. Clinical nuclear medicine, vol. 34, no. 12, pages 878–883, 2009. (Cité en page 40.)
- [Turkington 2001] Timothy G Turkington. *Introduction to PET instrumentation*. Journal of nuclear medicine technology, vol. 29, no. 1, pages 4–11, 2001. (Cité en page 32.)
- [Unsgaard 2002] Geirmund Unsgaard, Steinar Ommedal, Tomm Muller, Aage Gronningsaeter et Toril A Nagelhus Hernes. *Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound : initial experience during brain tumor resection*. Neurosurgery, vol. 50, no. 4, pages 804–812, 2002. (Cité en pages 27 et 28.)
- [Unsgaard 2005] G Unsgaard, T Selbekk, T Brostrup Müller, S Ommedal, SH Torp, G Myhr, J Bang et TA Nagelhus Hernes. *Ability of navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases—comparison of image interpretations with histopathology*. Acta neurochirurgica, vol. 147, no. 12, pages 1259–1269, 2005. (Cité en page 27.)
- [Valdés 2012] Pablo A Valdés, Frederic Leblond, Valerie L Jacobs, Brian C Wilson, Keith D Paulsen et David W Roberts. *Quantitative, spectrally-resolved intraoperative fluorescence imaging*. Scientific reports, vol. 2, 2012. (Cité en page 21.)
- [van Baardwijk 2006] Angela van Baardwijk, Brigitta G Baumert, Geert Bosmans, Marinus van Kroonenburgh, Sigrid Stroobants, Vincent Gregoire, Philippe Lambin et Dirk De Ruysscher. *The current status of FDG–PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning*. Cancer treatment reviews, vol. 32, no. 4, pages 245–260, 2006. (Cité en pages 11 et 37.)
- [von Niederhäusern 2016] Peter A von Niederhäusern, Ole C Maas, Michael Rissi, Matthias Schneebeli, Stephan Haerle et Philippe C Cattin. *Augmenting Scin-*

- tigraphy Images with Pinhole Aligned Endoscopic Cameras : A Feasibility Study*. In International Conference on Medical Imaging and Virtual Reality, pages 175–185. Springer, 2016. (Cité en pages 134 et 135.)
- [Weber 2000] A. Wolfgang Weber, Hans-Jürgen Wester, L. Anca Grosu, Michael Herz, Brigitte Dzewas, Horst-Jürgen Feldmann, Michael Molls, Gerhard St cklin et Markus Schwaiger. *O-(2-[18F]Fluoroethyl)-l-tyrosine and l-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours : initial results of a comparative study*. European Journal of Nuclear Medicine, vol. 27, no. 5, pages 542–549, 2000. (Cité en page 38.)
- [Wendler 2006] Thomas Wendler, Joerg Traub, Sibylle Ilse Ziegler et Nassir Navab. *Navigated three dimensional beta probe for optimal cancer resection*. pages 561–569, 2006. (Cité en pages 47, 52 et 57.)
- [Wendler 2007] Thomas Wendler, Alexander Hartl, Tobias Lasser, Joerg Traub, Farhad Daghighian, Sibylle I Ziegler et Nassir Navab. *Towards intra-operative 3D nuclear imaging : reconstruction of 3D radioactive distributions using tracked gamma probes*. In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2007, pages 909–917. Springer, 2007. (Cité en page 120.)
- [Whittle 2004] IR Whittle. *The dilemma of low grade glioma*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, vol. 75, no. suppl 2, pages ii31–ii36, 2004. (Cité en page 14.)
- [Woydt 1996] M. Woydt, A. Krone, G. Becker, K. Schmidt, W. Roggendorf et K. Roosen. *Correlation of intra-operative ultrasound with histopathologic findings after tumour resection in supratentorial gliomas*. Acta Neurochirurgica, vol. 138, no. 12, pages 1391–1398, 1996. (Cité en page 26.)
- [Zanca 2012] Michel Zanca. *Imagerie fonctionnelle cérébrale chez l’homme, en tep et irm*. Biophysique, Médecine Nucléaire et IRMf, CHU de Montpellier, 2012. (Cité en page 34.)
- [Zheng 2016] Xuan Zheng, Xinghua Xu, Hui Zhang, Qun Wang, Xiaodong Ma, Xiaolei Chen, Guochen Sun, Jiashu Zhang, Jinli Jiang, Bainan Xu et al. *A Preliminary Experience with Use of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging in Thalamic Glioma Surgery : A Case Series of 38 Patients*. World neurosurgery, vol. 89, pages 434–441, 2016. (Cité en page 23.)



