



HAL
open science

Caractérisation quantitative de la variation métabolique cérébrale : application à la comparaison de PET-SCANS.

Basile Roche

► **To cite this version:**

Basile Roche. Caractérisation quantitative de la variation métabolique cérébrale : application à la comparaison de PET-SCANS.. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2016. Français. NNT : 2016CLF1MM25 . tel-01545578

HAL Id: tel-01545578

<https://theses.hal.science/tel-01545578>

Submitted on 22 Jun 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.

ÉCOLE DOCTORALE
DES SCIENCES POUR L'INGÉNIEUR
N° D'ORDRE : 27

THÈSE

Présentée à l'Université d'Auvergne

pour l'obtention du grade de DOCTEUR
(Décret du 5 Juillet 1984)

Spécialité : INFORMATIQUE

Soutenue le 07/11/2016

BASILE ROCHE

**Caractérisation quantitative de la variation
métabolique cérébrale :
Application à la comparaison de TEP-scans.**

Rapporteurs : M. Denys Fontaine, Pr. Neurochirurgie, Nice, France
M. Pierre Jannin, D.R. INSERM, Rennes, France
Membres : Mme. Chantal Delon-Martin, C.R. INSERM, Grenoble
Mme. Simone Hemm-Ode, Pr. Neural Engineering, Muttentz, Suisse
M. Stéphane Thobois, Dr. Neurologie, Lyon, France
Co-directeurs : M. Fabien Feschet, Pr. Informatique, Clermont-Ferrand, France
M. Jean-Jacques Lemaire, Pr. Neurochirurgie, Clermont-Ferrand, France

À Tim, mon frère

Remerciements

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur Denys Fontaine
Neurochirurgien,
Professeur d'Université,
Université Nice Sophia Antipolis

Monsieur Pierre Jannin
Directeur de recherche INSERM
Université de Rennes - Rennes I

Madame Chantal Delon-Martin
Chargé de recherche INSERM,
Université Claude Bernard - Lyon I

Madame Simone Hemm-Ode
Neural Engineer,
School of Life Sciences,
Institute for Medical and Analytical Technologies - MuttENZ, Suisse

Monsieur Stéphane Thobois
Neurologue,
Professeur d'Université,
Université Claude Bernard - Lyon I

Monsieur Fabien Feschet
Informaticien,
Professeur d'Université,
Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I

Monsieur Jean-Jacques Lemaire
Neurochirurgien,
Professeur d'Université,
Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I

Je suis honoré de votre présence et extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de juger et encadrer mon travail. Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements.

Je remercie le professeur Jean-Jacques LEMAIRE, codirecteur de la partie médicale de la thèse, qui m'a apporté les éléments indispensables à la contextualisation et la mise en place clinique du travail, ainsi qu'une méthodologie m'ayant permis de surmonter nombre de "problèmes".

Je remercie le professeur Fabien FESCHET, codirecteur de la partie informatique de la thèse, dont la patience, les conseils avisés et l'efficacité, m'ont permis de n'être jamais bloqué bien longtemps.

Je tiens aussi à remercier mes collègues du laboratoire IGCNC, Jérôme COSTE, Quentin DANIEL, Anna SONTHEIMER et Adrien WOHRER, dont la bonne humeur a rendu ces années plus légères.

Enfin, je tiens à remercier ma famille pour leur support inconditionnel et constant au cours du travail de thèse.

Sommaire

Introduction	1
1 Contexte et objectifs de la thèse	3
1.1 Contexte Clinique	3
1.2 Approches usuelles de comparaison d'imageries TEP-scan	9
1.3 Formalisation du travail et objectifs de la thèse	11
2 Carte de la variation métabolique cérébrale	14
2.1 Description et méthodologie	14
2.2 Prétraitement	16
2.3 Comparaison au niveau voxel : Le Log-Ratio	28
2.4 Carte de la variation métabolique cérébrale et présentation des résultats	30
2.5 Évaluation	32
2.6 Extensions	34
3 Atlas issu du groupe contrôle	49
3.1 Introduction	49
3.2 Description et méthodologie	49
3.3 Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDMM)	51
3.4 Individu versus Atlas issu du groupe contrôle	62
Conclusion et perspectives	73
Annexes	77
Bibliographie	88
Index	94
Liste des figures	94
Table des matières	97

Introduction

Historiquement les connaissances médicales anatomiques et fonctionnelles ont été acquises principalement grâce aux autopsies, à l'histologie ou encore dérivées de l'expérimentation animale. Les limitations associées à ces méthodes sont : l'impossibilité d'observer le corps humain en vie et son fonctionnement, ainsi que l'impossibilité d'obtenir des informations spécifiques à chaque patient.

L'une des évolutions majeures de la médecine, initiée au début du XXème, est l'apparition des technologies d'imagerie médicale. Basées sur différentes branches de la physique telles que l'optique, la propagation des ondes, la résonance magnétique nucléaire ou encore la radioactivité, de nouvelles technologies d'imagerie sont apparues. La médecine moderne s'est rapidement appuyée sur ces nouvelles technologies, formidables outils de diagnostic et de connaissance, permettant une visualisation simplifiée de la structure et/ou du fonctionnement de l'organisme. Cette évolution rapide vers une médecine de plus en plus basée sur l'image, a été favorisée par le respect des nouvelles méthodes d'imagerie médicale de deux des grandes notions de la médecine moderne : la notion de médecine non-invasive et de médecine personnalisée.

En 1984, John Wickam consacre le terme de procédure non-invasive. L'objectif est de permettre à une procédure d'être menée en minimisant, voire en supprimant, tout acte chirurgical. Une telle procédure minimise grandement le traumatisme physique subi par le patient, ainsi que les possibles complications et effets secondaires, et permet une récupération plus rapide, tout en générant moins de peur et de douleur.

L'objectif de la médecine personnalisée est quant à lui très concret : tenir compte des spécificités de chaque patient ou groupe de patients, afin d'offrir le traitement le plus approprié. Cela s'explique par la constatation que de nombreux traitements ont une efficacité variant fortement d'un patient ou groupe de patients à l'autre, en fonction de critères tels que le sexe, l'âge, le poids... Il a par exemple été montré dans plusieurs études récentes, que le sexe d'un patient influait sur les effets de divers médicaments. De manière générale, les médicaments actuels semblent plus adaptés aux hommes qu'aux femmes [1, 55, 70].

Le rapide développement des technologies de l'imagerie médicale a été possible grâce à l'essor de l'informatique, mais aussi l'évolution des connaissances en physique, en électronique, et en mathématiques. Le champ pluridisciplinaire, formé par l'ensemble de ces domaines, a permis le développement de nouvelles machines d'imagerie, ainsi que de nouveaux processus d'acquisition, de modélisation et de traitement du signal. L'imagerie médicale, interface de toutes ces sciences, est un domaine extrêmement porteur, dont tous les acteurs sont très actifs comme en témoigne l'importante quantité de publications sur le sujet, la création de journaux spécifiques, etc. C'est la nécessité de la communication entre les disciplines

qui justifie le rapprochement mathématiques-informatique et médecine autour du sujet de cette thèse.

Le travail réalisé s'inscrit directement dans les notions évoquées précédemment de médecine non-invasive et personnalisée. Cette thèse s'intéresse à l'étude de la variation du métabolisme cérébral suite à une procédure de Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) de patients fortement cérébrolésés, patients dans l'incapacité de communiquer. Dans ce contexte difficile, l'imagerie médicale fonctionnelle est utilisée, afin de mesurer l'effet de la SCP sur l'activité métabolique du cerveau des patients.

Il existe plusieurs méthodes d'imagerie qui permettent de localiser et mesurer l'activité fonctionnelle du cerveau. Les deux plus classiques sont d'une part l'IRMf (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle) et d'autre part l'imagerie TEP-scan. L'IRMf peut être utilisée efficacement pour étudier certaines fonctions cérébrales dans le cadre de patients présentant des troubles de la conscience suite à d'importantes lésions cérébrales, comme le montre le travail réalisé en collaboration avec Sontheimer A. et al. [56]. Cependant, l'IRMf est basée sur les propriétés magnétiques de la matière, et n'est pas compatible avec la présence d'éléments métalliques tels que les électrodes de stimulation utilisées dans les procédures de SCP. De plus l'IRMf est "sélective", dans le sens où elle nécessite la mise en place d'un protocole spécifique, à l'exception de l'analyse de l'état de repos, afin de révéler des zones d'activation fonctionnelles. La robustesse à la présence d'électrodes ainsi que la possibilité d'obtenir une information de l'activité cérébrale globale sans conditions sont les raisons qui ont amené à privilégier l'imagerie TEP-scan pour ce travail de thèse.

L'objectif est double. D'une part, proposer une quantification des effets de la SCP par un procédé basé principalement sur l'imagerie médicale TEP-scan non-invasive. Et d'autre part, conserver dans le processus de quantification mis en place, les spécificités individuelles liées aux lésions cérébrales des patients de l'étude afin d'offrir un résultat personnalisé.

Le manuscrit de cette thèse s'articulera autour de trois grandes parties. La première permettra d'exposer le contexte et les objectifs du travail réalisé. Les patients ainsi que les données d'imageries médicales seront présentés avec leur spécificité. Les approches classiquement utilisées pour permettre la comparaison d'imageries TEP-scan intra et inter-patients seront présentées, ainsi que la raison de leur inapplicabilité dans le cas présent. Enfin le travail et les objectifs de thèse seront formalisés.

La seconde partie s'attachera à exposer exhaustivement la méthodologie de comparaison de TEP-scans intra-patient proposée en réponse au contexte et besoins évoqués dans la partie précédente, depuis ses prérequis jusqu'à l'évaluation des résultats.

La troisième partie quant à elle présentera la méthode de création d'un Atlas TEP-scan servant de vérité terrain dans le cadre de la comparaison inter-patients puis la méthode de comparaison inter-patients à proprement parler.

Chapitre 1

Contexte et objectifs de la thèse

SOMMAIRE

1.1	CONTEXTE CLINIQUE	3
1.1.1	Introduction	3
1.1.2	Étude DBS Post-Coma	4
1.1.3	Patients	5
1.1.4	Méthodes	5
1.1.5	Imageries	6
1.1.6	Imagerie Fonctionnelle	6
1.1.7	Principe de la SCP	8
1.2	APPROCHES USUELLES DE COMPARAISON D'IMAGERIES TEP-SCAN	9
1.3	FORMALISATION DU TRAVAIL ET OBJECTIFS DE LA THÈSE	11

1.1 Contexte Clinique

1.1.1 Introduction

Le travail réalisé au cours de cette thèse se situe dans le contexte clinique général de la mesure de l'activité cérébrale par imagerie, chez des patients souffrant de troubles neurologiques sévères, notamment comportementaux. Le rationnel clinique est issu d'une situation très spécifique. Il s'agit d'une étude observationnelle où est effectuée une stimulation cérébrale profonde (SCP) chez des malades cérébrolésés sévères. Dans ces conditions, l'activité cérébrale observée peut être modifiée par le traitement. Comme la présence de matériel de stimulation électrique chez le patient contraint les outils d'analyse, seul le métabolisme a pu être étudié par le biais de l'imagerie TEP-scan, avant et après stimulation. Il s'agit donc de mesurer quantitativement de potentielles variations métaboliques induites par la SCP, afin de mieux interpréter d'éventuelles modifications comportementales observables chez le patient. La complexité de l'analyse est due au peu de données biologiques disponibles dans ce contexte [32] et la présence de très importantes déformations du tissu cérébral qui ne permettent pas d'utiliser les outils de recalage ou de ciblage chirurgical courants. Néanmoins, la possibilité de réaliser ces analyses dans des conditions aussi spécifiques, laisse penser qu'il sera possible de déployer

la méthode dans le cadre de situations moins complexes. Par exemple, au sein de population de patients présentant des lésions structurales tissulaires moindres.

1.1.2 Étude DBS Post-Coma

L' "Étude des comportements conscients sous stimulation cérébrale profonde à basse fréquence lors de trouble de la conscience chronique et sévère post-coma" [Clinical Trial NCT01718249] (titre abrégé : étude DBS Post-coma) s'adresse à des patients présentant un état de conscience altéré, à la suite d'importantes lésions cérébrales.

L'étude s'intéresse spécifiquement au Trouble Chronique et Sévère de la Conscience (TCSC). Le TCSC fait suite à un coma, conséquence le plus souvent d'un traumatisme crânien, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un arrêt cardio-respiratoire.

Le TCSC englobe deux des situations cliniques les plus sévères de récupération de la conscience observables en sortie de coma : l'État Végétatif Chronique (EVC) et l'État de Conscience Minimale (ECM).

L'état végétatif est caractérisé par la récupération pour le patient d'un rythme circadien (alternance veille-sommeil) et par l'absence de comportement volontaire spontané ou stimulé. L'état végétatif est considéré comme chronique s'il persiste au delà de six mois après l'éveil de coma.

L'ECM est défini par la récupération d'un rythme circadien et par la présence de signes d'un comportement conscient fluctuants comme la poursuite visuelle ou la réponse à une commande simple.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement au TCSC. Cependant un certain nombre d'études [7, 12, 27, 32, 50, 52, 68] laissent à penser que les patients atteints de TCSC pourraient bénéficier des effets de la stimulation électrique chronique de structures cérébrales profondes afin de favoriser l'apparition de comportements conscients.

Afin d'observer l'effet de la SCP sur l'apparition de comportements conscients, un important panel de bilans est réalisé : des bilans d'imageries (Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et TEP-scan), d'électrophysiologie (potentiels évoqués et polysomnographie), ainsi qu'un bilan ophtalmique et sanguin. À cela s'ajoute une évaluation des patients de l'étude sur une échelle de récupération du coma deux fois par semaine. L'échelle "Coma Recovery Scale - Revised" (CRS-R), utilisée comme critère d'évaluation principal de l'étude, permet d'estimer l'effet de la SCP [51].

La CRS-R est une échelle quantitative ordinale de l'évaluation de l'éveil, de la communication, des fonctions auditives, visuelles, motrices et oro-motrices de la communication. Elle se compose de 23 items ou sous-échelles à 6 niveaux. Le cumul des scores de chaque item constitue une évaluation clinique de l'état de conscience. L'évaluation des scores d'un patient est effectuée suite à l'observation de ce dernier par le clinicien. Cette échelle a cependant des limites. Lors de l'évaluation d'un item nécessitant une consigne, comme bouger la main, si le patient s'avère être paralysé ou sourd, une absence de réponse n'est pas un élément de preuve d'un trouble de la conscience. C'est pourquoi il est souhaitable, en complément de l'évolution du patient sur l'échelle CRS-R, de disposer de données de neuro-imageries fonctionnelles permettant une quantification au niveau voxel de l'impact fonctionnel de la SCP. Cette quantification, outre le fait de permettre une

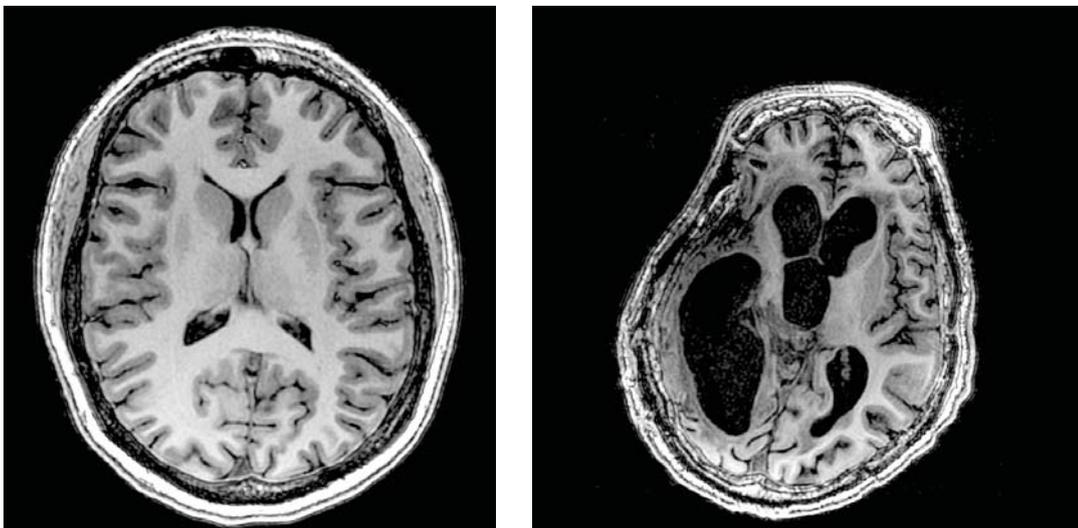
observation différente des effets fonctionnels de la SCP, doit permettre une compréhension plus fine des mécanismes sous-jacents à l'apparition de comportement conscient.

1.1.3 Patients

Dans le cadre de l'étude SCP post-coma, les imageries de trois patients anonymisés ont été utilisées.

- Patient 1 : Homme, 32 ans, Traumatisme Crânien, État Végétatif Chronique (EVC) ;
- Patient 2 : Femme, 62 ans, Hémorragie spontanée, État de Conscience Minimale (ECM) ;
- Patient 3 : Homme, 24 ans, Traumatisme crânien, État de conscience Minimale (ECM) ;

Tous les patient souffrent d'importantes lésions cérébrales



(a) Cerveau normal ; IRM pondérée T1.

(b) Cerveau lésé du patient C004 de l'étude DBS Post-coma ; IRM pondérée T1.

FIGURE 1.1 – *Différence entre le cerveau d'un sujet contrôle et un patient de l'étude DBS Post-coma.*

1.1.4 Méthodes

Les différentes imageries, IRMs et TEP-scans ont été acquises hors de la phase chronique, à distance du primo-incident, garantissant ainsi qu'il n'y ait plus d'évolution des lésions cérébrales. Une analyse experte garantit aussi qu'aucune lésion secondaire ne soit apparue entre les deux phases d'acquisition de TEP-scan, en condition pré-opératoire et post-opératoire (condition de stimulation SCP ON).

1.1.5 Imageries

Pour chacun des patients, les images disponibles et utilisées au cours de cette thèse sont les suivantes :

- Une imagerie IRM structurelle :
IRM pondérée en T1 (machine GE Discovery MR750, 3 teslas ; Résolution : $0.47 \times 0.47 \times 0.7\text{mm}^3$)
- Deux imageries TEP-scan, en condition de pré et post stimulation SCP :
TEP-scan ^{18}F -FDG (GE Discovery PET-scan ; Résolution : $2.34 \times 2.34 \times 3.27\text{mm}^3$)
- Deux imageries CT-scan correspondant aux deux différents TEP-scans :
CT-scan (GE Discovery PET-scan ; Résolution : $0.977 \times 0.977 \times 3.27\text{mm}^3$)

1.1.6 Imagerie Fonctionnelle

Depuis les années 70, et entre autres grâce aux travaux de Sokolov [54], le couplage entre le métabolisme cérébral et activité fonctionnelle neuronale est établi. Il est désormais connu que dans le cerveau plus l'activité métabolique est élevée plus la capture du glucose (uptake) issue du compartiment sanguin par le tissu nerveux est élevée, et inversement. Ce phénomène correspond à la corrélation entre la demande énergétique et l'activité synaptique. En parallèle peuvent être notées une augmentation locale du débit sanguin et de la consommation d'oxygène, ainsi qu'une diminution de la fraction d'oxygène extraite [24].

Classiquement, l'observation du métabolisme cérébral est effectuée selon deux différentes modalités [28], l'IRM fonctionnelle ou le TEP-scan. L'IRM fonctionnelle est incompatible avec l'étude SCP Post-Coma pour plusieurs raisons. Premièrement L'IRM fonctionnelle, en situation de repos, ne peut pas détecter l'activation absolue des régions du cerveau. En effet, l'IRM peut uniquement détecter des différences de signal entre plusieurs états d'activation cérébrale. Ainsi lors de l'acquisition des images, le patient doit accomplir des tâches ou être stimulé afin de susciter des processus cognitifs ou des émotions. Le manque de connaissances actuel sur la réaction des patients en état d'éveil de coma aux différents stimulus envisageables (d'où l'étude SCP Post-Coma) ainsi que leur difficulté, voire impossibilité, à effectuer des tâches sur commande rend cette modalité inappropriée. Même dans le cas particulier du resting-state, l'information acquise ne correspond pas directement à l'activité cérébrale, et nécessite l'hypothèse forte que le patient lors de l'acquisition ne fasse rien et ne pense à rien. Il est impossible de garantir ces conditions pour les patients de l'étude SCP post-coma. De plus la modalité IRM fonctionnelle est incompatible avec la présence d'éléments métalliques (électrodes) dans le tissu observé.

Contrairement à cela, le TEP-scan supporte parfaitement la présence d'électrodes et ne nécessite aucune action spécifique de la part du patient. Cette méthodologie a donc été choisie afin d'effectuer le suivi clinique des patients dans le cadre de l'étude SCP Post-Coma, avant et après SCP.

La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP), aussi nommée PET-scan en anglais pour “Positron Emission Tomography” est une modalité de neuro-imagerie fonctionnelle tridimensionnelle.

Cette technique d’imagerie permet d’observer l’activité métabolique d’un organe en détectant les produits de la désintégration d’un marqueur radio-actif (azote 13, carbone 11, fluor 18, oxygène 15, ...), injecté préalablement au patient.

Afin d’être corrélé à l’activité métabolique d’un organe, un marqueur est lié à un traceur. Un traceur est un élément chimique, le plus souvent le glucose, ayant des cibles biologiques dans l’organe cible. La dégradation nucléaire du marqueur émet des positons (anti-particule de l’électron). Lors de leur annihilation, les positons produisent deux photons gamma très énergétiques (511 keV) antiparallèles (se déplaçant dans des directions opposées), capables de traverser les tissus. La détection simultanée de ces deux photons, dite en coïncidence, par des détecteurs à collimateur diamétralement opposés, permet la localisation de la ligne sur laquelle s’est produite leur émission. Cependant, plus de 40% de coïncidences détectées lors d’une acquisition standard ne correspondent pas à de vraies coïncidences [53].

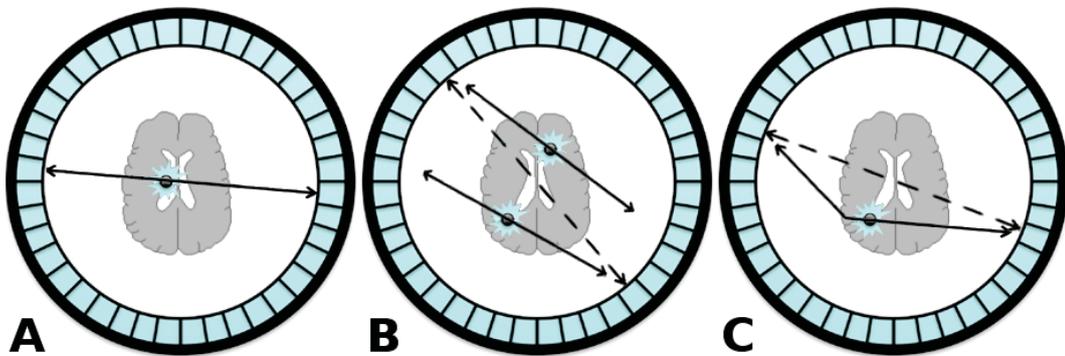


FIGURE 1.2 – Coïncidences : A, vraie coïncidence ; B, coïncidence fortuite ; C, coïncidence diffusée.

Les “fausses” coïncidences sont filtrées au mieux en détectant : soit une perte d’énergie d’un photon après une collision, soit un intervalle de temps trop important entre les activations simultanées des détecteurs opposés. Ces mêmes méthodes sont ensuite utilisées avec des intervalles de valeur plus faibles, dans le cas des vraies coïncidences, pour déterminer le point d’émission sur la ligne de détection.

Le nombre de photons détectés pour un même point de l’espace est par conséquent une mesure quantitative absolue, mesure indirecte de la concentration locale du traceur. La mesure par point de l’espace du nombre de photons est l’information représentée dans une image TEP-scan.

En neurosciences, l’une des combinaisons marqueur-traceur la plus utilisée est le ^{18}F -FluoroDésoxyGlucose (^{18}F -FDG ou encore FDG). Le glucose étant consommé pour subvenir aux besoins énergétiques neuronaux, plus l’activité neuronale locale est importante, plus la fixation du FDG est importante et donc plus le signal mesuré est important.

L’imagerie TEP-scan est fréquemment utilisée dans les neurosciences, et devient une référence en clinique dans le cas des TCSC [58]. Elle présente en effet plusieurs avantages. Le premier est que l’imagerie TEP-scan permet à travers le choix du traceur d’observer une grande variété de phénomènes : la consommation de glucose, la réponse hémodynamique, la présence de tumeur et même les mécanismes de certains neurorécepteurs très spécifiques. Le second est que, de par son

fonctionnement même, cette méthode est compatible avec la présence d'éléments métalliques comme les électrodes. La seule modalité de neuro-imagerie fonctionnelle disponible en clinique, compatible avec la SCP et plus spécifiquement avec la présence d'électrodes, et qui permet l'observation des variations locales de consommation de glucose est l'imagerie TEP-scan.

Cependant cette méthode n'est pas exempte de défauts. Les mesures de concentration locale du traceur bien qu'étant quantitatives et absolues sont indirectes et ne dépendent pas exclusivement de la cinétique de fixation dans l'organe. En effet la dose injectée, la concentration, la glycémie (dans le cas d'un traceur de type glucose), la masse du patient et d'autres paramètres influencent le résultat.

Même si certains de ces paramètres comme la masse du patient sont classiquement normalisés après acquisitions, grâce à la méthode du SUV (Standard Uptake Value) [63], deux imageries TEP-scan ne sont pas comparables directement, y compris pour un même patient.

Chacun des patients de l'étude DBS Post-coma dispose d'une imagerie TEP-scan avant et après SCP. Il est nécessaire dans un premier temps de trouver un moyen de rendre ces imageries comparables. Dans un second temps, il faut créer un outil de quantification des variations du métabolisme cérébral liés à la SCP, basée sur une méthode efficace de comparaison de cerveaux fortement lésés.

1.1.7 Principe de la SCP

La stimulation cérébrale profonde (SCP) ou "Deep Brain stimulation" (DBS) est une procédure neuro-chirurgicale qui consiste à implanter une ou plusieurs électrodes permettant de moduler, à l'aide d'impulsions électriques, l'activité cérébrale d'un patient.

Si les mécanismes de la SCP ne sont pas encore parfaitement compris, l'intensité et la fréquence [32] sont connues pour faire varier les résultats de la stimulation en inhibant ou en stimulant la structure cible. En pratique ces deux paramètres sont déterminés empiriquement afin d'obtenir le meilleur gain clinique : amélioration des symptômes versus effets secondaires. En per-opératoire l'intensité est modulée afin de localiser la zone de stimulation de la structure cible qui offre la plus grande plage de gain clinique possible. Cette plage correspond à la position de l'électrode qui présente à la fois le plus bas seuil d'intensité permettant l'amélioration des symptômes et maximise l'écart entre ce dernier et le seuil d'intensité entraînant des effets secondaires. La performance de différents types de stimulation -activation/inhibition, intensité et fréquence- est ensuite testée et évaluée directement en fonction du ressenti et des réactions du patient. Le choix définitif est effectué afin de garantir le meilleur "bénéfice clinique" tout en minimisant les effets secondaires. Or dans le cadre de l'étude DBS post-coma, la communication avec les patients est difficile voire impossible et l'implantation des électrodes est réalisée sous anesthésie générale. Par conséquent, la performance est testée dans la période dite de titration en présence d'un neurochirurgien et d'un médecin en médecine physique et de réadaptation (MPR). Le "bénéfice clinique" est alors estimé par l'évolution du score d'éveil, mesuré sur l'échelle CRS-R [Section 1.1.2], du patient avant et après stimulation.

L'implantation des électrodes doit être effectuée dans une structure cible spécifique dépendante à la fois du patient et de la pathologie traitée. Afin d'obtenir un positionnement optimal des électrodes, l'implantation peut être réalisée par

visée directe, comme à Clermont-Ferrand [69] : la trajectoire de l'électrode est planifiée grâce au repérage de la structure cible en imagerie IRM. Une fois implantées, les électrodes sont reliées à un neurostimulateur généralement placé au niveau sous-claviculaire. La SCP présente deux états différents possibles, ON et OFF. Ces deux états correspondent respectivement aux électrodes délivrant ou non du courant. Au cours de son développement, la SCP a montré des bénéfices dans de nombreuses pathologies : la maladie de Parkinson, les tremblements essentiels, la dystonie, les douleurs chroniques, la dépression, ou encore les troubles obsessionnels compulsifs [8, 38, 39, 43]. Bien qu'utilisée principalement dans ces pathologies, une efficacité a été montrée dans le cadre des états de conscience altérée [7, 12, 32, 27, 50, 52, 68].

1.2 Approches usuelles de comparaison d'imageries TEP-scan

La médecine clinique s'appuie sur de plus en plus d'imageries par patient, et de types d'imageries différents. Il est nécessaire de disposer d'une méthode de recalage de routine afin de les exploiter au mieux. Une des premières méthodes utilisée fut la stéréotaxie. La stéréotaxie est une méthode utilisée en neurochirurgie qui nécessite de fixer rigidement un système de contention, appelé cadre de stéréotaxie, au crâne du patient. En utilisant le cadre comme repère, il est alors assez simple de recalibrer différentes acquisitions médicales. Peu à peu sont apparues de nouvelles méthodes non-invasives, bien que non-médicales, permettant la comparaison d'imageries inter ou intra-patient. Ces méthodes désormais classiques font majoritairement appel à des méthodes de type statistiques. Le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping), qui fait figure de référence actuelle en terme de comparaison d'imageries médicales, a été testé [19, 20]. Cependant, les méthodes disponibles se sont révélées inapplicables aux imageries des patients de l'étude DBS Post-coma, à cause des importantes lésions cérébrales. L'un des moyens permettant la comparaison d'images est le passage par un atlas moyen. Les atlas moyens sont le résultat d'un grand nombre d'imageries pré-existantes d'un même organe, traitées, recalées et moyennées. Ils sont la plupart du temps issus d'imageries de sujets sains. Les méthodes de construction d'atlas moyens nécessitent la possibilité de recalibrer de manière fiable entre elles différentes imageries d'un organe.

L'un des atlas numérique moyen de cerveau le plus couramment utilisé est l'atlas MNI (Montreal Neurological Institute) [14]. Cet atlas a été créé afin de définir un cerveau moyen, représentant au mieux la population saine, et pouvant servir de référence. La construction d'un atlas n'est pas un processus simple. Ainsi, la première version de l'atlas MNI se base sur 546 imageries IRM de sujets sains et deux étapes de construction. La première étape consiste à placer des points de repère permettant d'identifier la ligne CA-CP (Commissure Antérieure - Commissure Postérieure), le plan passant par CA-CP séparant les deux hémisphères cérébraux ainsi que les bords du cerveau, sur 241 des 546 imageries IRM. Ces trois différents amers sont placés dans chacune des 241 imageries utilisées, en se rapportant au référentiel de Talairach. Le référentiel de Talairach est un système de coordonnées, basé sur un ensemble de repères anatomiques facilement identifiables. Une fois ces amers identifiés dans une imagerie, il est possible de

faire correspondre n'importe quel point d'un cerveau quelconque à un point de l'atlas de Talairach. L'atlas de Talairach est un atlas anatomique complet basé sur l'étude d'un cerveau individuel. Ainsi, chacune des 241 imageries plongée dans le référentiel de Talairach [Figure 1.3.a], est normalisée en intensité puis redimensionnée rigidement, afin que les amers choisis correspondent à une position équivalente dans l'atlas de Talairach. La seconde étape consiste à recalcr les 305 imageries IRM restantes, à l'aide d'un algorithme linéaire à 9 paramètres, vers la moyenne des 241 imageries précédemment recalées vers l'atlas de Talairach. Enfin l'atlas est déterminé comme la moyenne des 305 imageries ainsi transformées.

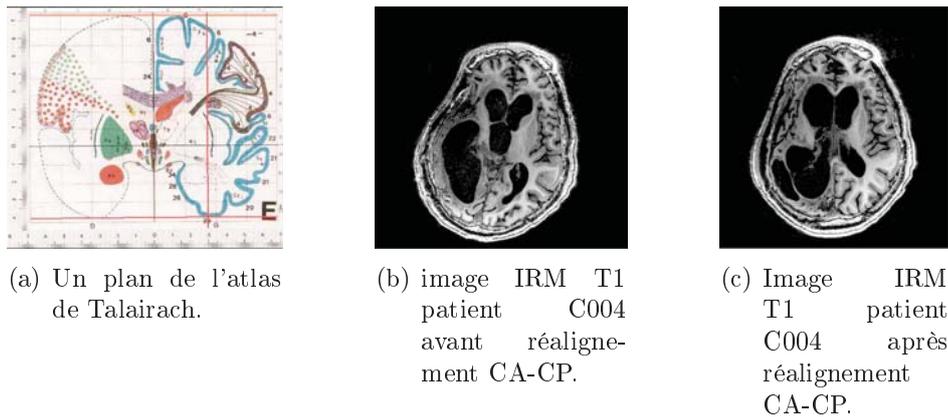


FIGURE 1.3 – *Différences structurelles entre un sujet contrôle et un patient de l'étude SCP Post-Coma.*

L'avantage de posséder un atlas moyen d'un organe est qu'il est théoriquement représentatif de tous les individus. Il est donc possible d'utiliser les méthodes classiques de recalage afin de faire correspondre l'image d'un cerveau quelconque d'un individu quelconque à l'atlas.

L'inconvénient en pratique de cet atlas moyen est qu'il n'est représentatif que des individus proches de la moyenne des sujets utilisés lors de sa construction. Dans le cas de l'atlas moyen MNI, des sujets sains. Il n'est donc pas représentatif de tout individu s'éloignant suffisamment de la "normalité" des sujets sains sélectionnés pour la construction. Tout recalage d'un individu trop éloigné de cet atlas moyen est alors difficile voire impossible.

Dans le cas de l'étude DBS post-coma, le nombre d'imageries limitées disponibles par patient, le nombre de patients limités, ainsi que les importantes lésions cérébrales observées [Figure 1.4.b] empêchent l'utilisation des méthodes classiques et des atlas.

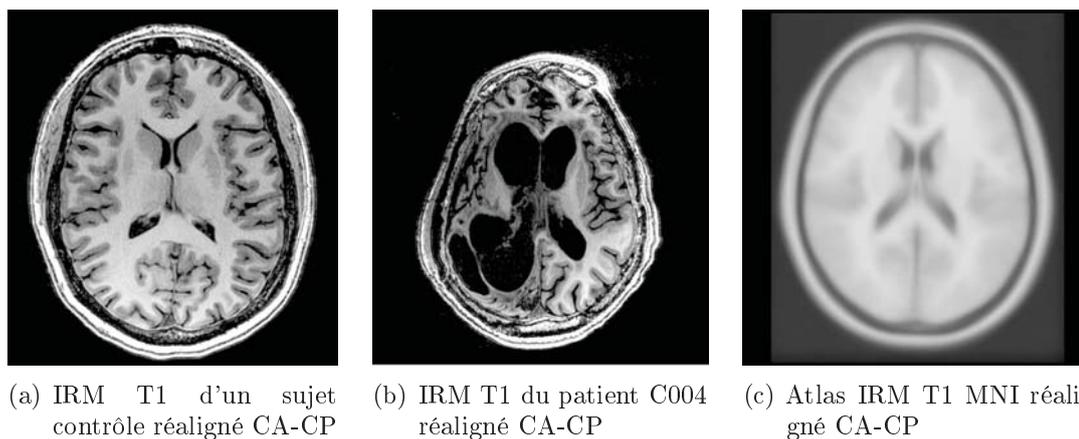


FIGURE 1.4 – *Exemple d'imageries réalignées CA-CP.*

En effet, le recalage rigide ou élastique est une problématique complexe qui fait encore l'objet de nombreuses recherches [49]. De nombreux cas de figures de recalages sont encore mal ou non-résolus. C'est le cas du recalage entre des images où l'une d'entre elles est très déformée et/ou avec certaines structures complètement absentes [57]. Une possibilité pour contourner cet écueil est de segmenter automatiquement chaque structure cérébrale dans les images afin d'obtenir des correspondances régionales précises pour la comparaison. Cependant la segmentation automatique est une problématique tout aussi, si ce n'est plus, complexe que le recalage [37].

Il apparaît donc nécessaire de proposer une nouvelle méthode de comparaison, adaptée au nombre d'acquisitions disponibles par patient, au nombre de patients, ainsi qu'aux déformations structurelles observées.

1.3 Formalisation du travail et objectifs de la thèse

Dans le cadre de l'activité clinique de référence, la SCP (Stimulation Cérébrale Profonde) est utilisée pour activer ou inhiber certaines structures profondes du cerveau chez le patient, afin de moduler son activité métabolique cérébrale. Pour cela les électrodes de stimulation sont implantées sous anesthésie locale en visée IRM stéréotaxique directe, optimisant ainsi le ciblage en fonction des caractéristiques anatomiques individuelles. Le couple de valeur intensité/fréquence est ensuite choisi afin de garantir le meilleur "bénéfice clinique". Cependant, dans le cadre de l'étude DBS Post-coma, l'amélioration des patients est mesurée de manière exclusivement observationnelle. Il se pose donc la question d'évaluer de manière quantitative les variations métaboliques cérébrales induites par la SCP, chez des patients en état de conscience minimale incapables de formuler leur ressenti. Les seules mesures quantitatives du métabolisme, disponibles dans le cadre de l'étude, sont les imageries cliniques.

L'objectif de cette thèse est de proposer une méthodologie clinique complète de la comparaison de TEP-scans pré et post SCP, permettant d'observer l'effet de cette dernière sur la variation d'activité métabolique cérébrale d'un patient de manière quantitative.

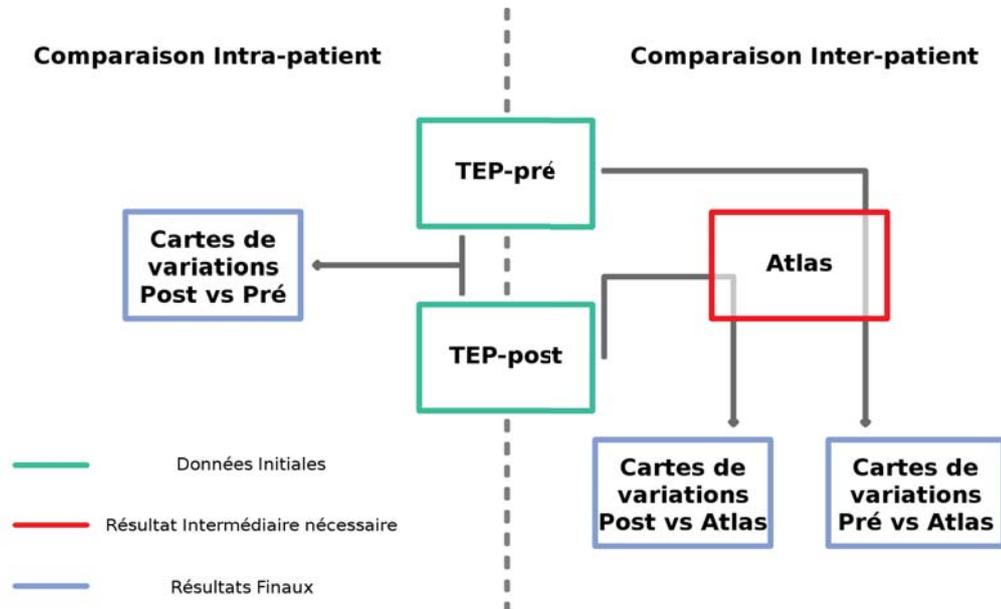


FIGURE 1.5 – Schéma des processus de comparaison intra et inter-patients proposés.

En partant de deux TEP-scans acquis avant et après Stimulation Cérébrale Profonde d'un patient, une carte de variation d'activité métabolique sera produite, mettant en avant les zones de variation selon leur "sens" -augmentation ou diminution d'activité-, ainsi que leur intensité. Il est important de noter que la variation d'activité métabolique cérébrale n'a pas d'amplitude maximale connue.

Il est nécessaire de tenir compte d'un certain nombre de contraintes lors de la production des cartes de la variation métabolique. En premier lieu il faudra se conformer aux modalités et au nombre d'imageries disponibles, issues de la clinique. La méthode devra être robuste aux amples déformations et lésions cérébrales observés chez les patients. Enfin la méthode devra être aussi automatisée que possible afin de faciliter son utilisation ainsi que son insertion éventuelle dans une routine clinique.

L'approche choisie pour s'accommoder des modalités d'imageries disponibles (TEP-scan) ainsi que de leur nombre (deux), est une approche au niveau voxel. Cette approche comme son nom l'indique, propose de produire des résultats en comparant entre eux un voxel de chacune des imageries disponibles. Afin que la comparaison entre les voxels ait du sens, chacun d'entre eux doit contenir une information similaire. Ce qui signifie qu'ils doivent représenter une même structure cérébrale sous-jacente. Pour cela les imageries sont initialement recalées entre elles. De plus, afin de garantir la faisabilité de la comparaison, chaque voxel de chaque imagerie doit pouvoir être apparié à un voxel dans chacune des autres imageries. Toutes les imageries sont donc ré-échantillonnées et redimensionnées vers un espace commun. Puis la comparaison voxel à voxel est effectuée à l'aide d'une fonction mathématique adaptée. L'approche au niveau voxel, contrairement aux approches par territoire et/ou statistiques, ne nécessite ni la segmentation préalable des imageries en territoires, ni leur recalage vers un atlas moyen. Au vu des importantes destructions du tissu cérébral des patients de l'étude, il est quasiment impossible de définir des territoires pertinents, correspondant à leurs équivalents

chez un sujet contrôle. Pour la même raison, recalcr les imageries des patients vers un atlas moyen n'est pas une tâche triviale.

L'approche voxel nécessite la possibilité de recalcr les imageries à comparer entre elles. Comme énoncé précédemment, les patients de l'étude SCP post-coma sont trop différents les uns des autres pour être comparés entre eux ou à un atlas moyen. En l'absence de vérité-terrain ou de méthode robuste de recalage inter-patients, il reste cependant possible d'effectuer un recalage intra-patient, le cerveau pouvant être généralement considéré comme un organe rigide. Une approche voxel permet donc d'effectuer une comparaison intra-patient entre seulement deux imageries préalablement recalées, tel les TEP-scans pré et post SCP. L'inconvénient d'une telle approche est que le résultat fourni est à l'échelle du voxel. La question se pose alors de l'interprétation experte d'un tel niveau de détail. Cela est-il possible pour l'expert ? Comment lire et interpréter un résultat aussi fin ? Contrairement aux approches territoire et/ou statistique une telle approche devra donc susciter de la part de l'expert une lecture différente de celle qui est classiquement faite a priori.

En conclusion, afin de s'adapter à l'ensemble des contraintes évoquées, la méthode proposée est de type voxel à voxel, individuelle, où chaque patient est son propre témoin.

Chapitre 2

Carte de la variation métabolique cérébrale

SOMMAIRE

2.1	DESCRIPTION ET MÉTHODOLOGIE	14
2.2	PRÉTRAITEMENT	16
2.2.1	Méthodes de recalage des imageries	16
2.2.2	Orientation CA-CP	21
2.2.3	Protocole de recalage appliqué	22
2.2.4	Masque expert	23
2.2.5	Normalisation des TEP-scans	25
2.3	COMPARAISON AU NIVEAU VOXEL : LE LOG-RATIO	28
2.4	CARTE DE LA VARIATION MÉTABOLIQUE CÉRÉBRALE ET PRÉSENTATION DES RÉSULTATS	30
2.4.1	Échelle de Couleur	30
2.4.2	Superposition au T1 et filtrage des valeurs faibles	31
2.4.3	Présentation des cartes	32
2.5	ÉVALUATION	32
2.6	EXTENSIONS	34
2.6.1	Étude de la stabilité des maximums	34
2.6.2	En l'absence de masque expert	41

2.1 Description et méthodologie

Pour rappel chaque patient de l'étude DBS Post-Coma dispose des imageries suivantes :

- Une imagerie IRM structurelle :
IRM pondérée en T1 (machine GE Discovery MR750, 3 tesla; Résolution : $0.47 \times 0.47 \times 0.7\text{mm}^3$)
- Deux imageries TEP-scan, en condition de pré et post stimulation SCP :
TEP-scan ^{18}F -FDG (GE Discovery PET-scan; Résolution : $2.34 \times 2.34 \times$

3.27mm³)

L'objectif de la carte de la variation métabolique cérébrale est de rendre visuellement compte des variations métaboliques induites par la SCP. Plus précisément une carte de la variation métabolique cérébrale doit être une représentation au niveau voxel des intensités issues de la comparaison des deux acquisitions TEP-scan pré et post SCP (condition ON) ainsi que de leur sens de variation, augmentation ou diminution. Ce travail a fait l'objet d'une publication, lors du "27th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function and 12th International Conference on Quantification of Brain Function with PET" [46].

Pour réaliser ces cartes, une approche dite voxel est utilisée afin de comparer les imageries TEP-scan préalablement traitées (recalées et redimensionnées) à l'échelle du voxel. L'approche voxel peut être au besoin dégradée en une approche régionale en fonction du niveau de détail recherché. Le plus haut niveau de détail a été choisi quitte à simplifier l'information plus tard. Cependant plusieurs éléments importants sont à prendre en compte. L'objectif est de produire une carte de la variation métabolique du cerveau, la première étape est donc d'exclure ce qui n'appartient pas au dit cerveau. En effet, il n'est pas possible d'ignorer les voxels extérieurs au cerveau puisque ceux-ci contiennent un signal non nul après une acquisition TEP-scan. En effet, même si l'air correspond théoriquement à un signal TEP-scan nul, ce n'est jamais le cas à cause du bruit d'acquisition. L'approche choisie au niveau voxel n'est pas en mesure de faire la différence entre les types de voxels et fournit un résultat en tous points de l'imagerie, y compris hors des zones d'intérêt. Même si un expert TEP-scan est parfaitement capable de faire la différence, cela s'avère problématique pour toute opération de normalisation. Il est donc nécessaire au préalable de déterminer dans les imageries les voxels n'appartenant pas au tissu d'intérêt afin de se restreindre à la zone utile, le cerveau. Il peut être tentant de réaliser un masque cérébral, mais cela soulève plusieurs questions quant à sa réalisation. Est-il possible de générer le masque automatiquement ? Est-il vraiment pertinent de réaliser un masque sensé apporter des informations structurelles à partir d'une imagerie fonctionnelle diffuse ? D'autres imageries sont-elles plus appropriées et/ou plus simples à exploiter ? Un autre élément dont il faut tenir compte est le fait que le TEP-scan est une méthode qui fournit des valeurs de signal quantitatives absolues. En effet, la mesure représente le nombre de coïncidences de photons dans les collimateurs. Or, comme évoqué précédemment [Section 1.1.6], cette mesure fournit des valeurs de signal qui sont directement influencées par différents paramètres biologiques tels que la glycémie et la masse du patient. Sans correction de l'influence de ces paramètres, la mesure obtenue est difficilement interprétable. La méthode du SUV (Standard Uptake Value) est une méthode de normalisation classiquement appliquée aux imageries TEP-scan pour corriger principalement les variations de dose injectée et la masse du patient. Cependant, même une fois la méthode du SUV appliquée, les valeurs de signal restent dépendantes d'un certain nombre de variables non-contrôlées, principalement le taux de glucose cérébral [10]. Elles ne sont donc toujours pas directement comparables dans deux imageries TEP-scan différentes. Pour palier cette difficulté, les imageries TEP-scan pré et post SCP sont normalisées une seconde fois. La méthode choisie, la normalisation CGM (Cerebral Global Mean), moins spécifique que la méthode du SUV permet d'éliminer les paramètres résiduels influençant la mesure. Ainsi normalisées, les deux imageries TEP-scan pré

et post SCP présentent désormais des valeurs de voxel relatives et comparables. En effet, une fois normalisées les différentes imageries peuvent être interprétées comme la représentation des variations d'activation cérébrale autour de la valeur de normalisation. Enfin dans un souci de lisibilité et d'interprétation, les cartes de la variation métabolique qui n'offrent que des informations fonctionnelles et sur lesquelles il peut être difficile de localiser structures et territoires cérébraux, sont présentées en superposition d'une imagerie IRM structurelle pondérée en T1, pour permettre à l'expert de situer l'activité métabolique dans un contexte structurel plus classique.

2.2 Prétraitement

2.2.1 Méthodes de recalage des imageries

Le recalage d'images et tout particulièrement d'imageries médicales est un vaste et complexe sujet qui, comme évoqué précédemment, a fait et fait encore l'objet de très nombreuses recherches. Le but principal du recalage est la mise en correspondance d'objets, représentés en images, à l'aide d'une relation géométrique. Si le sujet est si vaste c'est parce qu'il n'existe pas une tâche de recalage unique mais une grande variété de tâches visuelles de mise en correspondance ou d'alignement. Cela va de la 'simple' correction de mouvement d'un objet rigide, à des tâches extrêmement complexes, comme par exemple la mise en correspondance de deux images représentant des objets déformables différents mais de même type pouvant présenter des recouvrements (ex. : drapeaux flottant librement). Si dans le premier cas il s'agit seulement d'une mise en correspondance, où l'objectif est de calculer une transformation géométrique permettant à chaque point de la première image d'être apparié à son correspondant dans la seconde, le deuxième problème évoqué est lui bien plus complexe. Il nécessite la résolution d'un plus grand nombre de problèmes tels que la gestion de la déformation, l'absence de certains points d'une image à l'autre, le fait que les objets présents dans l'image bien que présentant des caractéristiques similaires puissent être très différents, etc... Et comme ces problèmes doivent de plus être résolus dans un nombre variable de dimensions, il n'en est que plus épineux.

Afin de résoudre cette grande variété de problématiques de recalage, est apparu un grand nombre de méthodes. Il existe plusieurs publications [6, 34, 36, 49, 64] qui listent et tentent de classifier les différentes méthodes existantes selon différents critères.

L'une de ces classifications est spécifique à l'imagerie médicale [34, 64] et repose sur cinq critères.

- Premièrement, la dimension des données, qui peuvent être dans le cadre médical, 1D(courbes), 2D (coupes), 3D(volumes) ou 4D(volumes au cours du temps) ;
- Deuxièmement, le type d'attribut utilisé pour le recalage, extrinsèque (cadre stéréotaxique,...) ou intrinsèque (signal, informations géométriques, ...) ;
- Troisièmement, le domaine d'application d'une transformation, global ou local. Le domaine de transformation est dit "global" lorsque le changement d'un unique paramètre influe sur l'intégralité de l'image, alors qu'il est

- dit “local” lorsque la modification d’un paramètre peut n’influencer qu’une partie de l’image ;
- Quatrièmement, le type de transformation (rigide, affine,...) ;
 - Cinquièmement, le niveau d’interaction nécessaire entre l’interface et l’utilisateur, définissant ainsi les méthodes : manuelle, semi-automatique, et automatique.

Cependant il existe une classification plus générale [6], qui peut être adaptée à l’ensemble des méthodes de recalage d’images, et qui est définie par quatre caractéristiques.

- La première caractéristique est le type d’élément servant à la mise en correspondance. Il s’agit ici aussi bien de la dimension des données (1D, 2D, 3D, ND) que des structures utilisées pour la mise en correspondance (amers, contour, signal, texture,...) ;
- La seconde est le type de transformation utilisé, qui inclut non seulement le type de transformation (rigide, affine, projective,...) mais aussi le domaine de transformation (global ou local) ;
- La troisième est la fonction de similarité utilisée, qui retranscrit le comportement entre les variables à estimer et les données observées ;
- La quatrième est la méthode d’optimisation utilisée pour déterminer la meilleure transformation de recalage.

Si la majorité des problématiques de recalage de type rigide sont considérées comme résolues d’un point de vue mathématique [66], c’est loin d’être le cas des méthodes non-rigides. Lister ici l’ensemble des méthodes existantes dans la littérature n’est pas envisageable. Il existe cependant des états de l’art sur le sujet [36, 49] qui couvrent au mieux le sujet dans le cadre général mais aussi médical. Seront présentées ici les méthodes les plus classiquement utilisées et particulièrement celles utilisées dans le domaine médical. Deux grandes familles de méthodes de recalage existent, les méthodes dites géométriques et les méthodes dites iconiques.

Les méthodes géométriques ont été parmi les premières à être développées car elles abordent la problématique du recalage à la façon d’un être humain. Dans chacune des images sont extraites des caractéristiques géométriques pertinentes communes appelées primitives géométriques. Ce sont ensuite ces primitives géométriques (points saillants, lignes de contour, surface, volumes,...) ou une de leur possible composition qui sont alors appariées pour estimer la meilleure transformation de recalage entre les deux images. Ce type de méthode est décomposé en deux étapes distinctes. Une première, dite de segmentation, sert à identifier et extraire les primitives géométriques d’intérêt. Cette étape est souvent la plus problématique car les primitives géométriques extraites de chaque image doivent correspondre à la même information réelle et la méthode doit être robuste au bruit particulièrement si elle est automatique. Dans le cas contraire le risque est d’identifier et/ou d’apparier incorrectement les primitives géométriques entre les deux images. Cette méthode nécessite donc une excellente connaissance et de forts a priori sur les objets observés. La seconde étape est le recalage en lui-même. La nature de ce dernier dépendra de plusieurs critères : les primitives géométriques sont-elles connues au préalable ? L’objet à recalcer est-il déformable ? ... L’exemple

médical de recalage géométrique manuel le plus connu est très certainement l'Atlas de Talairach [Section 1.2]. Les méthodes géométriques complexes à mettre en place et limitées à des utilisations très spécifiques sont souvent considérées comme de haut niveau (basées sur une interprétation très humaine du problème).