---

## Intraoperative navigated functional imaging for brain tumor surgery optimization

**Abstract :** Gliomas are primitive brain tumors, which represent the second most frequent cancer among children and the third cause of death among young adult. It has been shown that resection surgery improves patient outcomes, leading to its cure for some cases. Intraoperative detection of residual tumor allows the surgeon to check the quality of its resection gesture. A new intraoperative imaging modality has been proposed as a solution to detect residual tumors. It relies on a nuclear probe associated with an optical localization system. This new modality, called positron surface imaging (PSI), generates images of the activity surface distribution of a  $^{18}F$  based radiotracer of a scanned area of interest. Not used in clinical context yet, we proposed for the first time a feasibility study of its usage to optimize brain tumor surgery. We show limitations of the potential usage of PSI in neurosurgery through experimental studies, considering intraoperatives factors which may influence quality of generated images. Contributions in this study are presented on three axes. First, we want to generate PSI functional images with a low computational time. Acquisition models applied to measurements improve image quality at the cost of high computational time. We suggest a new acquisition model dedicated to intraoperative usage, allowing enhancement of spatial resolution and contrast of images for a low computational time. The second axis is dedicated to the study of the intraoperative acquisition impact on system performance. We propose to estimate the intrinsic parameters of nuclear probe and the study of scanning process on their values. Finally, we present the validation of acquisition models dedicated to intraoperative context. We show a comparative study of acquisition models performance considering potential impact of scanning speed process during acquisition. This work has contributed to the feasibility study of using an ISP system in the intraoperative context, proposed for the first time in neurosurgery.

**Keywords :** Glioma, tumoral resection, nuclear medicine, intraoperative medical imaging, image guided surgery, navigation, reconstruction

---

---

## Imagerie fonctionnelle intraopératoire naviguée pour l'optimisation de la chirurgie des tumeurs cérébrales

**Résumé :** Les gliomes sont des tumeurs cérébrales primitives représentant le deuxième cancer le plus fréquent chez l'enfant et la troisième cause de mortalité chez l'adulte jeune. Il a été démontré qu'une chirurgie d'exérèse tumorale permet d'augmenter la qualité et la durée de vie du patient, voir même dans certains cas, d'obtenir sa guérison. L'identification intraopératoire des résidus tumoraux permettrait au chirurgien de vérifier, in situ, la qualité de son geste d'exérèse. Une nouvelle modalité d'imagerie intraopératoire a été proposée comme solution pour détecter les tumeurs résiduelles. Elle se base sur l'utilisation d'une sonde nucléaire combinée à un système de localisation optique. Cette nouvelle modalité, appelée imagerie surfacique de positons (ISP), permet la génération d'images de la distribution surfacique d'un radiotracer comme le  $^{18}F - FDG$  d'une zone d'intérêt scannée. L'ISP n'étant actuellement pas utilisée en clinique, nous proposons pour la première fois une étude de faisabilité de son utilisation pour l'optimisation de la chirurgie des tumeurs cérébrales. Nous montrons les limites de l'utilisation potentielle de l'ISP dans un contexte neurochirurgical par des études expérimentales en considérant des facteurs intraopératoires pouvant influencer la qualité des images générées par le système. Les contributions présentées se concentrent sur trois axes. Dans un premier temps, nous souhaitons obtenir des images fonctionnelles d'ISP avec un temps de calcul faible. L'application de modèles d'acquisition aux mesures permettent d'améliorer la qualité des images, au détriment d'un temps de calcul élevé. Nous suggérons un nouveau modèle d'acquisition dédié au contexte intraopératoire, permettant l'amélioration de la résolution et du contraste des images pour un temps de calcul réduit. Un deuxième axe est dédié à l'étude de l'impact d'une acquisition intraopératoire sur les performances du système. Nous proposons l'estimation des paramètres intrinsèques de la sonde nucléaire utilisée et de l'influence de la hauteur du processus de scan sur leurs valeurs. Le dernier axe est consacré à la validation de modèles d'acquisition dans le contexte intraopératoire. Nous présentons une étude comparative des performances de modèles d'acquisition en considérant l'impact potentiel de la vitesse de scan durant l'acquisition. L'ensemble de ces travaux a contribué à l'étude de faisabilité de l'utilisation d'un système d'ISP en intraopératoire, proposée pour la première fois en neurochirurgie.

**Mots clés :** Gliomes, exérèse tumorale, médecine nucléaire, imagerie médicale intraopératoire, chirurgie guidée par l'image, navigation, reconstruction

---