L'autre famille de méthodes est celle des méthodes iconiques. Contrairement aux méthodes géométriques, les méthodes iconiques, considérées comme de bas niveau, ne nécessitent pas de segmentation préalable. Cette classe de méthode est fondée majoritairement sur la comparaison d'intensités locales dans les images, via une mesure de ressemblance ou mesure de similarité. En l'absence d'extraction de primitives géométriques, les primitives iconiques dont la similarité est mesurée pour le recalage, sont des vecteurs 4D contenant la position et l'intensité d'un point de l'image. Dans ce contexte, les primitives iconiques peuvent être choisies arbitrairement et tous les points de l'image sont en théorie des candidats valables. Les primitives iconiques peuvent être enrichies des caractéristiques différentielles de l'image ou de ses caractéristiques dans l'espace de Fourier.

À noter qu'il existe des méthodes hybrides pouvant effectuer un recalage en se basant dans certaines images sur des primitives géométriques et dans d'autre des primitives iconiques [57].

Dans le cadre clinique de l'étude DBS Post-coma, les données dont nous disposons sont exclusivement des imageries de type volume (3D). Les importants dommages cérébraux des patients rendent caduques les méthodes géométriques qui nécessitent une segmentation préalable du cerveau et l'extraction de primitives géométriques.

Tout comme le nombre de méthodes de recalage, il existe dans la littérature un nombre conséquent de mesures de similarité du recalage d'images. S'il est impossible de toutes les présenter ici, il est important de noter qu'un grand nombre d'entre elles peuvent être exprimées à partir d'un histogramme conjoint [35]. À noter cependant que programmer certaines mesures de similarité à partir d'un histogramme conjoint n'est pas nécessairement le plus direct, ni le plus efficace d'un point de vue calculatoire mais permet une unique expression conceptuelle. Soient deux volumes, le volume cible (C) à recalcr vers le volume source (S) tridimensionnels (\mathbb{R}^3) et soit T une transformation recalant l'image source vers l'image cible. L'histogramme conjoint de ces deux volumes est défini comme le tableau de contingence des couples d'intensités associés aux voxels appariés. Sa formulation mathématique est la suivante :

$$P_{k,l}(T) = \frac{1}{\#\cap} \text{Card}\{i \in [1, \dots, n], j \in [1, \dots, m], C(i) = k, T(S(j)) = l\} \quad (2.1)$$

k et l sont des intensités respectivement de C et S. Avec $\#\cap$. i et j sont les voxels C et S, variant de 1 à n et 1 à m.

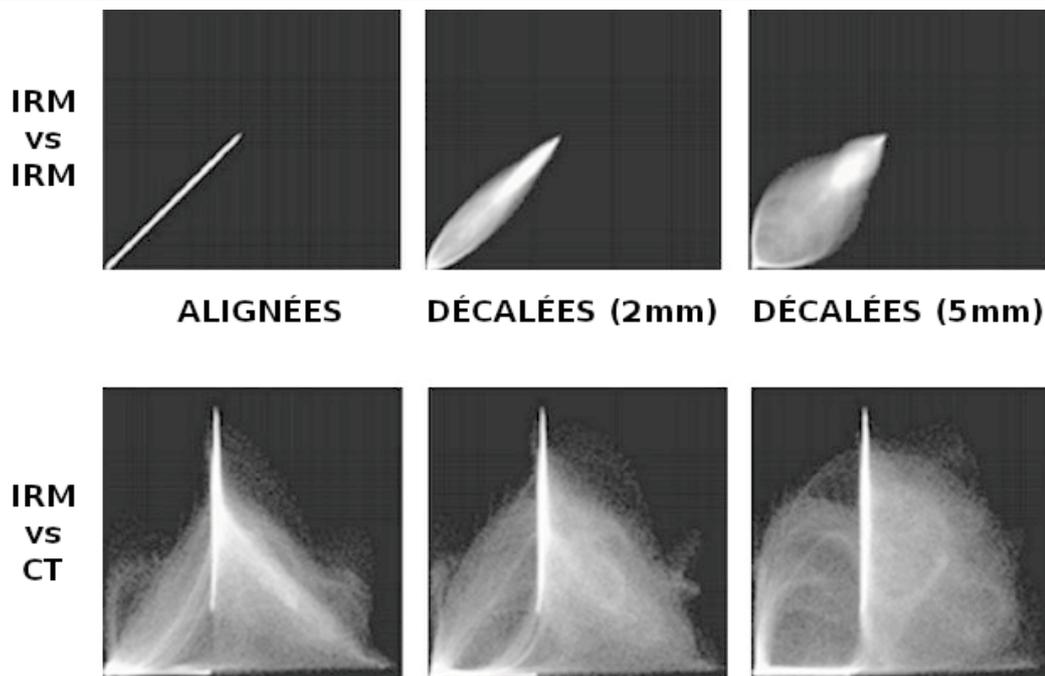


FIGURE 2.1 – *Histogrammes conjoints ; Obtenus depuis “Skewness of distribution” (Hill & al. 1994).*

Si maintenant les images S et C sont de tailles différentes, de résolutions différentes ou que la transformation T n’est pas restreinte exclusivement à la catégorie de transformation faisant correspondre parfaitement les voxels de S et C entre eux, deux difficultés apparaissent :

- Interpoler les données si un voxel du volume source après transformation appartient au volume cible sans être parfaitement superposable à un voxel de ce dernier
- Extrapoler les données si un voxel du volume source après transformation n’appartient pas au volume cible.

Des solutions existent à ces problèmes, mais ne seront pas détaillées dans le cadre de cette thèse. Il est possible de consulter le travail de P. Thévenaz et al. [61] pour plus d’informations à ce sujet.

Une mesure de similarité peut alors être définie comme une fonction ayant comme argument l’histogramme conjoint, fonction de la transformation spatiale T. L’idée sous-jacente est alors, le plus souvent, que plus deux images sont bien recalées plus leur cohérence est importante. La mesure de similarité a pour rôle de quantifier cette cohérence afin, à l’aide de différentes transformations détaillées plus loin, d’améliorer cette dernière et par conséquent la qualité du recalage. Les mesures de similarité les plus classiquement utilisées sont la Somme Des Carrés (SDC) et l’Information Mutuelle (IM). Il est possible de consulter le travail de A. Roche et al. [45] pour plus d’informations sur les mesures de similarité.

SDC (minimisation)	$\sum_{i,j} p_{i,j} (i - j)^2$
IM (maximisation)	$\sum_{i,j} p_{i,j} \log \frac{p_{i,j}}{p_i p_j}$

Afin de recalculer deux images entre elles, il n'existe pas une seule et unique solution. Il s'agit donc de déterminer la transformation la plus appropriée à la situation, mathématiquement parlant. Pour éviter des transformations entraînant des déformations aberrantes, il est nécessaire d'introduire des contraintes. Ces contraintes peuvent être de plusieurs types : bayésienne [23], une limitation de l'espace de recherche à l'aide d'a priori [18], ou l'utilisation de modèles de déformations spécifiques. Il existe un grand nombre de modèles de transformation dans la littérature. Seuls seront évoqués ici les plus importants.

Les transformations géométriques dites linéaires englobent l'ensemble des transformations pouvant être exprimées sous la forme d'un polynôme de degré un. Les transformations rigides présentent 6 degrés de liberté : trois rotations et trois translations. Les similitudes ou homothéties généralisent les transformations rigides en ajoutant un facteur d'échelle global comme septième degré de liberté. Les transformations affines, à douze degrés de liberté, ajoutent à chaque axe un facteur d'échelle ainsi qu'un facteur de cisaillement.

Les transformations non linéaires, encore nommées déformables ou non rigides, sont des transformations d'ordre supérieur qui regroupent entre autres les méthodes de type modèle mécanique [5], modèle fluide [11], des démons [65] et des difféomorphismes [29]. Les deux dernières, utilisées au cours de ce travail, seront détaillées plus loin dans le document.

Afin d'optimiser (minimisation ou maximisation) ces différents modèles, plusieurs classes de méthodes existent. Les méthodes sans gradient [34] peuvent se révéler très efficaces mais sont relativement lentes. En effet, à chaque itération, il n'est pas garanti d'optimiser la solution. En conséquence il est aussi difficile de déterminer quand arrêter ces méthodes. Les méthodes de type "descente de gradient" sont nombreuses et de plusieurs familles [3, 33, 41, 62]. Elles présentent l'avantage d'être relativement rapides. Le gradient est la dérivée d'une fonction qui permet localement de déterminer la direction où cette dernière décroît le plus rapidement. C'est sur cette idée que se fondent les méthodes de descente de gradient dont le but est de garantir une approximation de la solution de l'optimisation meilleure à chaque itération. Les méthodes du premier ordre se déplacent en direction du gradient. Celles du second ordre déterminent la direction de la descente en fonction du produit de la dérivée seconde et du gradient. Certaines sont une forme d'hybridation des descentes du premier et du second ordre. Enfin les méthodes de descente de gradient conjugué exploitent le gradient et la dernière direction utilisée. Ces méthodes nécessitent que la mesure de similarité, l'interpolation ainsi que le traitement du recouvrement partiel soient dérivables. À ces deux grandes classes de méthodes s'ajoutent des méthodes spécifiques à certaines mesures de similarité telle que la mesure du "plus proche voisin itéré" [17] dont le but est de proposer une technique de minimisation spécifique à la mesure MSE (Mean Square Error).

Les approches cliniques classiques utilisent des comparaisons inter-patients et/ou statistiques qui ne sont pas directement applicables aux imageries des patients issus du protocole DBS Post-coma, à cause des importantes lésions cérébrales observées et de leur trop faible nombre. En revanche, dans le cadre d'imageries intra-patient, un recalage de type rigide est légitime, puisque le cerveau est considéré comme un organe rigide au sens géométrique et que les deux imageries TEP-scan sont très comparables. En effet, les deux imageries ont été réalisées pendant la phase chronique, à distance de l'accident neurologique initial, en sachant qu'aucune nouvelle lésion cérébrale n'est survenue entre ces deux acquisitions.

2.2.2 Orientation CA-CP

En 1967, J. Talairach et G. Szikla définissent l'orientation CA-CP, pour commissures blanches antérieures et postérieures [59]. En 1988, cette orientation est reprise dans le livre "Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain" [60]. Le repère CA-CP, basé sur trois amers anatomiques structurels du cerveau, devenu depuis le référentiel de référence en neuro-chirurgie. Les trois amers sont la Commissure Antérieure (CA) et la Commissure Postérieure (CP), toutes deux des faisceaux de substance blanche (axones) reliant les deux hémisphère cérébraux, et le point Inter-Hémisphérique. Plus précisément, le point CA correspond au bord supéro-postérieur de la Commissure Antérieure dans le plan médio-sagittal et définit le centre du repère. Le point CP est le bord inféro-antérieur de la Commissure Postérieure dans le plan médio-sagittal. Enfin, le point IH correspond à un point quelconque inter-hémisphérique au dessus du corps calleux. CA et CP définissent alors l'axe Y orienté vers CP (l'avant). Z est l'axe du plan perpendiculaire à Y et passant par AC, orienté vers le bas. Enfin X est l'axe orthogonal à Y et Z passant par AC, orienté latéralement à droite ou à gauche. Aujourd'hui, les points CA et CP sont définis comme le centre respectif de la commissure antérieure et de la commissure postérieure. C'est cette version de l'orientation CA-CP qui est utilisée ici. Afin de permettre une interprétation simplifiée, les imageries utilisées et/ou les résultats des différents étapes du travail, sont orientés CA-CP.

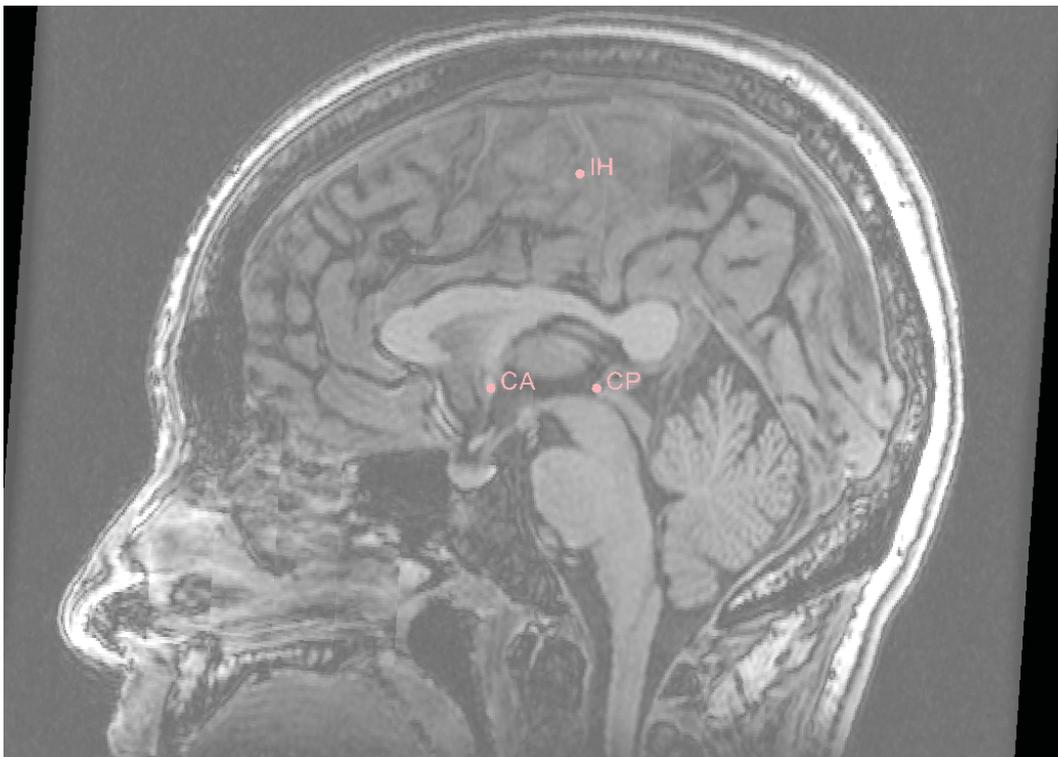


FIGURE 2.2 – Localisation des points CA, CP et IH.

2.2.3 Protocole de recalage appliqué

La méthode de recalage rigide à 6 degrés de liberté a été sélectionnée (Mattes Mutual Information, MMI). En effet, les images à recaler étant issues du même patient, en se basant sur le fait que le cerveau est considéré comme un organe rigide, et en sachant qu'aucune nouvelle lésion n'a été observée par les experts entre les différentes acquisitions, un recalage élastique ne semble pas nécessaire. De plus, c'est la mesure de similarité MMI qui fournit les meilleurs résultats après vérification des recalages.

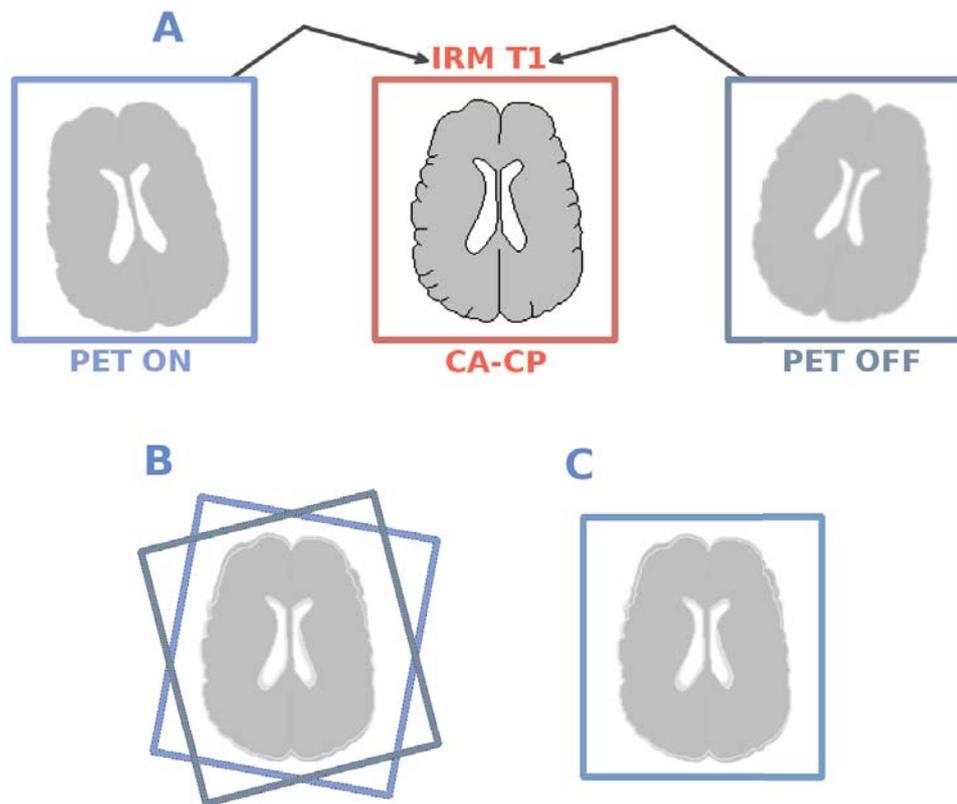


FIGURE 2.3 – *Protocole de recalage des imageries TEP-scan : A - Acquisitions initiales, B - Recalage rigide, C - Ré-échantillonnage et redimensionnement*

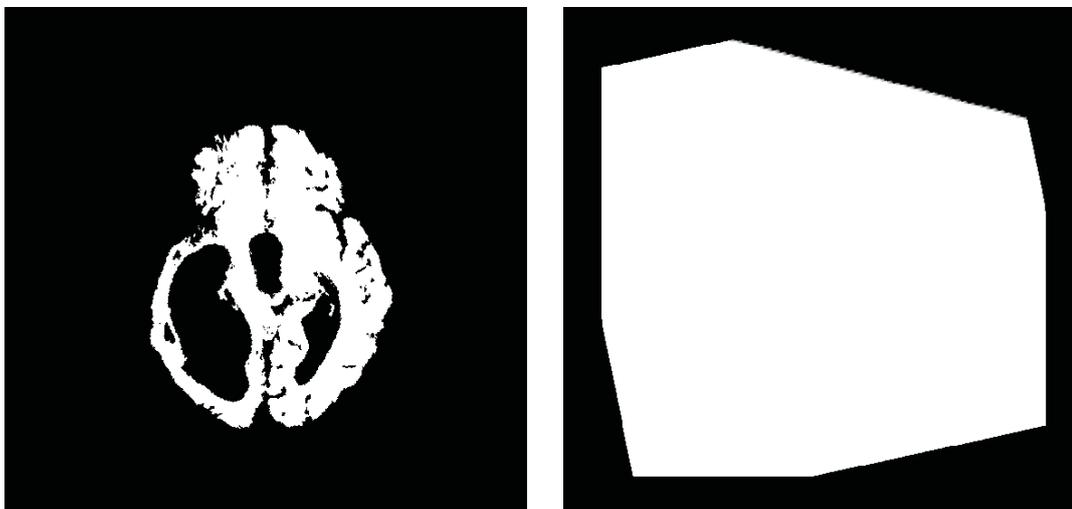
Le protocole de recalage suivant a été utilisé : Les TEP-scans pré et post (SCP ON) ont été recalés vers l'IRM structurée pondérée en T1. Le choix de prendre l'imagerie T1 comme référence se justifie par la volonté de ne privilégier aucun des deux TEP-scans dans le calcul des résultats. En effet un recalage, quel qu'il soit, entraîne des modifications de l'image d'origine à cause de différents effets tels que l'effet de volume partiel [48]. Une fois recalés sur l'imagerie T1, les TEP-scans sont ré-échantillonnés et redimensionnés afin de disposer des mêmes dimensions et résolutions que celui-ci ($0.47 \times 0.47 \times 0.7\text{mm}^3$). L'interpolation linéaire utilisée lors du ré-échantillonnage et du redimensionnement, n'est pas cumulative avec l'interpolation liée au recalage. Il a été constaté qu'elle ne nuit pas aux processus mis en place et n'a pas d'effet sur les résultats produits. Le protocole de recalage garantit une correspondance de chaque voxel d'une image avec un voxel dans toutes les autres, et donc l'applicabilité d'une approche au niveau voxel.

2.2.4 Masque expert

Création

Les méthodes de segmentation automatique se basent en général sur des Atlas de patients sains et/ou des méthodes probabilistes qui soulèvent même dans les cas simples des problématiques compliquées et qui ne sont pas compatibles avec les patients de l'étude DBS Post-coma [14, 42]. Un masque individuel binaire a donc été réalisé manuellement par un expert pour chacun des patients à l'aide du logiciel clinique iPlan Stereotaxy 3.0 (Brainlab, Feldkirchen, Germany). La détermination de l'appartenance (1) ou non (0) d'un voxel au cerveau a été effectuée par un

expert en se basant sur l'imagerie IRM structurale pondérée en T1 du patient. Le masque réalisé est composé, de la substance blanche et de la substance grise, dont la valeur des voxels est mise à 1. Sont exclus du masque l'os, le Liquide Cérébro-Spinal (LCS), la dure-mère, les tissus mous (chair) ainsi que l'air dont la valeur des voxels est mise à zéro.



(a) Masque manuel.

(b) masque automatique.

FIGURE 2.4 – *Différence entre les masques manuel et automatique.*

L'avantage d'un tel masque est sa précision et son parfait recouvrement du cerveau du patient. Néanmoins sa réalisation manuelle, pour une résolution aussi importante que celle du T1 ($0.47 \times 0.47 \times 0.7\text{mm}^3$), est longue et fastidieuse, huit à douze heures par masque.

Extraction

Le logiciel clinique iPlan enregistre toutes les données chargées, modifiées ou créées par son biais, y compris les masques, dans un format propriétaire. Afin d'être exploitables, les masques doivent être convertis vers un format d'image plus classique et aisé à manipuler. Le choix s'est porté sur le format Nifti ou Nii, classiquement utilisé en recherche. Le format Nii présente l'avantage d'être compatible avec la majeure partie des logiciels de recherche d'imagerie médicale et de disposer d'une structure interne de l'information plus simple et légère que le Dicom.[<http://nifti.nimh.nih.gov/>] À l'aide d'un petit logiciel fourni par Brainlab, les masques sont extraits des données iPlan au format Dicom, puis convertis à l'aide d'un code maison au format de recherche Nifti. Les masques ainsi extraits présentent souvent une résolution et des dimensions différentes des imageries sur lesquelles ils ont été réalisés. Il arrive parfois qu'une redécoupe soit effectuée à l'enregistrement par le logiciel iPlan afin de supprimer toutes les coupes du masque qui ne contiennent aucun voxel de valeur différente de zéro. Leur résolution est aussi doublée par rapport à l'imagerie T1.

Modification

Afin de pouvoir appliquer une approche au niveau voxel, les masques redécoupés, dont la résolution est doublée par iPlan, doivent être redimensionnés et leur

résolution réduite afin de garantir la correspondance des voxels entre les imageries. Le nombre de coupes manquantes est calculé et des coupes vides de remplacement sont ajoutées. Puis, puisqu'un voxel de l'imagerie T1 correspond à un groupe de 2×2 voxels dans les masques issus de iPlan, la résolution du masque est dégradée selon l'une des deux approches, constructive ou destructive, décrites juste après. L'approche constructive est définie comme suit : si au moins un voxel du groupe de quatre (2×2) qui compose un voxel vrai est différent de zéro, alors le voxel vrai est inclus dans le masque. L'approche destructive est définie comme suit : si au moins un voxel du groupe de quatre (2×2) qui composent un voxel vrai est différent de un, alors le voxel vrai est exclu du masque.

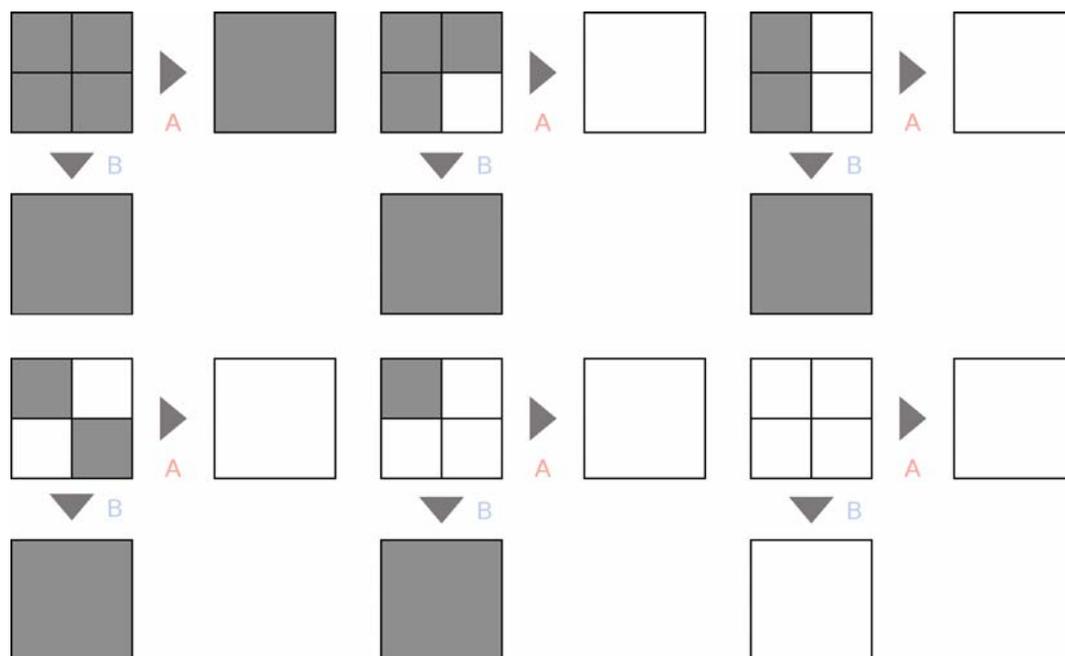


FIGURE 2.5 – Fusion de voxel : A - Approche Constructive, B - Approche Destructive.

2.2.5 Normalisation des TEP-scans

Standard Uptake Value (SUV)

L'imagerie TEP-scan est souvent considérée comme une imagerie quantitative car elle offre la possibilité de mesurer la concentration d'un radio-marqueur in vivo en Becquerel par millilitre. En conséquence, il est intéressant de déterminer des mesures sur ces informations quantitatives afin d'améliorer voire de remplacer la simple interprétation visuelle encore largement utilisée en pratique clinique. Le ^{18}F FDG TEP-scan permet de déterminer l'activité métabolique du cerveau en suivant sa consommation en sucre marqué radio-activement. Cependant comme tous les radio-ligands, son absorption peut varier de manière importante en fonction de facteurs tels que la dose injectée, la masse du patient, sa glycémie, etc... Afin de rendre comparables les TEP-scans pré et post SCP, il est nécessaire de normaliser les valeurs observées afin de diminuer voire de supprimer l'influence de ces facteurs de confusion.

La méthode SUV se décline sous plusieurs formes différentes, prenant en compte différents paramètres, mais il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la meilleure à adopter. De plus la méthode repose sur un certain nombre d'importantes suppositions et d'approximations. L'ensemble de ces éléments est décrit

dans le travail de I. Buvat [10]. Les valeurs observées après normalisation sont donc toujours dépendantes de un ou plusieurs paramètres non contrôlés et il est nécessaire de trouver un moyen complémentaire pour normaliser les données.

Cerebral Global Mean (CGM)

Le taux métabolique cérébral du glucose (Cerebral Metabolic Rate of Glucose ou GMRgl) d'un patient peut varier assez largement selon la glycémie du patient. La normalisation des imageries ^{18}F -FDG TEP-scan est donc indispensable à leur comparaison. Différentes études ont proposé l'utilisation de différentes méthodes de normalisation influant visiblement sur le résultat [16, 31]. Trois approches principales de normalisation d'intensité sont appliquées : la "Cerebral Global Mean (CGM)", la "regional mean" et la "reference cluster". La méthode principalement utilisée est la CGM qui utilise l'intégralité du cerveau afin de normaliser les imageries, contrairement à la "regional mean" qui normalise les données en utilisant une zone a priori du cerveau ou à la "reference cluster normalization" qui est une procédure de normalisation a posteriori guidée par les données.

La méthode de normalisation de l'activité métabolique cérébrale la plus fréquemment utilisée est la Cerebral Global Mean ou CGM. Elle consiste à diviser la valeur d'intensité de chaque voxel de l'image par l'intensité moyenne des voxels intra-cérébraux. Cette méthode est simple et efficace. Cependant, chez des individus pathologiques la moyenne observée, plus faible que chez des individus normaux à cause des régions endommagées, va faire apparaître un hypersignal dans les zones saines. Cette caractéristique complique la comparaison d'imageries inter-patients : patient vs sujets sains. Dans un cadre d'une comparaison intra-patient cette spécificité n'a pas ou peu d'influence.

Certaines études [9, 67] préconisent l'utilisation d'une zone spécifique du cerveau plutôt que son entièreté afin de corriger le biais introduit par la variation de la CGM, celle-ci offrant une meilleure sensibilité. Les zones privilégiées sont majoritairement celles épargnées par les principales maladies et pathologies observées dans les neurosciences telles que le cervelet (cerebellum), le tronc cérébral (brainstem), les ganglions de la base (basal ganglia) et le cortex sensorimoteur. Cette méthode nécessite un a priori de sélection des régions cérébrales, afin de déterminer la plus appropriée pour le calcul de la valeur de normalisation des données. Dans le cadre du protocole DBS Post-coma aucun patient n'est comparable et il n'est pas possible de garantir qu'une zone cérébrale spécifique soit épargnée chez tous les patients. De plus, il est à noter que d'autres études pondèrent la soi-disant supériorité de la méthode "regional mean" en mettant en exergue que la méthode de normalisation la plus adaptée dépend de la pathologie étudiée [16].

La méthode de normalisation d'intensité "reference cluster" est une approche guidée par les données, basée sur une approche itérative. Elle permet de déterminer a posteriori la région la plus appropriée, nommée "cluster" de référence, pour la normalisation des imageries [2, 67]. Cette méthode vise donc à éviter le biais potentiel introduit par la CGM (hypersignal) tout en évitant une définition a priori de la région comme le fait la méthode "regional mean". Dans sa version la plus récente [67], la méthode s'effectue en deux temps. Dans un premier temps

l'imagerie patient est normalisée à l'aide de la méthode CGM. Dans un second temps, la zone cérébrale la mieux conservée de l'imagerie patient est déterminée statistiquement en se comparant à un groupe témoin. Cette zone sert alors de "cluster" de référence, dont la moyenne est utilisée pour corriger la normalisation CGM. Cette approche, qui commence à être adoptée par certaines études de population récentes sur les pathologies neurodégénératives, nécessite l'utilisation d'informations statistiques basées sur un groupe témoin. Elle n'est pas adaptée à une étude individuelle basée sur peu d'imageries.

Les méthodes CGM et "Regional Mean" sont testées séparément sur une même image. La normalisation, quelle que soit la méthode utilisée, conserve par construction la proportion entre les valeurs de l'image. Il n'est donc pas possible de percevoir visuellement les différences résultant de l'utilisation de l'une ou l'autre des méthodes. Pour se convaincre qu'il y a une différence, une ligne identique de voxels est choisie arbitrairement dans les images et comparée.

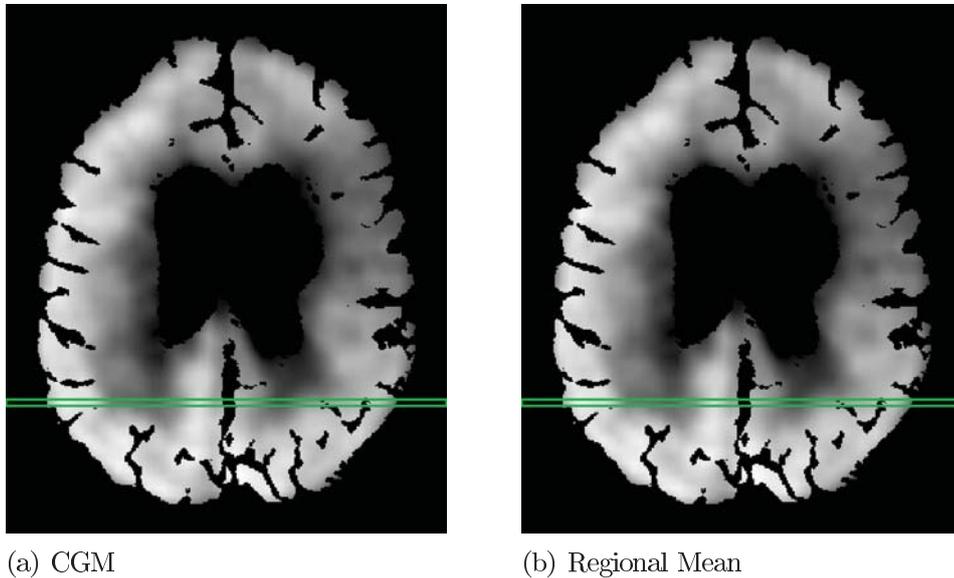


FIGURE 2.6 – *Comparaison des résultats de différentes normalisations et choix d'une ligne de voxels à comparer (encadrée en vert).*

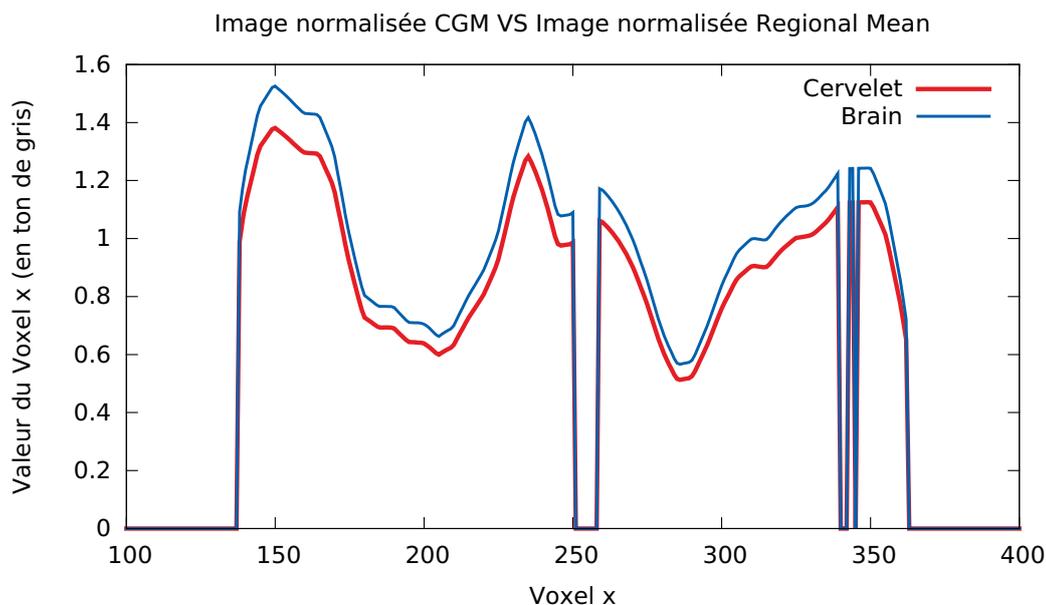


FIGURE 2.7 – Comparaison des valeurs d’une ligne de voxels en fonction de la méthode de normalisation utilisée.

Les méthodes de normalisation d’intensité “Regional Mean” et “Reference Cluster” étant incompatibles avec les éléments (imageries, patients, nombre de patients) à disposition, c’est la méthode de normalisation CGM qui a été retenue. Un autre élément en faveur de la CGM est que nous disposons déjà d’un masque expert du cerveau [Section 2.2.4]. Après calcul, les intensités des voxels obtenues représentent des variations relatives à la valeur de normalisation CGM précédemment calculée. Il est possible d’interpréter ces valeurs comme représentant le “patron d’activation” du cerveau par rapport à la CGM.

2.3 Comparaison au niveau voxel : Le Log-Ratio

La fonction de comparaison des TEP-scans pré et post SCP proposée est nommée Log-Ratio. Lors de leur acquisition, les imageries TEP-scan sont des mesures absolues du nombre de photons de désintégration. Ces imageries sont normalisées à l’aide de la méthode des SUVs, puis une seconde fois à l’aide de la méthode CGM [Section 2.2.5]. Les valeurs observées dans un TEP-scan normalisé sont interprétables comme des variations d’activité cérébrale relatives à l’activité moyenne du cerveau (CGM). La valeur de normalisation de la CGM étant définie de manière intrinsèque à chacune des imageries, il n’est pas possible de donner un sens à une comparaison directe de leur valeurs par soustraction. En revanche il est possible de donner un sens au ratio des valeurs normalisées des TEP-scans pré et post SCP. Le ratio représente une variation, augmentation ou diminution, de l’activité métabolique cérébrale entre le TEP-scan normalisé au numérateur, image à comparer, et le TEP-scan au dénominateur, image de référence.

Il n’est cependant pas possible de se contenter d’un ratio. En effet, une variation du même ordre de grandeur des valeurs du ratio produit un même résultat pour de petites ou de grandes valeurs d’intensité de voxels. Or un grand nombre de voxels des imageries TEP-scan présente une faible intensité de signal et n’est pas représentatif de variations métaboliques cérébrales. Les voxels en question corres-

pondent par exemple à l'air ou au liquide cérébro-spinal (LCS). Une grande partie de ces voxels est exclue de la comparaison par l'utilisation d'un masque manuel. Cependant celui-ci ne pouvant être optimal, il est nécessaire de proposer un moyen de contrôler l'influence des voxels résiduels non représentatifs. Puisque la méthode de comparaison de TEP-scans s'intéresse exclusivement aux variations métaboliques cérébrales significatives, et afin de ne pas donner la même importance aux petites valeurs d'intensité de voxels qu'aux grandes, il est introduit un terme de neutralisation des valeurs faibles. Ce terme, $+1$, est ajouté au dénominateur et au numérateur. Ainsi les voxels dont l'intensité est faible devant le terme de neutralisation sont ramenés à une valeur proche de 1 ainsi que leur ratio. En revanche les voxels de grande valeur d'intensité ne sont quasiment pas influencés par ce terme de neutralisation, pas plus que leur ratio. Enfin, afin que les valeurs d'intensité de voxel mesurées identiques dans les imageries TEP-scan pré et post SCP, ainsi que les valeurs neutralisées, présentent une valeur de variation nulle - et non de 1 -, le logarithme du résultat est calculé. L'échelle des cartes de la variation métabolique est donc en décibels.

La formule issue de ces choix est la suivante :

$$\text{Log_Ratio} = \log \left(\frac{1 + V_{\text{compared}}_{i,j}}{1 + V_{\text{baseline}}_{i,j}} \right) \quad (2.2)$$

Avec V_{compared} la valeur du voxel d'indice (i, j) de l'image à comparer et V_{baseline} la valeur du voxel d'indice (i, j) de l'image de référence.

Il est possible de noter deux propriétés spécifiques à cette fonction.

La première, fondamentale, est que l'échange de la référence et de l'image à comparer conserve l'amplitude des résultats, ne changeant que le signe. Cette propriété garantit que la méthode fonctionne quelles que soient la référence et l'image à comparer.

$$\begin{aligned} \text{Log_Ratio} &= \log \left(\frac{1 + V_{\text{compared}}_{i,j}}{1 + V_{\text{baseline}}_{i,j}} \right) \\ &= -\text{Log_Ratio} = -\log \left(\frac{1 + V_{\text{baseline}}_{i,j}}{1 + V_{\text{compared}}_{i,j}} \right) \end{aligned} \quad (2.3)$$

La seconde est la capacité de fournir un résultat nul (ou presque nul) lorsque les valeurs à comparer sont identiques ou extrêmement faibles. Cette propriété garantit que de très faibles valeurs comparées, dont l'amplitude de variation peut être importante, ne sont pas considérées comme significatives. De plus, une non variation entre la référence et l'image à comparer assure une valeur résultat nulle. Si $V_{\text{compared}}_{i,j} \simeq 0$ et $V_{\text{baseline}}_{i,j} \simeq 0$, et/ou $V_{\text{compared}}_{i,j} \simeq V_{\text{baseline}}_{i,j}$ alors

$$\text{Log_Ratio} = \log \left(\frac{1 + V_{\text{compared}}_{i,j}}{1 + V_{\text{baseline}}_{i,j}} \right) \simeq \log \left(\frac{1}{1} \right) \simeq 0 \quad (2.4)$$

2.4 Carte de la variation métabolique cérébrale et présentation des résultats

2.4.1 Échelle de Couleur

Les cartes de la variation métabolique cérébrale, calculées à l'aide du Log-Ratio pour chaque voxel des images, permettent d'observer trois états distincts :

- Soit le Log-Ratio est inférieur à zéro, ce qui signifie que l'activité métabolique cérébrale a diminué.
- Soit le Log-Ratio est égal à zéro, l'activité métabolique cérébrale n'a donc pas été modifiée.
- Soit le Log-Ratio est supérieur à zéro, l'activité métabolique cérébrale a augmenté.

Afin de pouvoir rendre compte visuellement des trois états de variation possibles sur une même carte, une échelle de couleur, dite bipolaire, a été utilisée. Une échelle de couleur bipolaire est une échelle de couleur dont la palette est limitée à deux couleurs. Chacune des couleurs représente respectivement une distance positive ou négative à une valeur seuil sélectionnée au préalable. Les couleurs qui ont été choisies sont le bleu pour une diminution d'activité métabolique cérébrale, et le rouge pour une augmentation. Une non-évolution a été choisie traditionnellement noire.

Bien que limitée en pratique par les valeurs d'activité métabolique cérébrale, la fonction Log-Ratio n'est en théorie pas bornée. C'est pourquoi l'échelle bipolaire a été choisie dynamique. Une échelle de couleur dynamique est une échelle qui est recalculée grâce à une interpolation linéaire en fonction du minimum et du maximum chaque image, afin que ces derniers soient toujours représentés par la même couleur. À noter que l'inconvénient d'une échelle dynamique est que d'une image à l'autre, une même couleur ne correspond pas nécessairement à une même valeur et inversement. Il peut donc être difficile, voire impossible, d'effectuer une comparaison directe visuelle.

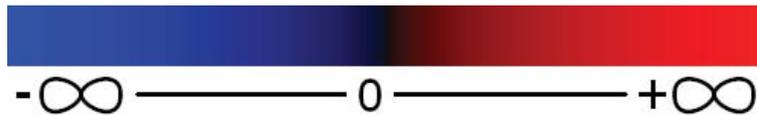


FIGURE 2.8 – *Échelle de couleur bipolaire.*

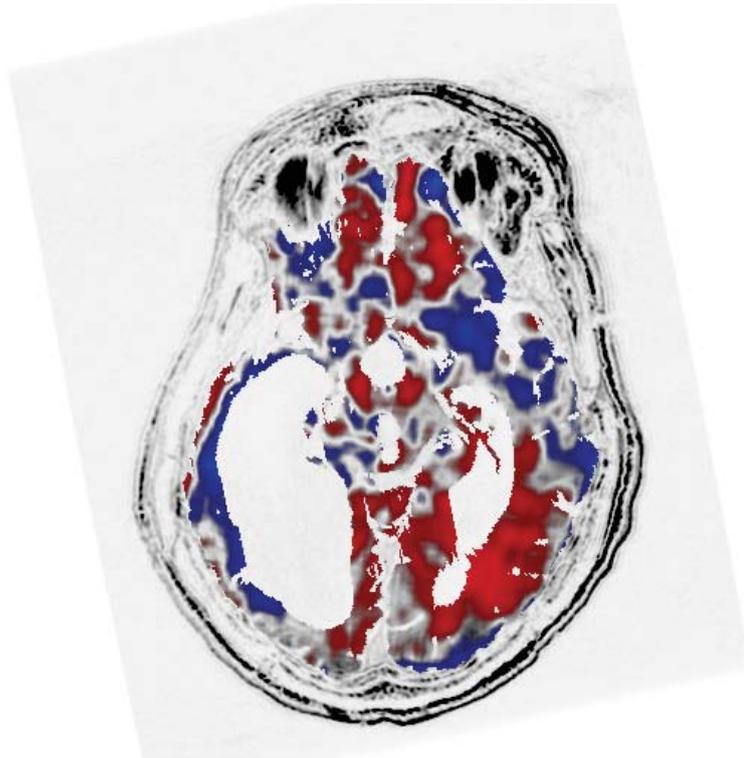


FIGURE 2.9 – Carte de la variation métabolique cérébrale représentée à l'aide d'une échelle bipolaire dynamique.

2.4.2 Superposition au T1 et filtrage des valeurs faibles

Une carte de la variation métabolique cérébrale peut être considérée comme une imagerie fonctionnelle de synthèse du cerveau. Afin d'être interprétable plus simplement par le clinicien, il est important de la replacer dans un contexte structural. La carte de la variation métabolique cérébrale a été calculée à partir d'imageries TEP-scan, recalées sur l'imagerie IRM T1 du patient. L'imagerie IRM T1, structurale par définition, se situe dans le même espace géométrique que la carte de la variation métabolique cérébrale et est donc parfaitement adaptée à ce besoin. La carte de la variation métabolique cérébrale et l'imagerie IRM T1 sont donc superposées. La carte de la variation métabolique cérébrale néanmoins, est une carte 'pleine', chaque voxel ayant une couleur. Afin de faire apparaître les informations structurales - l'imagerie IRM T1 sous-jacente -, les voxels de valeur faible de la carte de la variation métabolique cérébrale sont rendus transparents. Le coefficient alpha de transparence d'un voxel est déterminé à l'aide de la fonction suivante :

$$\alpha = 1 - \exp(-k \times V_{i,j}^2) \quad (2.5)$$

Avec α le coefficient de transparence, k un réel déterminé en fonction de la valeur maximale possible de $V_{i,j}$, et $V_{i,j}$ la valeur du voxel d'indice (i,j) codé sur un nombre de valeur fixe. Les cartes de la variation métabolique cérébrale sont codées dans l'espace de couleur RGBA. La valeur maximale de $V_{i,j}$ pour l'un des quatre canaux rouge (R), vert (G), bleu (B) ou alpha (A) est de 255. En conséquence, k a été déterminé comme $k = 0.002$ afin d'atténuer graduellement la couleur des valeurs inférieures à 15% du signal maximum.

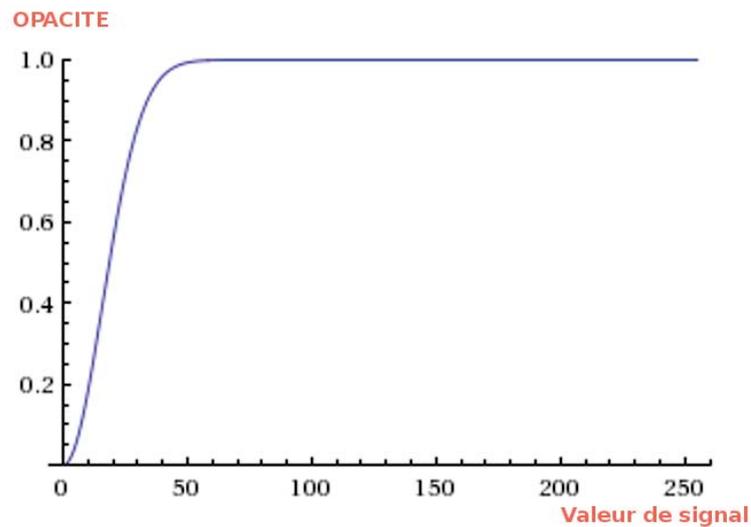


FIGURE 2.10 – Fonction de calcul du coefficient de transparence α .

2.4.3 Présentation des cartes

Toujours dans l'objectif de permettre une interprétation simplifiée pour le clinicien, ainsi qu'un suivi aisé des différentes étapes réalisées, l'ensemble des résultats et sous-résultats sont regroupés et présentés sous la forme d'une unique planche de résultats. Sur cette planche sont aussi reportées des informations jugées pertinentes telles que le minimum, le maximum et la moyenne des TEP-scans masqués et normalisés.

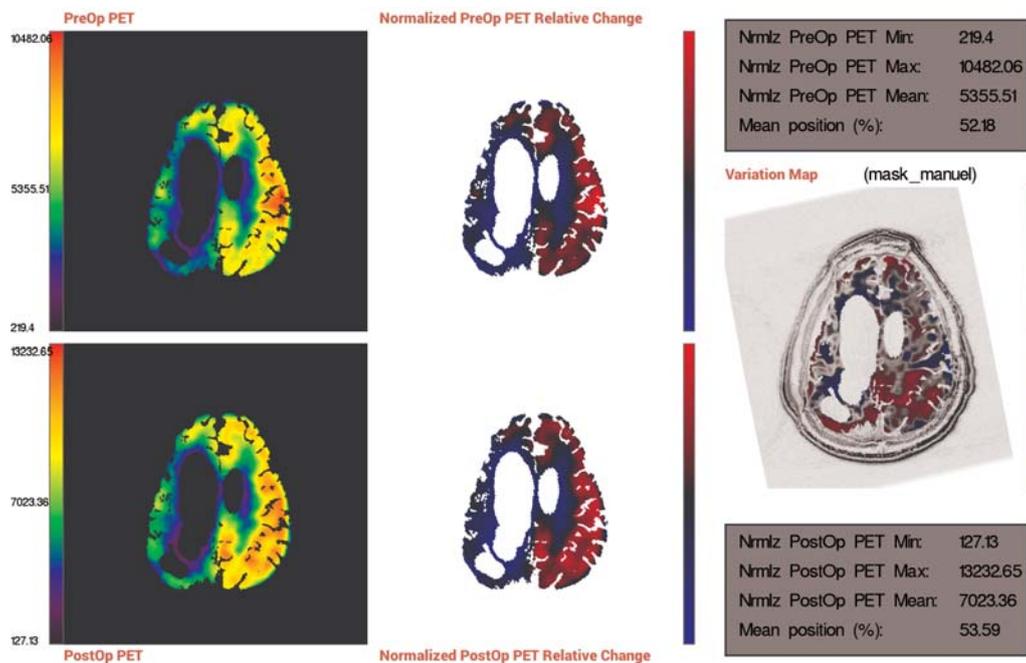


FIGURE 2.11 – Planche de résultats.

2.5 Évaluation

La pertinence biologique et clinique des résultats issus de la méthode de normalisation des imageries Tep-FDG a été évaluée pour 3 patients cérébrolésés graves

(ancillaire de l'étude DBS Post-coma). L'objectif général était la recherche des différences individuelles pour un même patient en comparant les imageries TEP-scan acquises en conditions pré-opératoire et post-opération (SCP ON). L'évaluation de la pertinence biologique et clinique des résultats a été faite en trois étapes : la méthode révèle-t-elle des variations métaboliques ? Ces variations sont-elles localisées dans des régions a priori modulables par la SCP ? Les variations vont-elles dans le sens (+ et -) de ce qui pouvait être attendu selon des connaissances a priori ?

- Conformément aux attentes, l'analyse experte révèle des variations métaboliques régionale entre les différentes acquisitions TEP-scan d'un même patient [figure 2.12] ;
- Les variations sont localisées dans des régions a priori modulables par la SCP. Les variations ont été observées par exemple dans la région de la face médiale du cerveau [figure 2.13] ;
- Le sens des variations observées (positif ou négatif) est compatible avec ce qui pouvait être attendu au vu des connaissances a priori [figure 2.13].

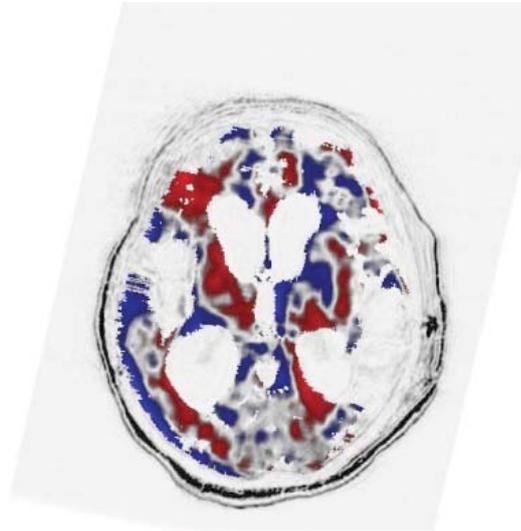
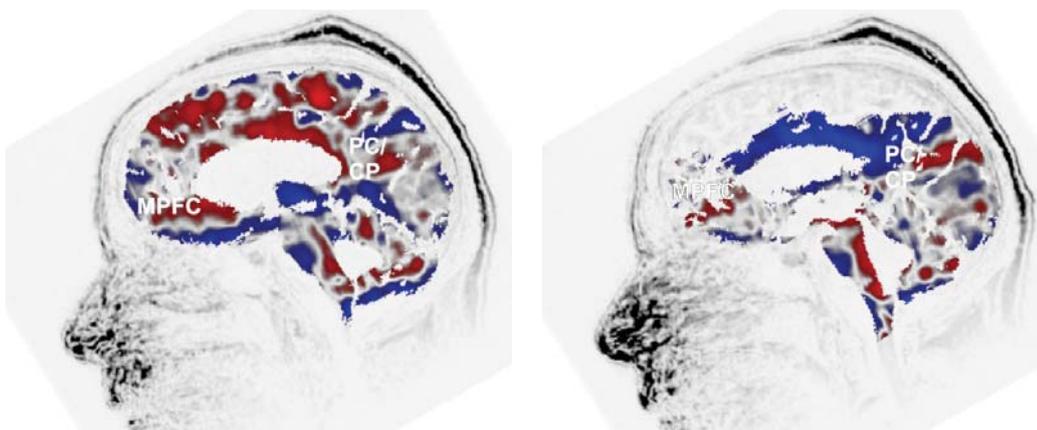


FIGURE 2.12 – Coupe axiale (Patient C009 ; l'hémisphère droit est à gauche ; image réorientée selon le plan passant par les commissures blanches, antérieure et postérieure) passant par la région thalamique, d'une carte de la variation métabolique cérébrale SCP-ON - SCP-OFF ; (superposée sur une image T1 anatomique recalée), en situation clinique stable, SCP-OFF, avant implantation des électrodes, et SCP-ON, en phase ouverte après plusieurs mois de stimulation : en rouge, régions dont l'activité métabolique a augmenté sous stimulation ; en bleu, régions dont l'activité métabolique a baissé sous stimulation.



(a) Coupe sagittale passant par le cortex médian gauche (b) Coupe sagittale passant par le cortex médian droit

FIGURE 2.13 – Coupes sagittales montrant une augmentation d'activité du pré-cunéus et du cortex cingulaire postérieur (PC/CCP), et préfrontal médian (MPFC), en période de stimulation chronique par rapport à la période avant stimulation; la variation est moindre à droite dans l'hémisphère le plus lésé.

2.6 Extensions

2.6.1 Étude de la stabilité des maximums

Problématique

Comme expliqué précédemment [Section 2.2.5], la méthode de normalisation des imageries TEP-scan retenue est la CGM. L'efficacité de la normalisation CGM est directement dépendante de la capacité à discriminer efficacement l'appartenance d'un voxel d'une imagerie au cerveau. Comme les méthodes de segmentation automatique ne fonctionnent pas sur les cerveaux qui présentent des lésions importantes, c'est au clinicien qu'il revient de classifier chaque voxel. La classification des voxels est aisée car elle est effectuée grâce à la réutilisation du masque cérébral réalisé précédemment. Cependant, cela signifie que la précision de la classification des voxels est elle même directement dépendante de la qualité du masque cérébral. Or lors de la réalisation du masque, deux catégories de voxels sont particulièrement difficiles à traiter. La première catégorie correspond aux voxels qui se situent à l'interface naturelle du cerveau et des autres tissus et liquides. Trois cas sont alors possibles, un voxel peut appartenir au cerveau, appartenir à l'extérieur du cerveau, ou être chevauchant. La seconde catégorie correspond aux voxels de structures cérébrales détruites. En effet, il peut être difficile de déterminer si ces derniers appartiennent au cerveau ou aux lésions. La présence de voxels appartenant à l'une ou l'autre de ces catégories (voire les deux) ne permet pas de garantir un masque optimal, et donc une détermination optimale de la valeur de normalisation CGM. Cela soulève deux questions importantes : La valeur de normalisation de la CGM a-t-elle une influence sur la localisation des extremums locaux après normalisation ? Et quelle est la sensibilité de la méthode Log-Ratio aux différents types de calcul de la valeur de normalisation ?

Approche

Afin de répondre à ces questions, une mesure de l'influence ponctuelle des valeurs de normalisation sur la localisation des extremums locaux est définie. Cette mesure est nommée "domaine de stabilité". Un extremum local est un pixel dont la valeur de signal est soit strictement supérieure (maximum local) ou strictement inférieure (minimum local) à l'ensemble de celles de son voisinage. Le voisinage d'un pixel est défini comme l'ensemble des pixels issus de sa 8-connexité dans une même coupe. Ce choix a été fait, car au vu de la résolution TEP-scan ($2.34 \times 2.34 \times 3.27 \text{mm}^3$), explorer le voisinage entre les coupes correspond à une zone d'environ 1cm ce qui n'a pas de sens physique.

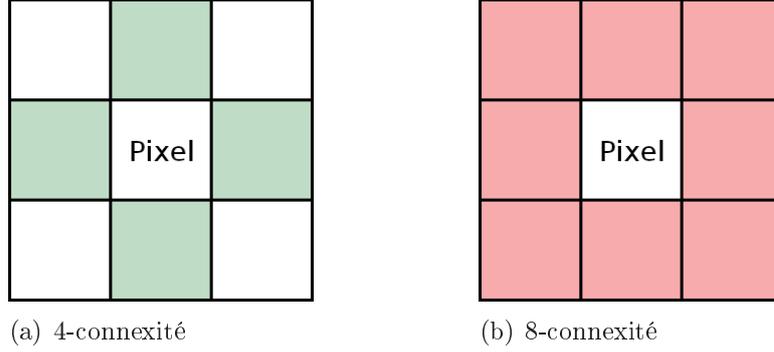


FIGURE 2.14 – Voisinage en 4- et 8-connexité.

Sachant cela il est possible, dans le cas de la 8-connexité, de définir les 8 inégalités que doit vérifier un pixel pour être un extremum local, respectivement minimum local ou maximum local. Un passage à une connexité 3D est tout à fait envisageable. Le système linéaire à résoudre comporterait alors 26 inégalités au lieu de 8.

Soit ϑ le voisinage 8-connexé d'un pixel. Avec C_{ij}^1, C_{ij}^2 les valeurs des voxels d'indice ij respectivement de l'image à comparer et de l'image de référence, et C_{kl}^1 et C_{kl}^2 les valeurs des voxels du voisinage, d'indice kl , respectivement de l'image à comparer et de l'image de référence. Avec N_1 et N_2 les valeurs de normalisation CGM respectivement de l'image à comparer et de l'image de référence. Et où δ_1 et δ_2 sont des variations de normalisation, respectivement de N_1 et de N_2 . Alors :

$$\forall C_{kl} \in \vartheta(C_{ij})$$

Pour un maximum local :

$$\frac{1 + \frac{C_{ij}^1}{N_1 + \delta_1}}{1 + \frac{C_{ij}^2}{N_2 + \delta_2}} - \frac{1 + \frac{C_{kl}^1}{N_1 + \delta_1}}{1 + \frac{C_{kl}^2}{N_2 + \delta_2}} \geq 0 \quad (2.6)$$

Pour un minimum local :

$$\frac{1 + \frac{C_{ij}^1}{N_1 + \delta_1}}{1 + \frac{C_{ij}^2}{N_2 + \delta_2}} - \frac{1 + \frac{C_{kl}^1}{N_1 + \delta_1}}{1 + \frac{C_{kl}^2}{N_2 + \delta_2}} \leq 0 \quad (2.7)$$

Il est maintenant possible de manipuler ces inégalités pour faire apparaître un terme dépendant des variations des valeurs normalisation δ_1 et δ_2 qui conservent les extremums.

$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow \left(1 + \frac{C_{ij}^1}{N_1 + \delta_1}\right)\left(1 + \frac{C_{kl}^2}{N_2 + \delta_2}\right) - \left(1 + \frac{C_{ij}^2}{N_2 + \delta_2}\right)\left(1 + \frac{C_{kl}^1}{N_1 + \delta_1}\right) \geq 0 \\
&\Leftrightarrow \frac{C_{ij}^1}{N_1 + \delta_1} + \frac{C_{ij}^1 C_{kl}^2}{(N_1 + \delta_1)(N_2 + \delta_2)} + \frac{C_{kl}^2}{N_2 + \delta_2} + 1 \\
&\quad - \frac{C_{ij}^2}{N_2 + \delta_2} - \frac{C_{ij}^2 C_{kl}^1}{(N_1 + \delta_1)(N_2 + \delta_2)} - \frac{C_{kl}^1}{N_1 + \delta_1} - 1 \geq 0 \\
&\Leftrightarrow C_{ij}^1(N_2 + \delta_2) + C_{ij}^1 C_{kl}^2 + C_{kl}^2(N_1 + \delta_1) \\
&\quad - C_{ij}^2(N_1 + \delta_1) - C_{ij}^2 C_{kl}^1 - C_{kl}^1(N_2 + \delta_2) \geq 0 \\
&\Leftrightarrow C_{ij}^1 N_2 + C_{ij}^1 \delta_2 + C_{ij}^1 C_{kl}^2 + C_{kl}^2 N_1 + C_{kl}^2 \delta_1 \\
&\quad - C_{ij}^2 N_1 - C_{ij}^2 \delta_1 - C_{ij}^2 C_{kl}^1 - C_{kl}^1 N_2 - C_{kl}^1 \delta_2 \geq 0 \\
&\Leftrightarrow \delta_2(C_{ij}^1 - C_{kl}^1) - \delta_1(C_{ij}^2 - C_{kl}^2) \geq N_1(C_{ij}^2 - C_{kl}^2) \\
&\quad - N_2(C_{ij}^1 - C_{kl}^1) + C_{ij}^2 C_{kl}^1 - C_{ij}^1 C_{kl}^2
\end{aligned} \tag{2.8}$$

Il est ensuite possible de créer un système de n inéquations, chacune correspondant à un des n voxels extremum sélectionnés. Le système d'inéquations est résolu en utilisant la librairie `cdd+` [21]. La solution obtenue peut prendre deux formes différentes, soit un polygone convexe (2D) ou un polyèdre (3D), soit un cône dont la base est un polytope et les côtés des rayons semi-infinis. L'espace des solutions trouvé détermine l'ensemble des couples de valeurs δ_1 et δ_2 qui conservent la stabilité des voxels extremums choisis au préalable. C'est cet espace des solutions, mesure de l'influence ponctuelle des valeurs de normalisation utilisées sur les extremums locaux qui est appelé "domaine de stabilité".

Une augmentation de l'activité métabolique cérébrale de l'ordre de 10 à 15% est considérée significative dans l'espace des valeurs TEP-scan. En effet cette fourchette de valeurs correspond à l'augmentation d'activité cérébrale moyenne globale observée lors de la SCP [22]. Dans l'espace Log-Ratio, une telle augmentation se traduit par une variation d'environ $v = 0.2$. Afin de tester la stabilité ponctuelle des extremum sont sélectionnés :

- les maximums locaux dont les valeurs sont comprises entre la valeur de Log-Ratio maximum(positive) Max et $Max - v$.
- les minimums locaux dont les valeurs sont comprises entre la valeur de Log-Ratio minimum(négative) Min et $Min + v$.

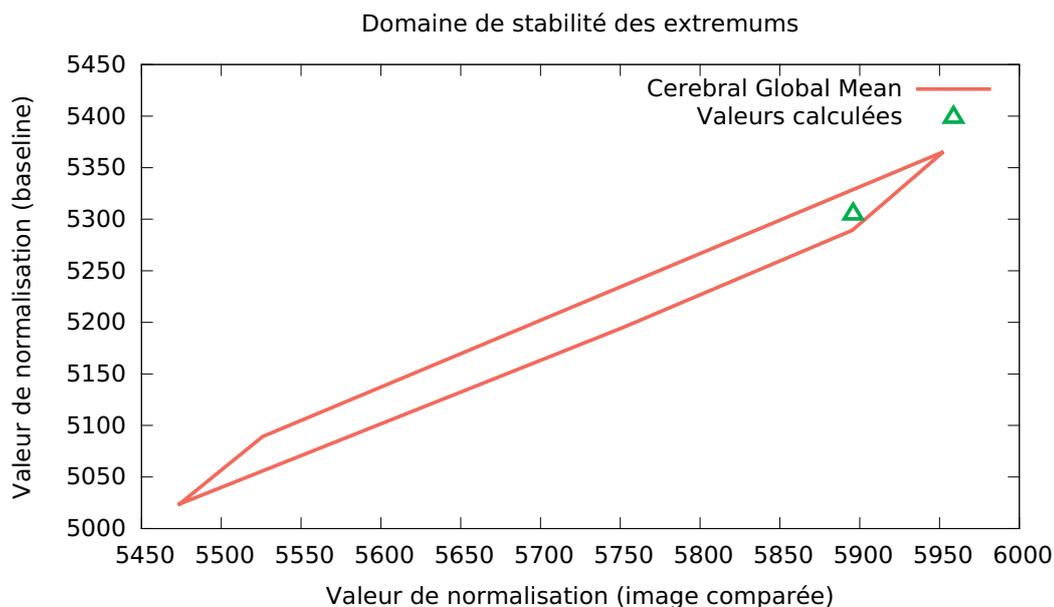


FIGURE 2.15 – Domaines de stabilité CGM du patient C005.

Le domaine de stabilité obtenu est relativement large. L’interprétation qui en découle est qu’une variabilité faible des valeurs de normalisation utilisées (de l’ordre de 2%) n’influe pas sur la localisation des extremums. La méthode est donc robuste aux faibles imprécisions du calcul de la valeur de la normalisation CGM, pouvant être engendrées par les incertitudes liées à la définition du masque. À noter que la forme allongée du domaine de stabilité est la conséquence de la relation (ratio) qui lie les deux variables.

Afin d’avancer une réponse à la question : quelle est la sensibilité de la méthode Log-Ratio aux différents types de calculs de la valeur de normalisation ?, il est intéressant d’étudier le recouvrement du domaine de stabilité calculé pour la valeur de normalisation de la CGM et celui issu d’une valeur de normalisation calculée différemment. La seconde valeur de normalisation est obtenue par la méthode de “Regional Mean”, rejetée précédemment [Section 2.2.5] car inadaptée aux patients de l’étude. La zone sélectionnée pour le calcul de la “Regional Mean” est le cerveau, classiquement utilisé et dont l’intégrité structurale est bien conservée pour l’ensemble des patients de l’étude DBS Post-coma.

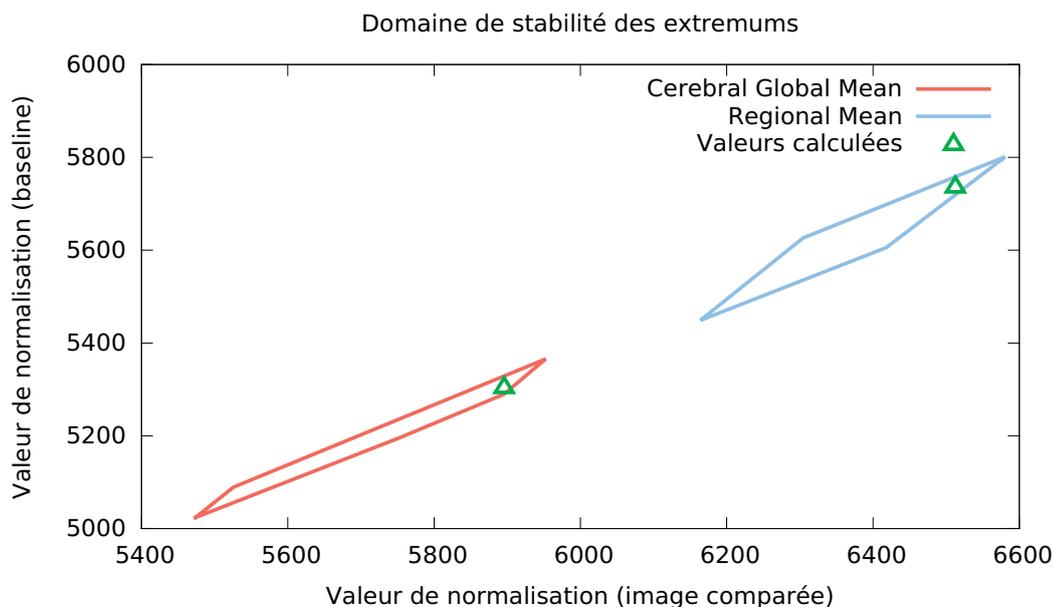


FIGURE 2.16 – *Recouvrement des domaines de stabilité du patient C005 : CGM en rouge, “Regional Mean” (cervelet) en bleu.*

L’observation des domaines de stabilité, issus de la méthode de normalisation CGM et “Regional Mean”, confirme que la méthode de calcul de la valeur de normalisation a un impact sur les résultats de la méthode LogRatio. Cet impact, notable par l’absence de recouvrement des domaines de stabilité, se traduit par un changement de la localisation ponctuelle des extremums locaux.

Un autre domaine de stabilité intéressant à calculer est le cas limite, où les valeurs de normalisation sont obtenues par la méthode automatique.

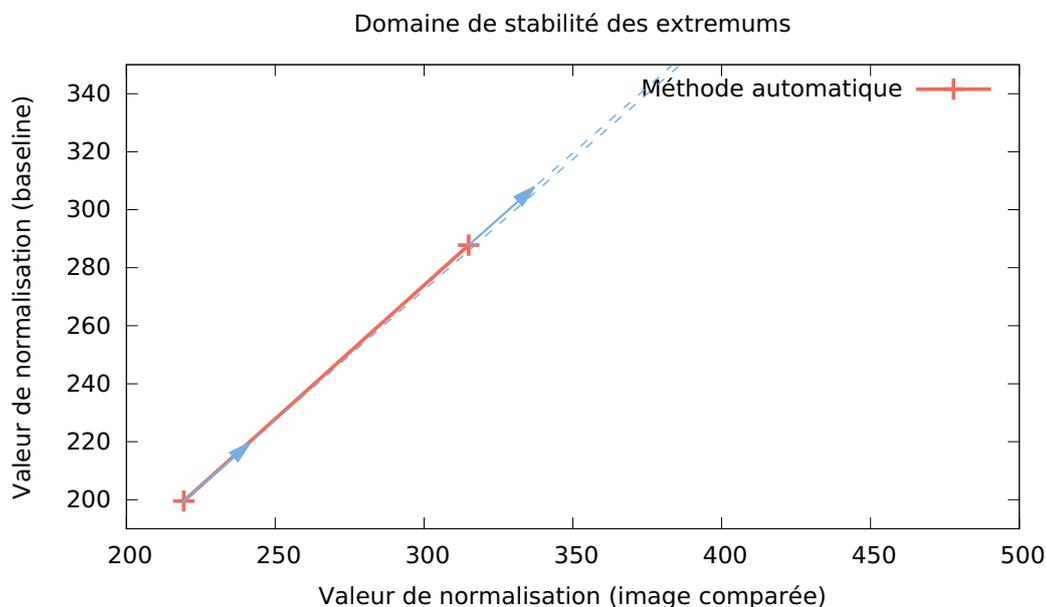


FIGURE 2.17 – *Domaines de stabilité du patient C005 : méthode automatique.*

Le domaine de stabilité obtenu avec les valeurs de normalisation issues de la méthode automatique, se prolonge à l’infini vers les grandes valeurs. La forme très allongée du domaine de stabilité semble indiquer une sensibilité relativement

importante aux variations des valeurs de normalisation. La preuve est faite que la méthode de normalisation influe sur la localisation des extremum locaux. Il faut maintenant s'intéresser à la différence globale engendrée par le choix de la méthode de normalisation sur les cartes de la variation métabolique cérébrale dans leur ensemble. Pour cela deux cartes issues de deux méthodes vont être comparées à l'aide de l'indice de Jaccard.

Indice de Jaccard

L'indice de Jaccard est une métrique classique utilisée dans le domaine des statistiques pour étudier la proximité entre divers échantillons. L'indice de Jaccard est défini comme le ratio des cardinaux de l'intersection de deux ensembles et de leur union.

$$J(A, B) = \frac{\text{Card}\{A \cap B\}}{\text{Card}\{A \cup B\}} \quad (2.9)$$

L'indice de Jaccard est ici utilisé pour comparer la correspondance, voxel à voxel, des extremums locaux de deux images recalées. Chacune des deux images est seuillée afin de ne conserver que les voxels dont les valeurs sont respectivement, soient inférieures à $x\%$ de la valeur minimum de l'image, soient supérieures à $x\%$ de la valeur maximum de l'image. La courbe de l'indice de Jaccard est alors calculée pour le pourcentage de seuillage x , variant de 0 à 1. Lors de l'interprétation de l'indice de Jaccard, une valeur 0 signifie qu'aucun des voxels seuillés de la première et de la seconde image ne correspondent. À l'inverse une valeur de 1 signifie que l'ensemble des voxels seuillés dans les deux images correspondent. Afin d'interpréter correctement les courbes de l'indice de Jaccard, il est important de saisir ce qu'elles représentent. Si la gauche de la courbe est moins sélective sur les extremums de par sa valeur de seuillage plus large que la droite, elle peut être assimilée à une localisation globale, territoriale, des extremums. Elle correspond à un grand nombre de voxels. La droite de la courbe en revanche correspond à une localisation ponctuelle des extremums et ne représente qu'un nombre extrêmement réduit de voxels.

L'indice de Jaccard est calculé pour deux cas distincts. Dans un premier cas pour les cartes de variations métaboliques issues de l'utilisation de la CGM avec soit un masque manuel et soit un masque automatique. Dans un second cas pour les cartes issues de l'utilisation du masque manuel et la normalisation CGM, soit calculée sur l'ensemble du cerveau soit seulement sur le cervelet.

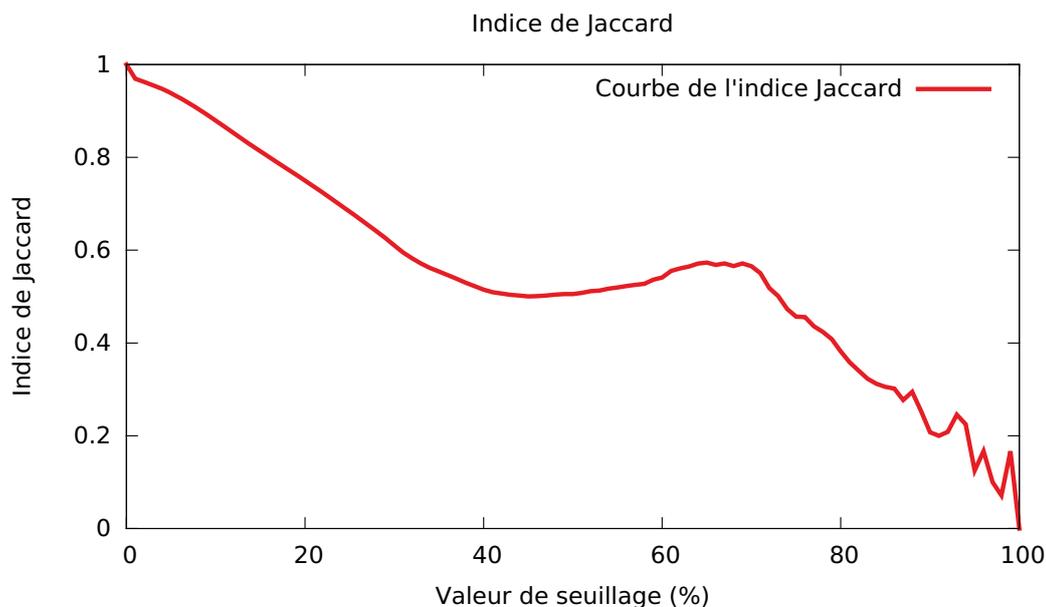


FIGURE 2.18 – *Indice de Jaccard, normalisation CGM, masque manuel vs masque auto.*

L'index de Jaccard indique une bonne correspondance des territoires d'extrémums entre la méthode exploitant un masque manuel et un masque automatique, comme le montre la gauche de la courbe. En revanche, passée la valeur de seuillage de 70%, il semble qu'il y ait une mauvaise corrélation entre les différentes localisations ponctuelles des extrémums. Cela est en réalité peu surprenant, car comme vu précédemment [figure 2.16], les domaines de stabilité des extrémums des deux méthodes sont différents. De plus, au delà de la valeur de seuillage de 60%, le nombre de voxels conservés chute considérablement, pour n'atteindre qu'une centaine de voxels à partir de 70%. C'est cette importante variation dans le nombre de voxels observés, qui explique pourquoi la gauche de la courbe présente des variations douces alors que la droite semble erratique.

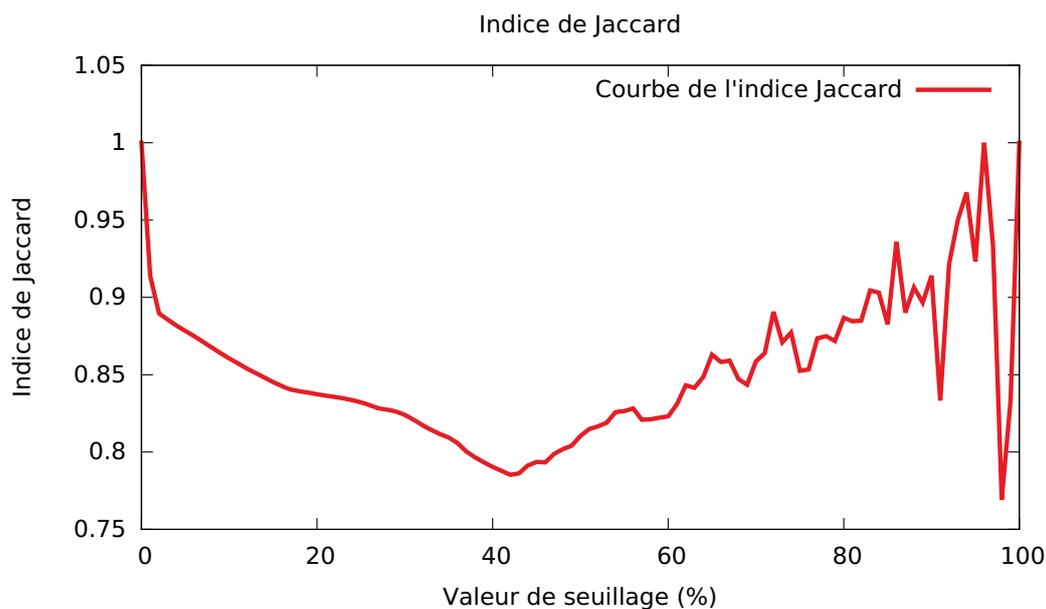


FIGURE 2.19 – *Indice de Jaccard, masque manuel, normalisation CGM vs normalisation "Regional Mean".*

Comme dans le cas du graphique précédent, la courbe de l'indice de Jaccard semble de plus en plus instable lorsqu'elle progresse vers la droite. Cependant, l'indice reste quoi qu'il arrive élevé. Il décroît jusqu'à un minimum d'environ 0.77 aux alentours de la valeur de seuillage de 40% puis présente globalement une tendance montante. Cela tend à indiquer que malgré les domaines de stabilité des extremums non recoupés, les extremums se situent globalement, d'un point de vue territoire mais aussi voxel, au même endroit.

2.6.2 En l'absence de masque expert

L'étape de masquage est une étape indispensable au protocole de comparaison de TEP-scans [Section 2.2.4]. Cette étape manuelle est très consommatrice de temps pour l'expert qui la réalise (plusieurs heures par patient) et pose la question de la répétabilité. En effet, bien que la méthode manuelle présente l'avantage d'être très précise, deux itérations d'une même tâche ne fourniront pas un résultat strictement similaire. En contre partie, une méthode automatique peut être rapide et répétable. Cependant, elle ne bénéficiera pas des connaissances expertes et risque de fournir un résultat de moins bonne qualité. Comme il reste néanmoins difficilement imaginable de demander à un expert la réalisation d'une tâche de plusieurs heures pour chaque patient, il est indispensable d'explorer les possibilités d'une méthode automatique offrant un bon compromis. Puisque les méthodes de segmentation cérébrale automatique classiques échouent sur les patients du protocole DBS Post-coma, il faut proposer une méthode alternative à la réalisation d'un masque manuel. L'approche segmentation étant définitivement écartée, la méthode proposée est basée sur une approche de type filtrage. L'objectif de cette approche est de détecter et de supprimer au mieux l'information parasite des imageries LogRatio, correspondant à l'extérieur du cerveau ou issue de l'approximation du calcul de la CGM. L'idée d'utiliser une telle approche part du constat que la valeur de signal TEP-scan des zones que l'on souhaite supprimer est censée être quasi-invariante d'une image à l'autre. Or un signal quasi-invariant, par construction de la méthode LogRatio, donne une valeur très faible. C'est cette valeur de LogRatio faible et une participation réduite au signal total de l'image LogRatio, proportionnellement à leur volume conséquent dans l'imagerie, qui est exploitée pour le filtrage. Il est important de noter que cette méthode n'est pas en mesure de filtrer très efficacement le signal TEP-scan de l'os ou des tissus mous (peau, muscles du visages,...) pour des raisons qui seront évoquées un peu plus loin.

Bounding Boxes

La première étape à réaliser, en l'absence de masque, est de ne conserver dans chaque image que le signal des voxels appartenant à des structures ayant été acquises dans les deux imageries TEP-scan, pré- et post-opératoire. Pour cela les deux volumes sont recalés sur l'imagerie IRM T1 sans être redimensionnés. Dans les deux volumes d'imagerie, le signal des voxels extérieurs à l'intersection de leur "Bounding Box" respective est changé pour la valeur zéro.

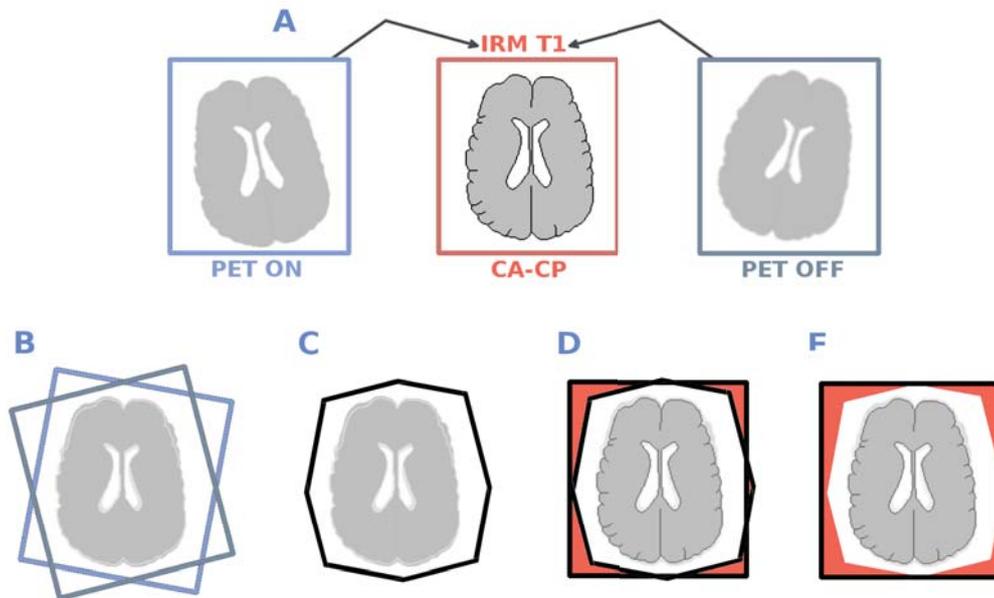
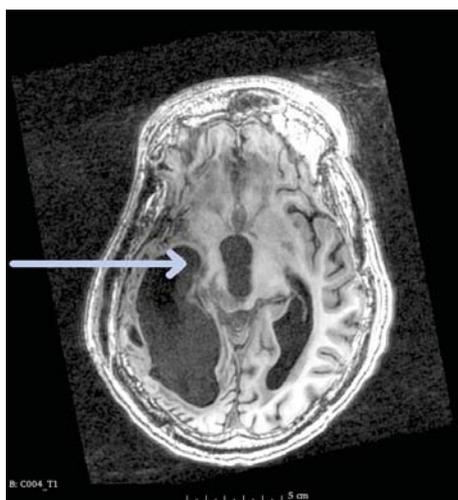


FIGURE 2.20 – *Protocole de recalage modifié en absence de masque.*

Une fois cette étape effectuée, les imageries sont redimensionnées normalement sur l'imagerie IRM T1.

Suppression des valeurs Log-Ratio faibles

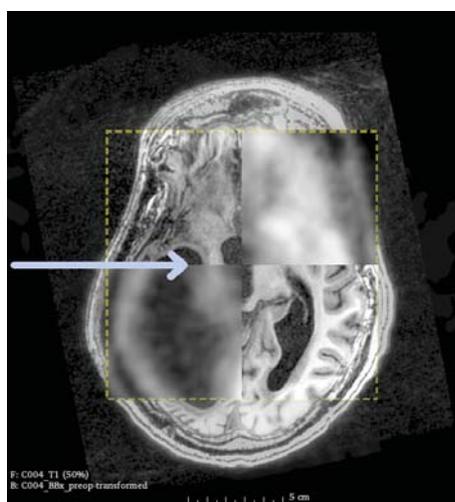
La méthode LogRatio a été conçue afin de comparer le signal TEP-scan issu du cerveau avant et après (condition ON) SCP. Or en l'absence de masque manuel du cerveau, l'observation d'une imagerie TEP-scan révèle que l'ensemble de la zone acquise fournit du signal. L'air et le LCS (signal faible) ainsi que l'os et tous les tissus autres que le cerveau (signal fort) présentent un signal non nul. Ces voxels présentent théoriquement un signal invariant puisqu'ils ne correspondent pas à des structures présentant d'importantes variations métaboliques. Cependant à cause du bruit d'acquisition, des effets de volume partiel, des recalages imparfaits ... il est très peu probable que deux voxels aient exactement la même valeur. Or les seuls cas où la méthode LogRatio retourne un résultat nul est lorsqu'un voxel présente, dans les deux images comparées, un signal parfaitement identique ou nul. Il est alors facile de comprendre le problème. La formule du LogRatio fournit, quel que soit le voxel considéré, une valeur non nulle [Equation 2.4]. Le résultat est une carte de variation métabolique entièrement rouge et bleue. Outre le fait qu'une telle carte ne soit pas lisible, elle fournit beaucoup d'informations qui ne correspondent pas à des variations métaboliques mais à une forme de bruit. Cependant une caractéristique importante des voxels n'appartenant pas au cerveau est que leur variation d'une image à l'autre est relativement faible, tout comme leur valeur issue du calcul LogRatio. Le but du filtrage est donc d'utiliser cette caractéristique, afin de rapprocher les résultats automatiques des résultats obtenus avec un masque manuel, en les débarrassant des valeurs LogRatio calculées à l'extérieur du tissu cérébral, dites "valeurs faibles".



(a) Image IRM structurale du patient C004



(b) Image TEP-scan (fonctionnelle) du patient C004



(c) Présentation en mosaïque des imageries T1 et TEP-scan du patient C004

FIGURE 2.21 – *Présence de signal fonctionnel TEP-scan hors du tissu cérébral.*

Pour cela, dans un premier temps, l'ensemble du processus de comparaison de TEP-scans est réalisé sans masque.

La seconde étape consiste à déterminer, dans les résultats du calcul du Log-Ratio, les valeurs dites faibles, par construction majoritairement caractéristiques de l'air et du liquide cérébro-spinal (LCS).

Une fois le calcul du Log-Ratio achevé, il faut déterminer pour les cartes de la variation métabolique cérébrale obtenue, les valeurs seuils, de part et d'autre de zéro, qui séparent les “valeurs faibles” à supprimer, du reste des valeurs. Un processus en deux étapes est proposé pour déterminer cet intervalle correspondant aux valeurs faibles. La première étape correspond à calculer l'histogramme d'une imagerie, puis de déterminer la courbe de niveau associée.

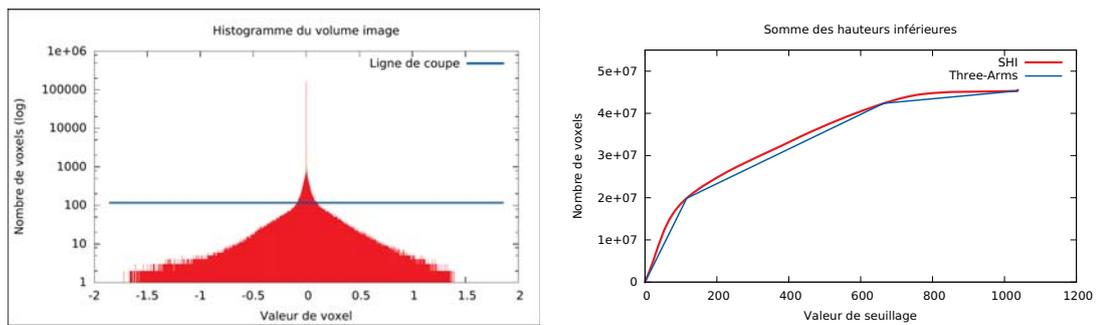
Un histogramme est un graphique qui permet de représenter la répartition d'une variable continue selon un nombre d'intervalles donné. Il existe des méthodes permettant théoriquement de déterminer un nombre d'intervalles approprié, et donc leur taille, en fonction du nombre d'échantillons (voxels). Le consensus général est

cependant qu’il n’existe pas de “meilleur nombre d’intervalles”. De nombreuses méthodes ont été testées, mais la plupart, inadaptées au nombre d’échantillons (plus de 75 millions de voxels), fournissaient un nombre d’intervalles bien trop faible. Ce faible nombre d’intervalles se traduisait par un histogramme extrêmement compressé. C’est pourquoi le nombre d’intervalles de l’histogramme a été finalement sélectionné comme 5% du nombre de voxels du volume. L’histogramme calculé sur imagerie LogRatio permet d’observer facilement la répartition des valeurs calculées. Un important pic est visible autour du zéro. C’est ce pic, représentant les valeurs faibles qu’il faut éliminer. Cependant, il est difficile de déterminer avec précision les intervalles correspondant aux valeurs faibles. Afin de déterminer les points de coupe du pic, les lignes de niveau sont calculées. La ligne de niveau, est définie pour la valeur x comme le nombre d’intervalles de l’histogramme dont le nombre d’échantillons est inférieur ou égal à x , avec x variant du plus petit nombre au plus grand nombre d’échantillons compris dans un intervalle.

L’intérêt de la courbe du level-set est que son extrémité droite, caractérisée par une inflexion de la courbe, correspond à un grand nombre d’échantillons représentatif de peu de différentes valeurs de LogRatio. Un bon moyen de déterminer avec précision le point d’inflexion de la courbe est l’application d’une méthode de minimisation “k-arms”. La méthode de minimisation “k-arms” revient à trouver la meilleure approximation d’une courbe de données, à l’aide d’une chaîne de k segments de droite. Pour cela, le premier et dernier des k segments de droite sont fixés respectivement comme débutant au premier point et finissant au dernier point de la courbe des données. L’ensemble des points de jointure des segments est fixé comme appartenant à la courbe des données. Pour chaque position possible des points de jointure, l’erreur entre les segments de droite et la courbe de données est calculée selon la norme-L2 le long des axes x et y . La norme-L2 est définie comme la somme des distances quadratiques entre les données et les droites approximantes.

Dans notre cas, une méthode de minimisation “3-arms” semble être la plus appropriée. Deux arguments justifient ce choix. Le premier, subjectif, est issu de l’observation de la courbe du level-set. Celle-ci révèle assez nettement trois portions de courbe relativement droites, connectées par deux inflexions. Le deuxième argument est lié au fait qu’un overfit de la méthode “k-arms”, soit un trop grand nombre de segments de droite utilisés pour l’approximation, rendrait indiscernable la jonction entre les “bras” à couper et ceux à conserver. C’est pourquoi le “3-arms” a été retenu. En remontant aux intervalles de valeur dans l’histogramme correspondant au “bras” à supprimer, il est possible de définir les valeurs bornes, de part et d’autre de zéro, correspondant au point de coupe du pic à éliminer.

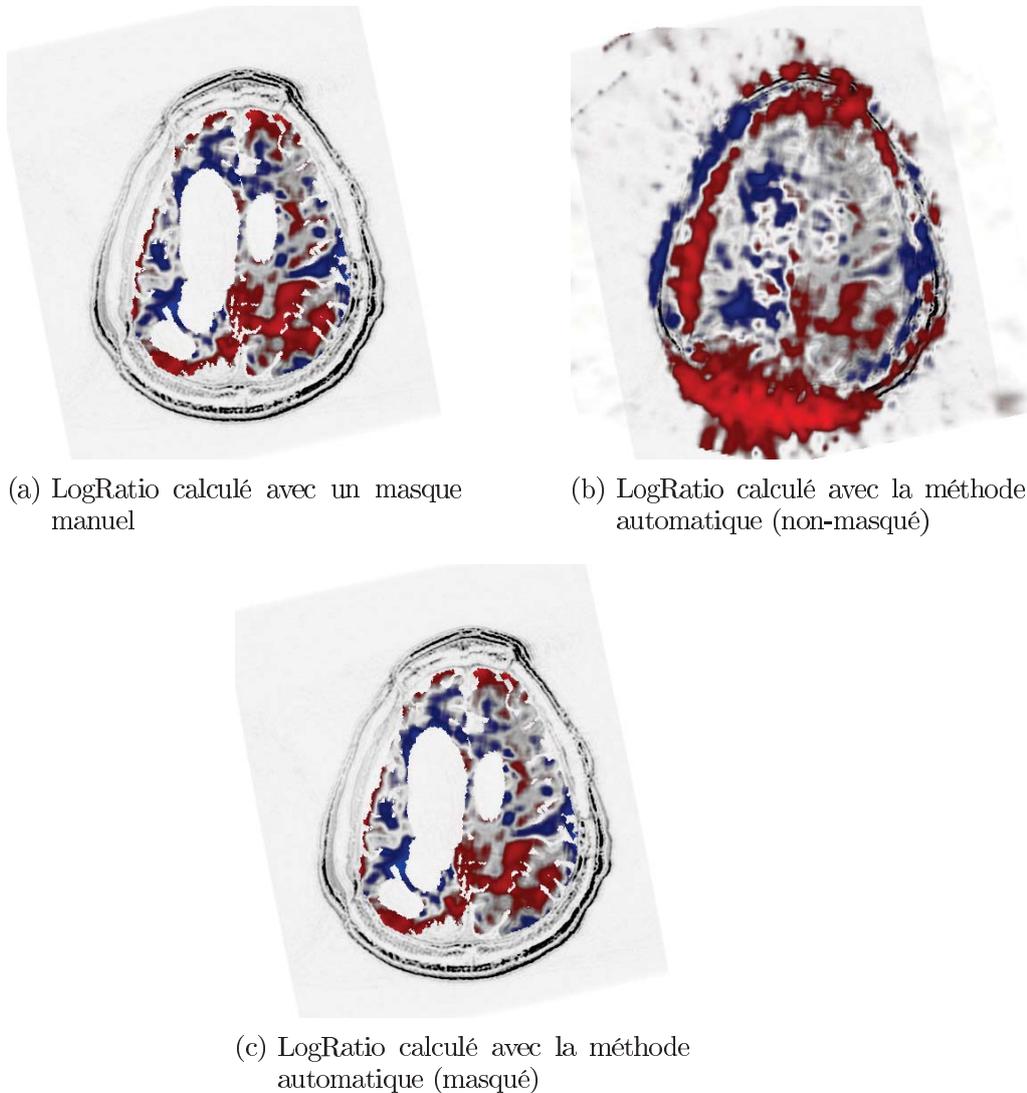
Il est à noter que le nombre important d’intervalles à représenter nécessitera pour l’histogramme comme pour le level-set l’utilisation d’une échelle logarithmique pour l’axe y .



(a) Exemple d'histogramme en échelle logarithmique (b) Level-set associé en échelle logarithmique

FIGURE 2.22 – Étapes du filtrage des valeurs faibles en absence de masque expert.

Il est désormais possible de comparer, les images calculées avec l'utilisation d'un masque expert et sans masque. Afin de simplifier la comparaison et de restreindre la lecture des données à un même espace, les résultats obtenus en absence de masque expert sont aussi présentés filtrés par le masque manuel.



(a) LogRatio calculé avec un masque manuel

(b) LogRatio calculé avec la méthode automatique (non-masqué)

(c) LogRatio calculé avec la méthode automatique (masqué)

FIGURE 2.23 – Comparaison des cartes de la variation métabolique cérébrale avec l'utilisation d'un masque manuel ou la méthode automatique.

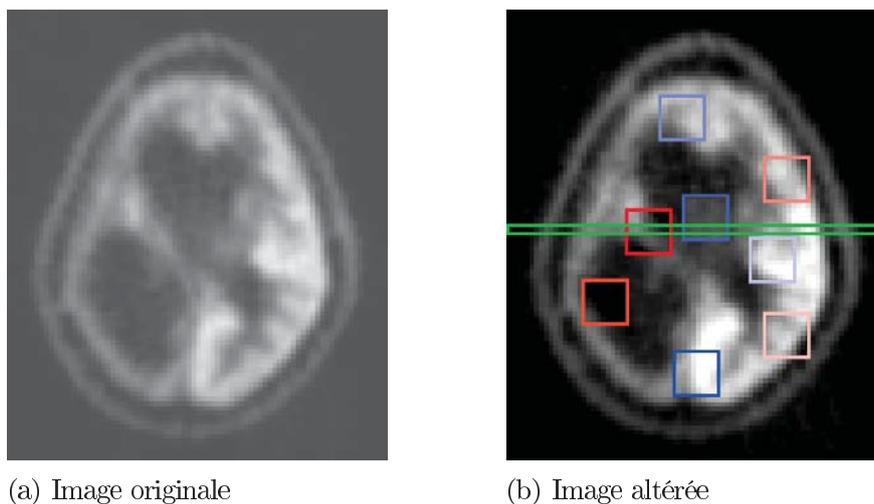
Les résultats observés dans le cerveau grâce à la méthode automatique [figure 2.23.c] sont parfaitement cohérents avec ceux observés grâce à la méthode manuelle [figure 2.23.a]. Comme annoncé plus haut, la différence majeure entre les résultats [figure 2.23.a et 2.23.b] se situe au niveau des os et des tissus mous. Cela s'explique par le fait que dans les imageries TEP-scan comparées, les voxels correspondant à l'os et aux tissus mous présentent des variations de signal trop importantes et donc une valeur de LogRatio trop élevée pour être filtrée. Pour les tissus mous, c'est une variation métabolique faible mais présente qui explique le problème. Dans le cas des os, c'est le signal très fort et très diffus, couplé aux effets de volume partiel du recalage, ainsi que des artefacts d'acquisition, qui sont les principales sources de variations.

Résultats et discussion

Avant de tester la méthode de calcul des cartes de la variation métabolique cérébrale sur de vraies données patients, son comportement a été vérifié sur des données synthétiques contrôlées. Deux cas de figure spécifiques sont testés.

En premier lieu, la méthode doit garantir que dans le cas où aucun changement n'est observable entre les imageries TEP-scan, celle-ci fournit bien un résultat nul. Pour cela, le calcul des cartes de variation métabolique est effectué en comparant une imagerie avec elle même. Le résultat obtenu est conforme au résultat attendu, une image vide (noire).

Deuxièmement, il s'agit de confirmer que la méthode est capable de détecter une augmentation ou une diminution d'activité entre deux imageries. Pour cela une imagerie est artificiellement altérée avant recalage CA-CP. Quatre paires de patches, de 10×10 voxels, traversant l'imagerie selon l'axe axial sont créés. Chaque paire contient un patch dont les voxels sont augmentés d'une valeur donnée, et l'autre diminué de cette même valeur. Les paires de patches sont respectivement altérées de 20%, 40%, 60% et 80% de l'écart type de l'imagerie. Enfin les patches, afin de simuler le bruit d'acquisition, sont bruités à l'aide d'augmentations et diminutions artificiellement créées. Le bruit généré suit une loi poissonnienne, correspondant au bruit type d'une acquisition TEP-scan [25]. Précisons que la méthode est ici testée dans sa version automatique, sans masque manuel, avec filtrage des valeurs faibles.



(a) Image originale

(b) Image altérée

FIGURE 2.24 – Conception de l'image de synthèse pour l'évaluation de la méthode LogRatio.

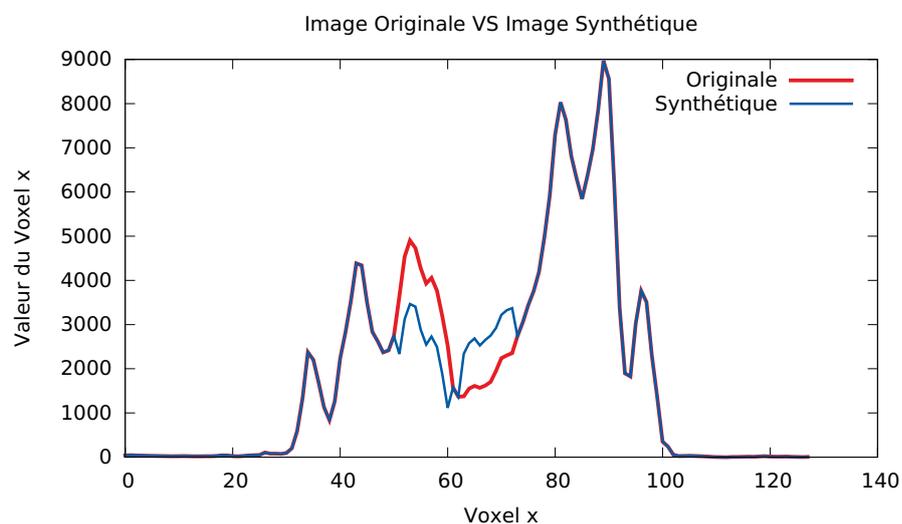


FIGURE 2.25 – Valeur d'une ligne de voxels avant et après application des patches.

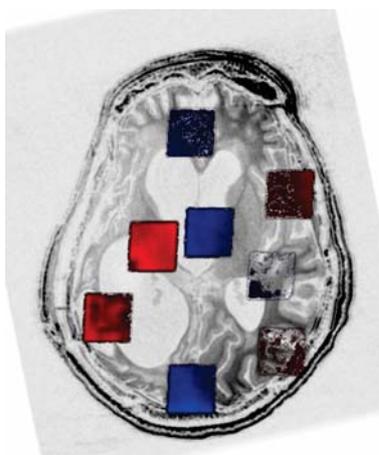


FIGURE 2.26 – LogRatio : Image avec patches vs Image originale

Conformément aux attentes, lors de la comparaison 'Image avec patches vs Image originale', les patches dont le signal a été augmenté apparaissent rouges.

Toujours conformément aux attentes, il est observé une gradation de l'intensité de la couleur rouge des patches de la carte de sortie, en fonction de l'augmentation du signal initial appliquée à ces derniers. Plus l'augmentation de signal d'un patch est importante plus la couleur rouge de sortie est vive. Dans le cas des deux patches ayant subi la plus faible augmentation, la méthode automatique de filtrage "élimine" les voxels présentant peu de variation. Ainsi le patch augmenté le plus faiblement est quasi intégralement supprimé. La même interprétation peut être faite pour les patches dont le signal a été diminué. Enfin, il est important de noter qu'ayant subi plusieurs étapes de recalage, les voxels des deux images présentent des effets de 'volume partiel'. Certains voxels de l'image contiennent du signal issu des patches ainsi que de leur voisinage. Ils présentent donc une valeur "mixte", plus faible que celle du patch original, et peuvent être filtrés par la méthode automatique. Le phénomène reste néanmoins confiné aux bordures des patches et n'influe que très modérément les résultats observés.

La méthode peut maintenant être testée sur les imageries patients et les résultats confrontés aux observations et interprétations cliniques. Les connaissances actuelles ne permettent pas d'anticiper avec exactitude les modifications entraînées par une SCP, en fonction de la localisation des électrodes et des lésions cérébrales des patients. Cependant, un certain nombre d'éléments sont connus. Suite à une SCP, des variations d'activité métaboliques locales (stimulation) et globales sont attendues [22]. L'observation experte a confirmé ces deux éléments. Les variations locales ont été aussi vérifiées par les cartes de variation de métabolisme cérébral qui présentent des zones de variations. Comme annoncé, une augmentation globale a bien été mesurée entre les imageries TEP-scan pré et post SCP lors du processus de génération des cartes, chez l'ensemble des patients. L'expert a aussi confirmé que les variations observées se localisent dans un groupe de régions spécifiques, conformes aux zones a priori modulables par la SCP. Enfin, le sens des variations observées dans les différentes régions a été validé comme pouvant être attendu selon les connaissances a priori.

Chapitre 3

Atlas issu du groupe contrôle

SOMMAIRE

3.1	INTRODUCTION	49
3.2	DESCRIPTION ET MÉTHODOLOGIE	49
3.3	LARGE DEFORMATION DIFFEOMORPHIC METRIC MAPPING (LDMM)	51
3.4	INDIVIDU VERSUS ATLAS ISSU DU GROUPE CONTRÔLE	62
3.4.1	Évaluation	69

3.1 Introduction

3.2 Description et méthodologie

Une fois la comparaison de TEP-scans intra-patient effectuée et afin de resituer l'activité métabolique du patient pré et post SCP par rapport à une activité considérée normale, on souhaite effectuer une comparaison inter-patients entre les imageries patients et un Atlas TEP-scan. Cela soulève deux questions majeures. Comment déterminer et obtenir un Atlas TEP-scan représentatif d'une activité métabolique normale à laquelle comparer les imageries patients? Et comment comparer les imageries patients, très éloignées de la normalité, tant d'un point de vue structurel que métabolique, à cet Atlas TEP-scan normal? L'atlas TEP-scan est un atlas fonctionnel, permettant de disposer d'une référence de l'activité métabolique. Il est défini comme le regroupement des imageries TEP-scan d'un groupe contrôle. La réalisation de cet atlas, fait appel au software AtlasWerks [29], basé sur l'implémentation de la méthode 'Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping' (LDDMM) [4]. Cependant, l'imagerie TEP-scan, trop diffuse, ne se prête pas à la réalisation directe d'un tel atlas par la méthode LDDMM. C'est pourquoi un atlas structurel basé sur l'imagerie CT, nommé Atlas CT est créé au préalable.

L'imagerie CT, X-ray Computed Tomography en anglais, ou imagerie de tomodensitométrie en français, est une imagerie 3D calculée comme la combinaison de plusieurs acquisitions radiographiques selon différents angles. La mesure de signal obtenue pour ce type d'imagerie est une mesure absolue de l'absorption des rayons X par la matière traversée. L'unité de signal CT est l'unité Hounsfield, notée :

$$HU = 1000 \times \frac{\mu_x - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (3.1)$$

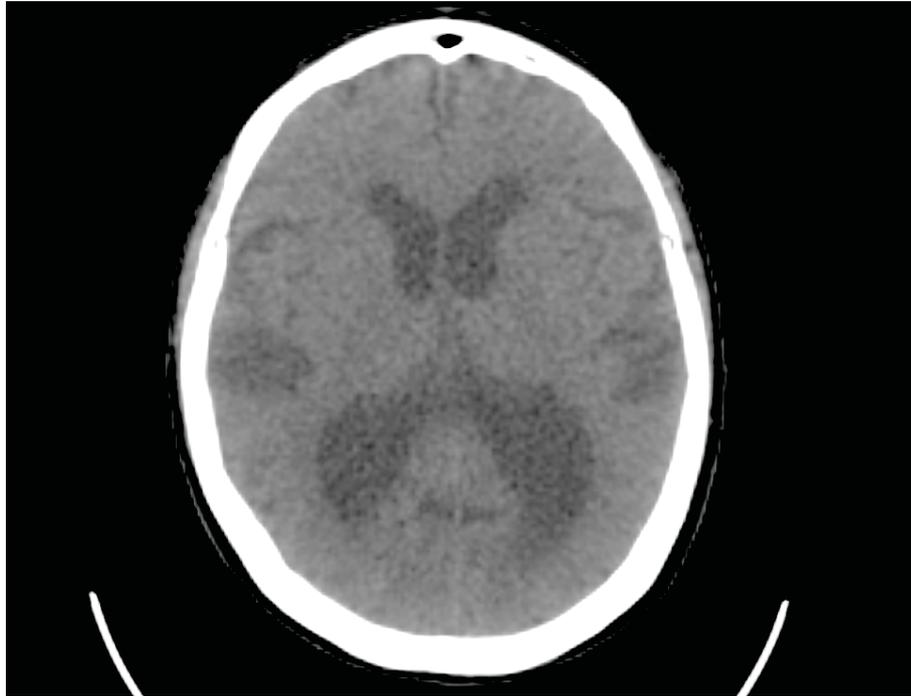


FIGURE 3.1 – Coupe CT.

L'imagerie CT, outre le fait d'être structurale, contrairement à l'imagerie TEP-scan fonctionnelle, présente l'avantage d'être de meilleure résolution ($0.977 \times 0.977 \times 3.27\text{mm}^3$). De plus, l'imagerie CT propose une séparation relativement nette et quantifiable des différents tissus. Ces deux critères font de l'imagerie CT une meilleure candidate pour obtenir des recalages robustes entre les atlas de la "normalité" et les imageries de patients avec d'importantes déformations. L'Atlas CT obtenu permet ensuite la création de l'Atlas TEP-scan ainsi que le recalage des imageries patients vers ce dernier. Les deux atlas, TEP-scan et CT, sont réalisés en utilisant respectivement les imageries TEP-scan et les imageries CT associées, d'un groupe contrôle.

Il est éthiquement difficile de réaliser des imageries TEP-scan de sujets sains, mais il est important de disposer d'imageries TEP-scan acquises selon le même processus (résolution, marqueurs, dose, correction SUV,...). Ce sont donc 13 sujets contrôles, issus du même protocole d'acquisition de TEP-scan que les patients de l'étude DBS Post-coma (MEMENTO), qui sont utilisés. Ces 13 sujets contrôles ont été choisis car ils présentent une activité du métabolisme cérébral normale, selon l'avis de deux experts.

Les données initiales à disposition sont :

Pour les patients :

- Une imagerie IRM structurale : IRM pondérée en T1 (machine GE Discovery MR 750, 3 tesla ; Résolution : $0.47 \times 0.47 \times 0.7\text{mm}^3$).
- Deux imageries TEP-scan, en condition de pré et post stimulation SCP : TEP-scan $^{18}\text{F-FDG}$ (GE Discovery PET-scan ; Résolution : $2.34 \times 2.34 \times 3.27\text{mm}^3$; Protocole MEMENTO).

- Imagerie CT associée (GE Discovery PET-scan ; Résolution : $0.977 \times 0.977 \times 3.27\text{mm}^3$).

Pour le groupe contrôle : (13 individus)

- TEP-scan ^{18}F -FDG (GE Discovery PET-scan ; Résolution : $2.34 \times 2.34 \times 3.27\text{mm}^3$; Protocole MEMENTO)
- Imagerie CT associée (GE Discovery PET-scan ; Résolution : $0.977 \times 0.977 \times 3.27\text{mm}^3$).

3.3 Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDMM)

La méthode LDDMM [29] permet de créer un Atlas moyen représentatif d'une population à partir d'une collection de données anatomiques. Afin d'éviter le biais des méthodes utilisant un recalage vers un atlas préexistant, la méthode LDDMM propose d'estimer simultanément les "champs de déformation", Deformation Field en anglais (DF), spécifiques à chaque imagerie ainsi que l'Atlas. Un DF est une grille associée à une image, qui à chaque voxel associe un tenseur de déformation. L'atlas est alors défini comme la moyenne de l'ensemble des imageries transformées qui nécessite la plus petite déformation globale pour correspondre au mieux aux imageries d'origine.

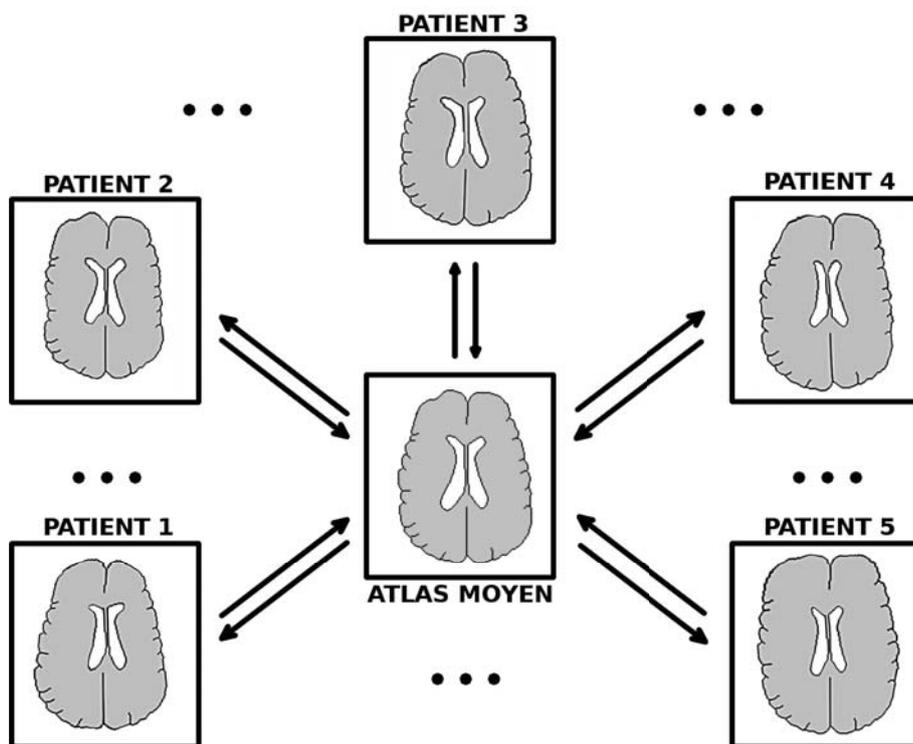


FIGURE 3.2 – *Processus de construction d'Atlas AtlasWerks.*

La méthode LDDMM présente trois aspects importants. C'est une méthode : diffeomorphique, symétrique et apte à gérer de larges déformations.

- La méthode est diffeomorphique. Elle garantit que les transformations calculées sont des bijections différentiables, dont les bijections réciproques sont aussi différentiables ;

- Elle est symétrique car elle garantit par construction que chaque DF produit est un difféomorphisme dont l'inverse est aussi un difféomorphisme ;
- Enfin contrairement à de nombreuses méthodes, elle ne nécessite pas de se contraindre exclusivement à de petites déformations.

L'estimation des DFs et de l'Atlas moyen sont effectués simultanément, sous la forme d'un problème de minimisation d'énergie à deux critères. Problème exprimé comme suit :

$$\{\hat{h}_i, \hat{I}\} = \underset{h_i, I}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^N \int_{\Omega} (I_i(h_i(x)) - I(x))^2 + \int_0^1 \int_{\Omega} \|L\nu_i(x, t)\|^2 dx dt \quad (3.2)$$

Avec : \hat{h}_i l'ensemble des DF des N images, \hat{I} l'Atlas, I_i la ième image, h_i le ième Df, L un opérateur différentiel et ν_i le champ de déformation de la ième image. Le premier terme de ce problème, la somme, garantit que l'écart entre chaque image I_i et leur image transformée respective $I_i(h_i(x))$ est minimum. Le second terme permet de garantir que les DFs sont des difféomorphismes symétriques, en pénalisant les autres types de DFs par l'intermédiaire de l'opérateur L .

Cependant, le problème de minimisation multi-critère est complexe à résoudre. Il est possible de simplifier ce dernier en constatant que pour un DF h_i fixé, l'Atlas \hat{I} qui minimise l'équation précédente (X), est obtenu de la manière suivante [29] :

$$\hat{I}(x) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i(h_i(x)) \quad (3.3)$$

Ainsi l'Atlas \hat{I} peut être calculé comme la moyenne arithmétique de l'ensemble des N images déformées $I_i(h_i(x))$. Le problème de minimisation de la méthode LDDMM peut donc être réécrit sous la forme :

$$\hat{h}_i = \underset{h_i}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^N \int_{\Omega} \left(I_i(h_i(x)) - \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N I_j(h_i(x)) \right)^2 + \int_0^1 \int_{\Omega} \|L\nu_i(x, t)\|^2 dx dt \quad (3.4)$$

Le premier terme du problème, la somme, représente désormais la minimisation de l'écart entre chacune des images déformées par leur DFs respectifs, $I_i(h_i(x))$, et l'Atlas moyen des images déformées. Le second terme reste lui inchangé.

L'implémentation est effectuée sous la forme d'une approche itérative gloutonne, avec k le nombre d'itérations. La première étape est le calcul de l'Atlas moyen à partir des N images déformées.

$$\hat{I}^k(x) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i^k(x) \quad (3.5)$$

La seconde étape est le calcul des mises à jour des vitesses des DFs. Ces mises à jour sont calculées en appliquant l'inverse de l'opérateur différentiel L à la fonction de force suivante :

$$F_i^k(x) = -[I_i^k(x) - \hat{I}_i^k(x)] \nabla I_i^k(x) \quad (3.6)$$

Avec ∇ le gradient.

Dans AtlasWerks ce calcul est effectué dans le domaine de Fourier [29]. La première chose à noter est que l'utilisation directe d'AtlasWerks sur les TEP-scans,

ne fournit pas un Atlas TEP-scan exploitable. En effet, les imageries TEP-scan, sont des imageries fonctionnelles métaboliques de faible résolution ($2.34 \times 2.34 \times 3.27mm^3$) et, par construction, présentent des variations de signal très diffuses. Les champs de déformation calculés par la méthode fournissent par conséquent un Atlas issu de recalage impropre et donc inexploitable.

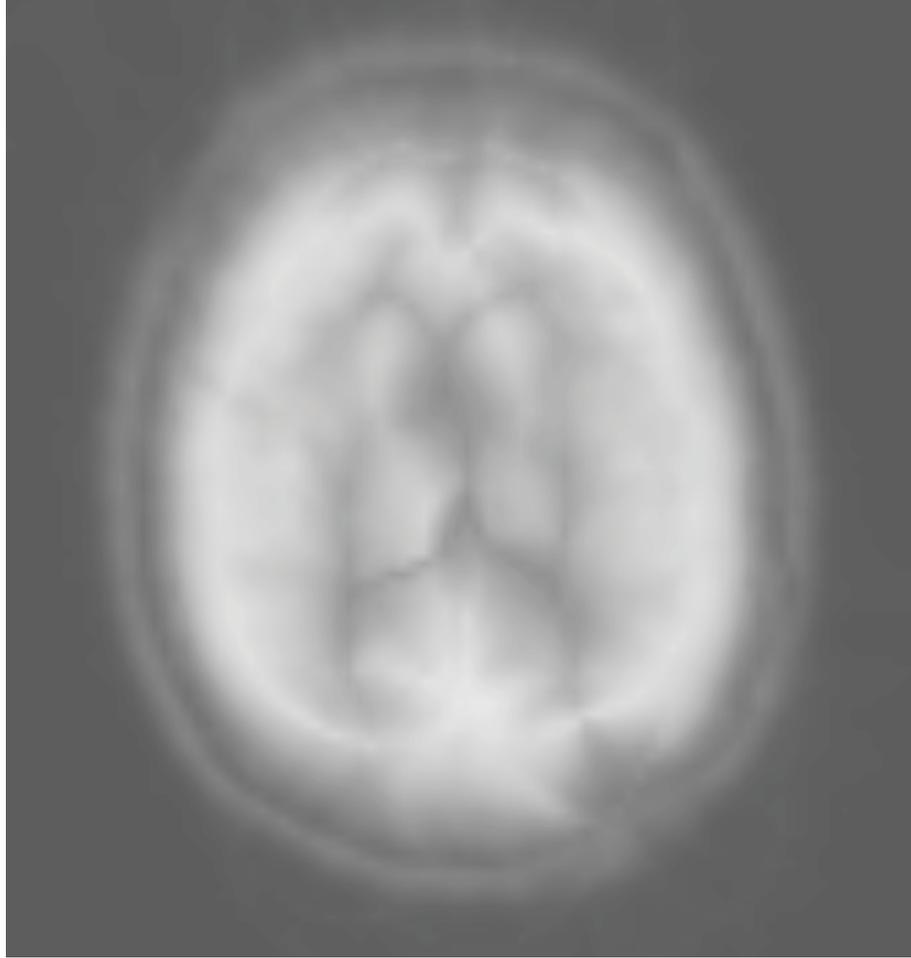


FIGURE 3.3 – *Exemple de coupe de l'Atlas TEP-scan incorrect.*

C'est pourquoi, afin de créer les Atlas TEP-scan et CT dans le même espace (recalés), et puisque qu'il n'est pas possible d'obtenir un Atlas TEP-scan convenable par une utilisation directe d'AtlasWerks, les deux Atlas vont être créés en utilisant les mêmes transformations, issues de la création de l'Atlas CT. Les étapes du processus sont alors les suivantes :

- Disposer pour tous les sujets du groupe contrôle d'une imagerie structurale CT plus adaptée au recalage.
- Recaler et ré-échantillonner les imageries CT vers une imagerie CT choisie, afin de disposer d'un recalage initial correct. (Recalage rigide à 6° de liberté)
- Recaler et ré-échantillonner chaque TEP-scan de chaque sujet du groupe contrôle vers son imagerie CT associée. (Recalage rigide à 6° de liberté)
- Générer, avec AtlasWerks, l'Atlas et les champs de déformation à partir des imageries CT recalées.
- Appliquer les champ de déformation respectifs à chaque sujet au TEP-scan recalé.
- Calculer l'Atlas TEP-scan à partir des TEP-scans groupe contrôle déformés.

Cependant, les imageries CT initiales contiennent beaucoup de voxels dont le signal n'est pas représentatif du sujet. Par exemple, le signal de la table et du coussin utilisé lors de l'acquisition. Ce signal doit être filtré.

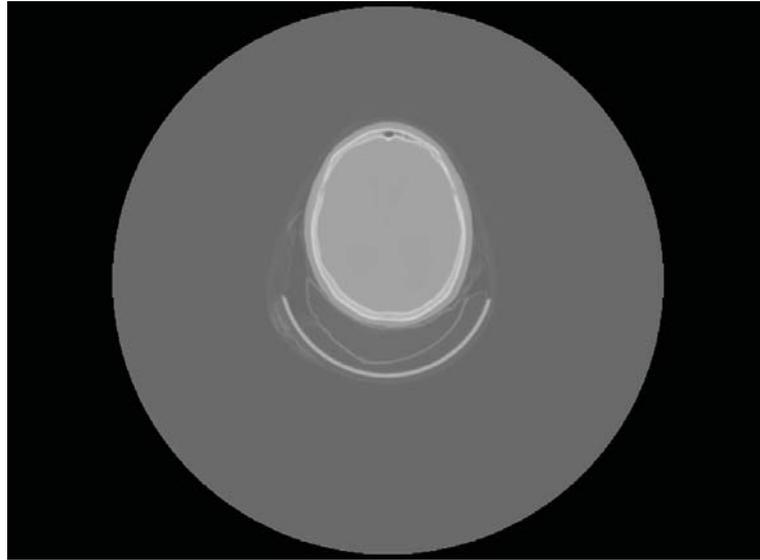


FIGURE 3.4 – *Exemple de coupe CT brute.*

Avant d'utiliser AtlasWerks il est donc nécessaire de filtrer l'information pertinente des imageries CT. L'information véhiculée par le signal CT est assez bien définie, et la valeur des différents tissus observés, en unités Hounsfield, connue.

Air	$-1000HU$
Graisse	$-100HU$ à $-500HU$
Eau	$0HU$
Liquide cérébro-spinal (LCS)	$+15HU$
Muscle	$+10HU$ à $+40HU$
Matière blanche	$+20HU$ à $+30HU$
Matière grise	$+37HU$ à $+45HU$
Sang	$+30HU$ à $+45HU$
Tissus mous	$+100HU$ à $+300HU$
Os	$+700HU$ et plus

Afin d'optimiser le recalage fourni par AtlasWerks, l'étape de filtrage doit conserver le maximum d'informations pertinentes. Si les signaux de l'air, de l'eau et de la graisse doivent être éliminés, il est cependant important de conserver les signaux de la matière grise, de la matière blanche, de l'os et des ventricules. En effet, l'utilisation des imageries CT n'est qu'un moyen intermédiaire d'obtenir les DFs à appliquer aux imageries TEP-scan. Si seule la boîte crânienne est conservée, les informations de déformation du tissu cérébral seraient peu pertinentes. En contre partie, si seuls matière grise, matière blanche et ventricules étaient conservées, la méthode perdrait une information de signal très contrastée permettant une bonne contrainte des déformations, l'os. Or c'est précisément l'absence de ce type de contraintes qui rend l'application directe de la méthode AtlasWerks aux imageries TEP-scan inadaptée. Les bornes théoriques du filtrage sont donc $+0$ et $+15$ unités Hounsfield. Or dans la réalité les tissus ne sont pas toujours parfaitement distincts à l'échelle d'un voxel et un tel filtrage tend à faire perdre de l'information. Avec un seuillage utilisant les bornes théoriques, une partie du signal intra-crânien est perdu, notamment au niveau de l'interface entre ventricules et cerveau.

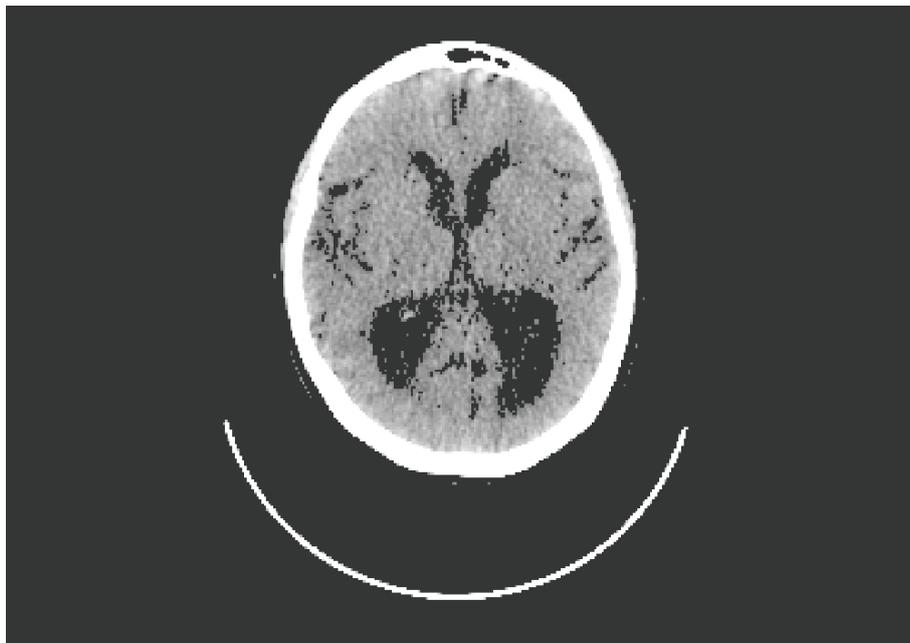


FIGURE 3.5 – Coupe de l'Atlas CT avec un seuillage placé à 15 HU.

Après plusieurs tests, le seuil qui semble le plus pertinent, offrant la meilleure balance entre filtrage et conservation de l'information, est 0.

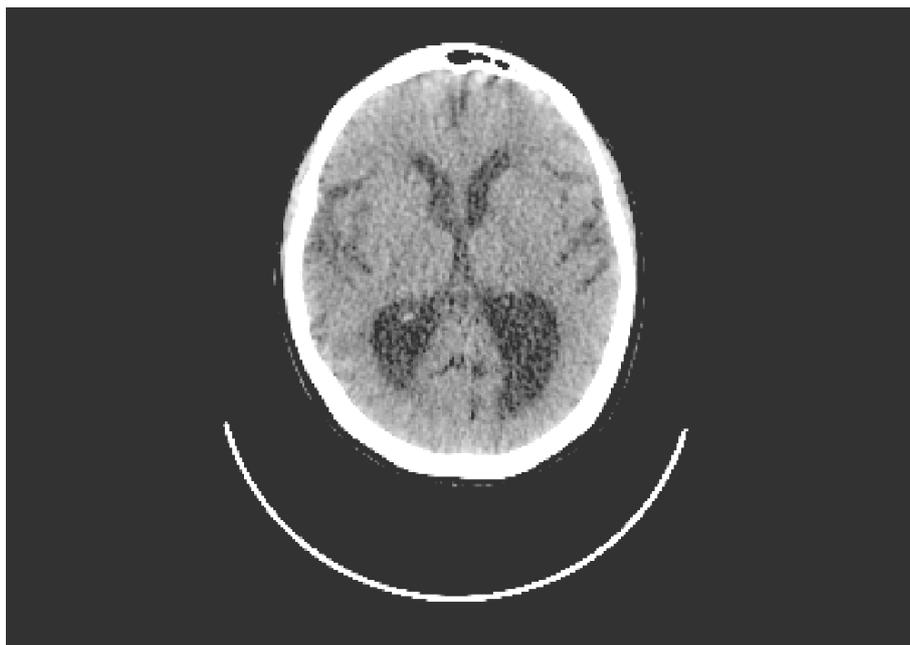


FIGURE 3.6 – Coupe de l'Atlas CT avec un seuillage placé à 0 HU.

Malgré tout, l'imagerie CT ainsi filtrée, contient toujours du signal non pertinent. D'une part, du signal résiduel à proximité de l'extérieur de la boîte crânienne, mais aussi et surtout le berceau d'acquisition. Deux informations importantes sont utilisées pour séparer les signaux. Premièrement le signal de la boîte crânienne et du cerveau est compact dans l'espace, tout en étant distinct spatialement des autres signaux. Deuxièmement, après filtrage, le signal d'intérêt représente la plus grande portion des voxels de l'image contenant du signal. En se basant sur ces deux caractéristiques, il est aisé de classifier les voxels appartenant aux différentes composantes connexes du volume afin d'isoler les différents signaux. Il est ensuite

possible de ne sélectionner que les voxels de la composante représentant le plus grand pourcentage de l'image.

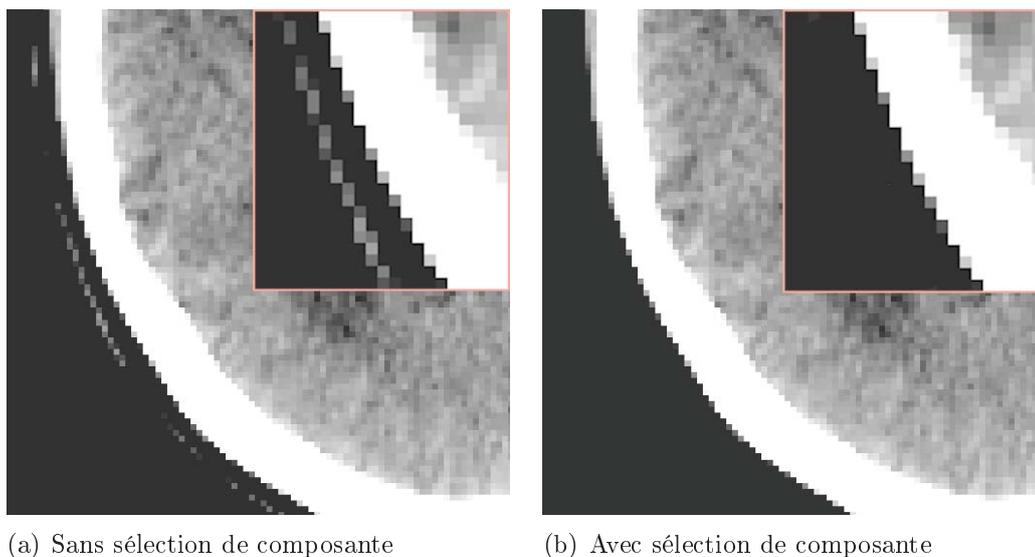


FIGURE 3.7 – *Détail d'exemple de coupe de composantes de l'Atlas CT.*

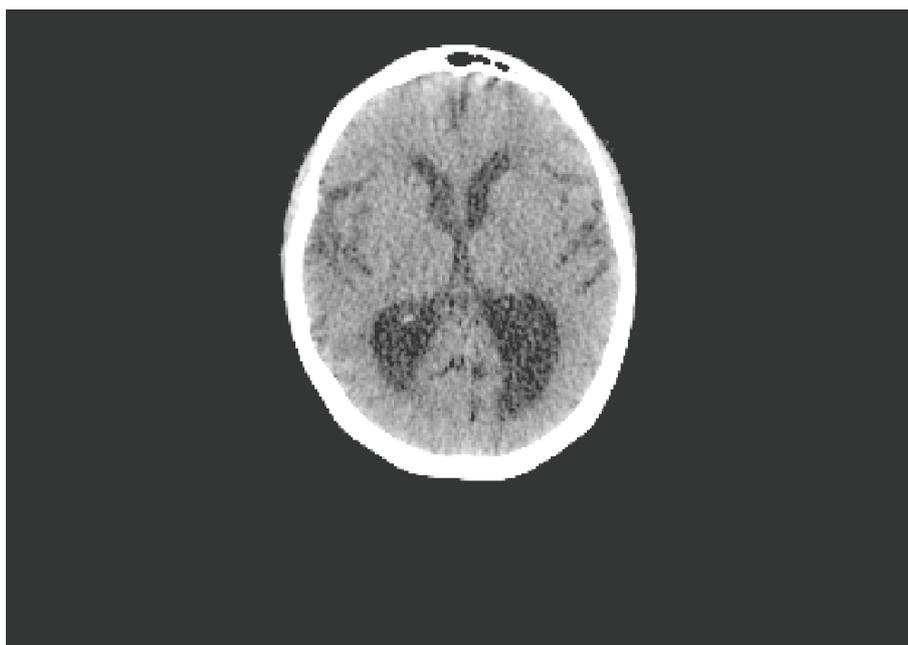


FIGURE 3.8 – *Coupe résultat de la composante pour Atlas CT.*

Une dernière étape s'avère ensuite nécessaire. La composante sélectionnée bien qu'englobant les tissus attendus, matière blanche et grise, os et liquide-céphalo-rachidien, présente de nombreux 'trous'. Ces 'trous' correspondent très majoritairement à des voxels représentant le liquide cérébro-spinal qui ont été filtrés lors de l'étape de seuillage précédentes. Pour palier cela, une fermeture morphologique est appliquée à la composante.

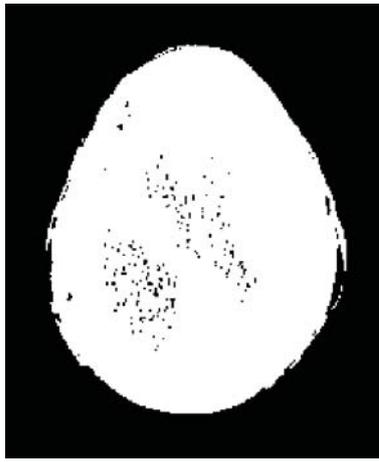


FIGURE 3.9 – Exemple de coupe de composante “trouée”.

La morphologie mathématique est une théorie qui s’appuie sur la théorie des ensembles, des treillis, de la topologie des fermés [47]. Cette théorie est particulièrement utilisée en analyse et traitement d’image, en permettant entre autres l’étude des objets selon leur taille, leur forme, leur relation topologique avec leur voisinage. En proposant différentes transformations, elle permet par exemple le filtrage et la segmentation d’une image. Ne seront détaillées ici que les deux opérations de base les plus classiques de la morphologie mathématique, l’érosion et la dilatation, ainsi que deux de leur compositions, l’ouverture et la fermeture, dans le cas d’image binaires. Seront aussi détaillées leurs propriétés et utilisations. Pour plus d’informations, il est possible de se référer aux différents travaux sur le sujet [40].

Les transformations de morphologie mathématique peuvent être non-linéaires, non-réversibles et/ou idempotentes. La non-linéarité signifie qu’appliquer à une image une transformation A , puis B , ne fournit pas le même résultat qu’appliquer la transformation B puis la transformation A . La non-réversibilité signifie que la transformation perd de l’information et donc qu’appliquer une transformation A puis son inverse A^{-1} ne permet pas de retrouver l’image initiale. Enfin l’idempotence garantit qu’appliquer une fois ou de multiples fois la transformation A à une image binaire fournit le même résultat.

L’approche ensembliste de la morphologie en mathématiques s’intéresse aux relations (réunions, intersections, etc.) entre deux ensembles. Ici, les deux ensembles sont, d’une part le ou les objets contenus dans une image binaire (X), et un second ensemble nommé élément structurant (S) dont sont choisis la taille, la forme et le centre d’attache. Une transformation morphologique est définie comme la modification d’une image binaire, par un élément structurant S et une relation ensembliste R , en examinant en chaque point de l’image si R est vérifiée entre X et S translaté. Le symétrique de l’élément S par rapport à son centre d’attache est noté \check{S} . Si S est symétrique par rapport à son centre alors, $S = \check{S}$.

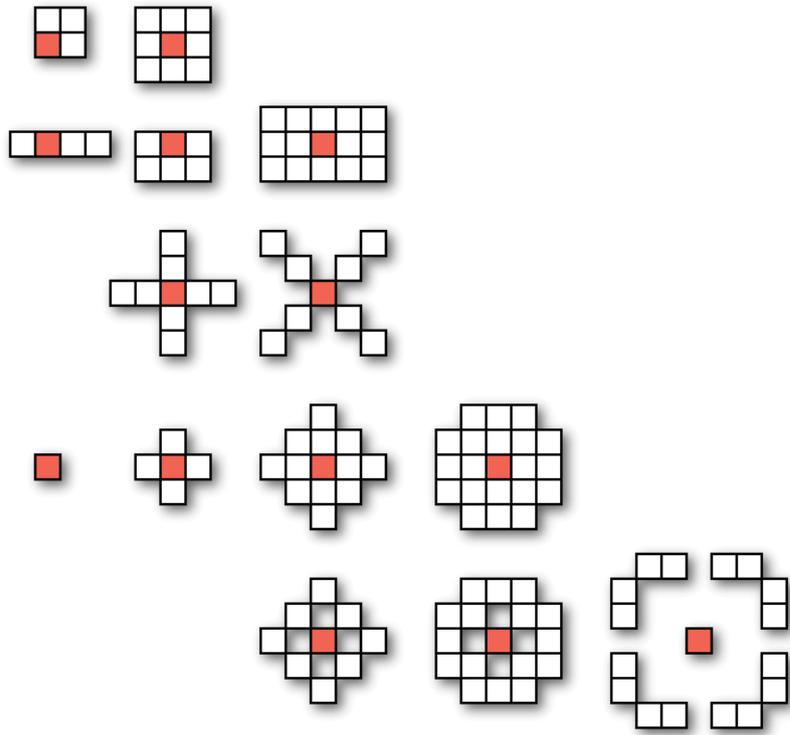


FIGURE 3.10 – *Exemple de différents éléments structurants : Carrés, rectangles, croix, disque et anneaux.*

La définition des opérations morphologiques telles que l'érosion et la dilatation, reposent sur la définition de l'addition de Minkowski, écrite comme l'addition vectorielle suivante :

$$X \oplus Y = \{x + y | x \in X, y \in Y\} \quad (3.7)$$

L'érosion peut être écrite :

$$\begin{aligned} E(X, S) &= X \ominus \check{S} \\ &= \{x | \forall s \in S, x + s \in \check{X}\} \end{aligned} \quad (3.8)$$

L'érosion est une transformation non-inversible.

La dilatation peut être écrite :

$$\begin{aligned} D(X, S) &= X \oplus \check{S} \\ &= \{x + s | x \in X, s \in \check{S}\} \end{aligned} \quad (3.9)$$

La dilatation est une transformation non-inversible.

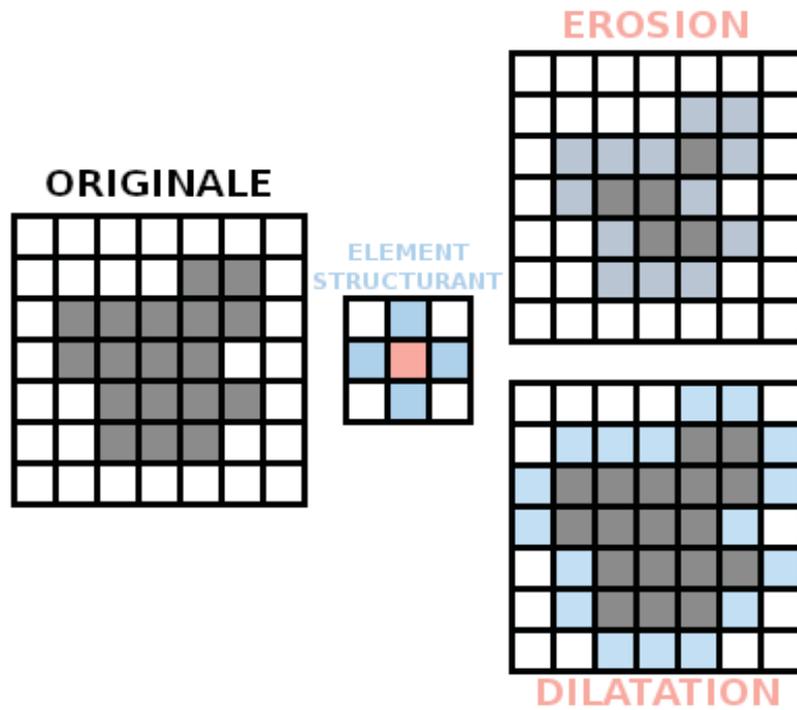


FIGURE 3.11 – Exemple d'érosion et de dilatation avec un élément structurant croix 1.

Les deux transformations suivantes, ouverture et fermeture, sont les deux plus simples compositions de l'érosion et de la dilatation, toutes deux idempotentes. Ainsi l'ouverture est définie comme une érosion suivie d'une dilatation :

$$O(X, S) = D[E(X, S), \check{S}] \quad (3.10)$$

L'ouverture permet de manière générale de supprimer les isthmes. En effet, l'étape d'érosion permet de "déconnecter" les composantes connexes n'étant en contact que par très peu de pixels. Puis l'étape de dilatation permet de retrouver le contour global originel de l'objet qui avait été érodé.

Et la fermeture comme une dilatation suivie d'une érosion :

$$F(X, S) = E[D(X, S), \check{S}] \quad (3.11)$$

La fermeture permet de combler les "trous" dans les objets, pour peu que ceux-ci soient plus petits que l'élément structurant. En effet, la première étape de dilatation, s'effectue aussi à l'intérieur des objets, comblant les "trous". Puis l'étape d'érosion permet de retrouver le contour originel global de l'objet précédemment dilaté.

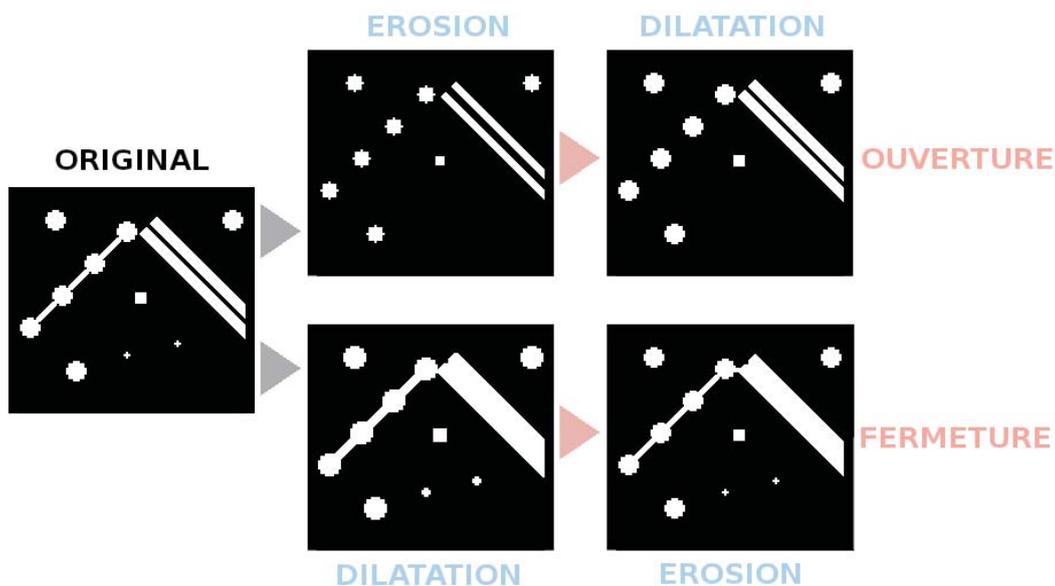


FIGURE 3.12 – Exemple et effets des opérations morphologiques (dilatation, érosion) et de leurs compositions (ouverture, fermeture).

Afin de combler les trous observés dans la sélection issue du seuillage des imageries CT, une opération morphologique de fermeture est appliquée.

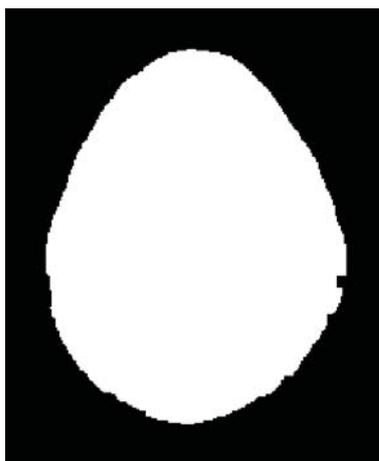
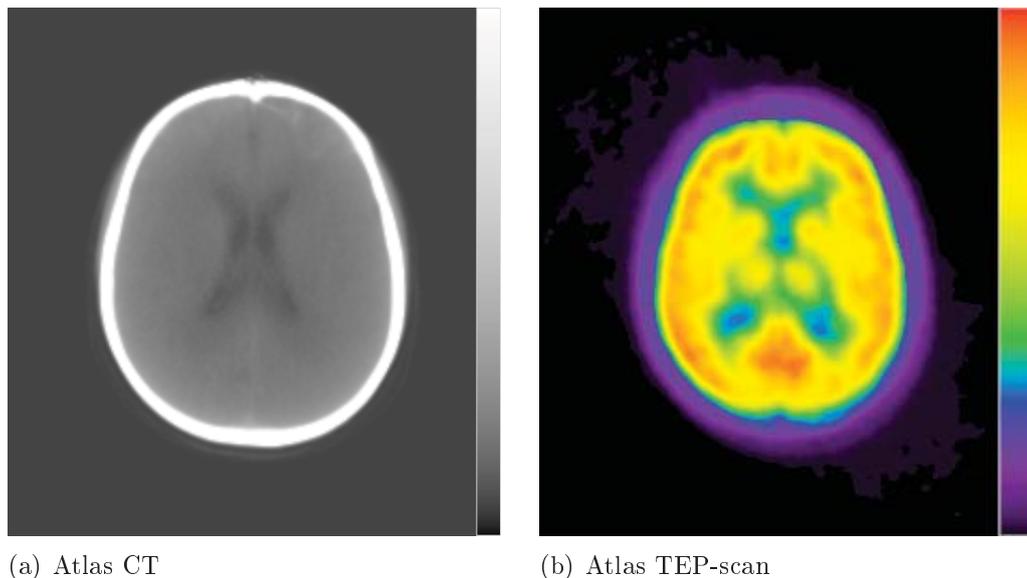


FIGURE 3.13 – Masque de la sélection CT sur un patient, après fermeture morphologique.

Une fois l'ensemble des imageries du groupe contrôle ainsi traité, le processus de création des Atlas CT et TEP-scan est effectué : recalage et ré-échantillonnage des imageries CT et TEP-scan vers une image de référence CT, utilisation d'AtlasWerks sur les données CT pour générer l'Atlas CT, extraction des champs de déformation, calcul de l'Atlas TEP-scan.

FIGURE 3.14 – *Exemple de coupe axiale des Atlas.*

3.4 Individu versus Atlas issu du groupe contrôle

Une réponse a été apportée à la question de savoir comment déterminer et obtenir un Atlas TEP-scan représentatif d'une activité métabolique normale à laquelle comparer les imageries patients, dans le chapitre précédent. Cependant, il reste la question de la comparaison des imageries patients, très éloignées de la normalité tant d'un point de vue structurel que métabolique, à l'Atlas TEP-scan du groupe contrôle.

En premier lieu, il est préférable de contourner la difficulté d'une étape de recalage des imageries fonctionnelles en s'appuyant plutôt sur les imageries structurelles disponibles, les imageries CT patients et Atlas CT. En effet comme évoqué précédemment, les imageries fonctionnelles présentent majoritairement des variations de signal interne très diffuses. L'absence d'amers nets fait tendre les méthodes de recalage vers des résultats imprécis, contrairement aux imageries structurelles présentant des variations de signal plus franches.

Cependant, cela n'est pas suffisant. En effet comme expliqué dans le chapitre 1.3, les méthodes de recalage classiques ne sont pas assez robustes aux importantes déformations cérébrales observables chez les patients. Il faut donc proposer une approche de recalage plus adaptée aux spécificités des imageries et des patients de l'étude DBS Post-coma.

Puisque les cerveaux fortement endommagés des patients sont la source du problème, l'approche proposée est d'effectuer un recalage s'appuyant sur la boîte crânienne. Deux hypothèses sont formulées. Un, la localisation du cerveau dans la boîte crânienne est globalement stable. Deux, la boîte crânienne d'un individu, même présentant des lésions cérébrales importantes est assimilable à une sphère déformée. L'idée est donc d'utiliser ces propriétés d'invariance lors du recalage. L'objectif n'est plus de recaler les cerveaux entre eux mais les boîtes crâniennes. Afin d'accommoder les différentes formes de boîtes crâniennes, c'est une information dérivée, la distance de Maurer, qui va être utilisée.

Le recalage utilisé est un recalage élastique, dit recalage des démons diffeomorphiques. Une fois les champs de déformation calculés pour le recalage des imageries

structurelles, ceux-ci peuvent être appliqués aux imageries fonctionnelles, pour peu que toutes les imageries soient recalées. Enfin, afin de faciliter l'interprétation des résultats par l'expert, les résultats sont présentés dans l'espace CA-CP.

Le protocole suivant a donc été réalisé, afin de disposer de toutes les images nécessaires dans un même espace, avec une même résolution et recalées CA-CP :

- Recalage CA-CP des Atlas TEP-scan et CT.
- Recalage de toutes les imageries patients vers l'imagerie CT de ce dernier.
- Calcul des cartes de distance signée de Maurer pour les imageries patients CT et l'Atlas CT. (Signed Maurer Distance Map, SMDM)
- Recalage Difféomorphique des cartes de distance signée du patient et de l'Atlas. (Calcul des champs de déformation : 'Deformation Field', DF)
- Application des champs de déformation à l'ensemble des imageries patients précédemment recalées.

De manière synthétique, voilà à quoi ressemble le protocole de recalage :

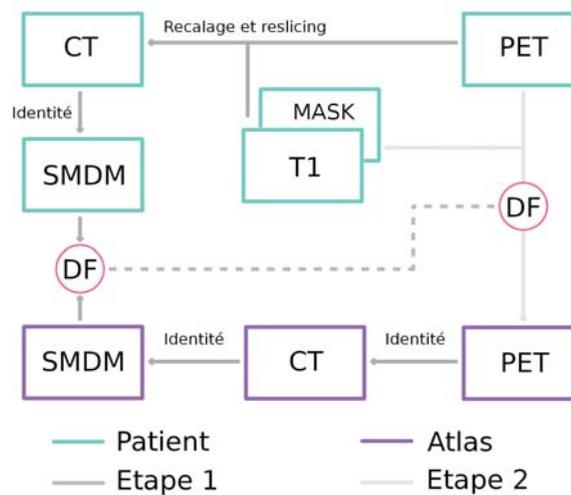


FIGURE 3.15 – Schéma du protocole de recalage.

Si les étapes de recalage des différentes imageries TEP-scan vers les imageries CT sont effectuées à l'aide d'un processus identique à celui utilisé lors de la création des cartes de variations métabolique : recalage rigide à 6° de liberté (MMI), deux étapes font appel à de nouveaux processus. Ces nouveaux processus, le calcul de la distance de Maurer et le calcul des champs de déformation, vont être l'objet des chapitres suivants.

Distance de Maurer

La distance de Maurer est définie comme la mesure de la distance euclidienne d'un pixel vide (0) d'une image binaire, au plus proche pixel d'un objet de l'image (1). Lorsque l'objet en question est creux et fermé, l'intérieur est considéré comme ayant une distance négative, et l'extérieur une distance positive et le nom de la méthode changé en distance signée de Maurer.

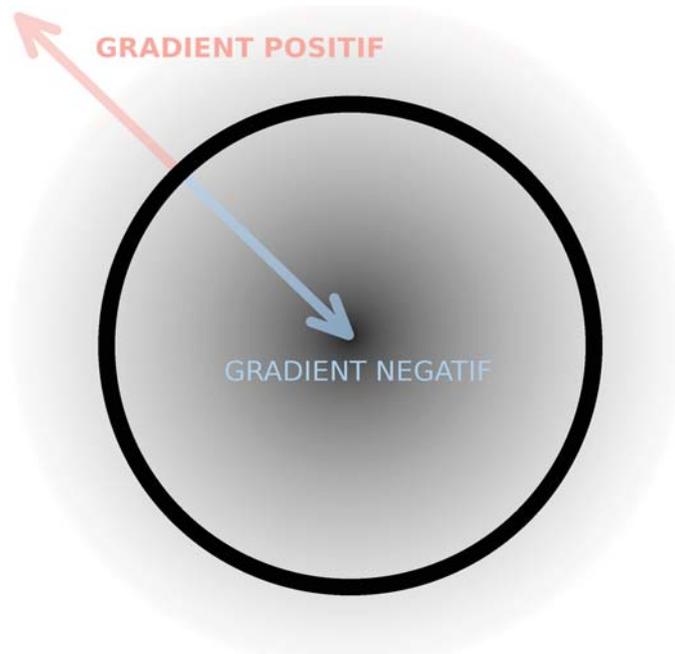


FIGURE 3.16 – Schéma d'une coupe de carte de distances signées de Maurer d'une sphère.

La première étape pour pouvoir calculer la carte de distance de Maurer est d'extraire la boîte crânienne des différentes imageries CT et de l'Atlas CT. Pour cela, il est possible de réutiliser la méthode évoquée dans le chapitre précédent, le seuillage des images. En se basant sur le tableau de correspondance tissu/unité Hounsfield de la section 3.3, la valeur de seuillage théorique est déterminée comme comprise entre $300HU$ et $700HU$. La valeur choisie en pratique est $310HU$, et ce afin d'éliminer les tissus mous, tout en conservant un maximum de la boîte crânienne, permettant en aval de la méthode de refermer cette dernière plus simplement.

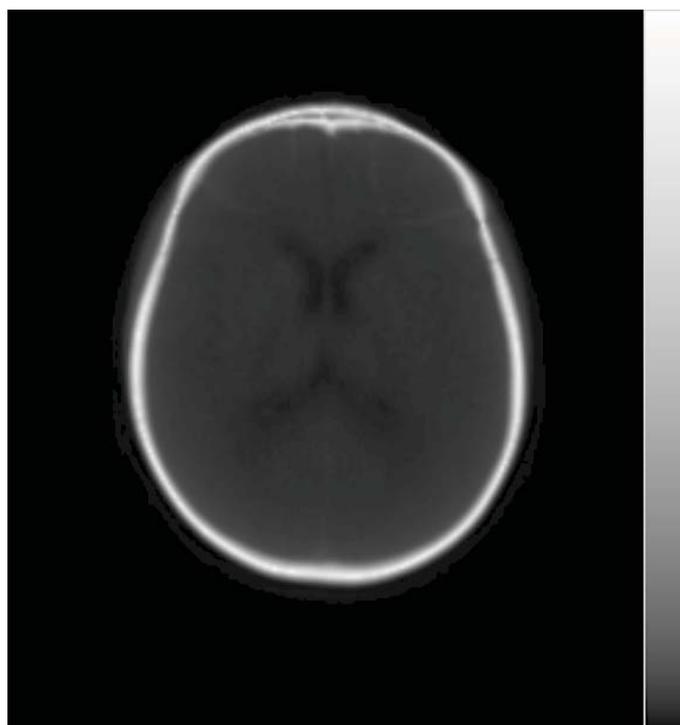
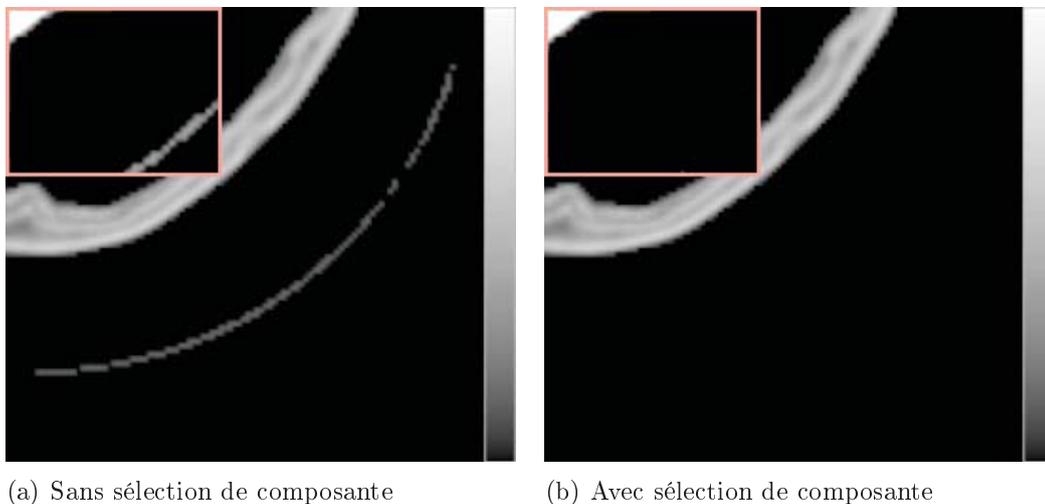


FIGURE 3.17 – Coupe de l'Atlas CT après seuillage.

Cette étape fonctionne très bien dans le cas de l'Atlas CT. Cependant, les imageries patients présentent des traces du berceau d'acquisition. En effet la densité de ce dernier est assez proche de la valeur choisie. Afin de le supprimer des images, comme précédemment, seule la composante connexe représentant le plus important pourcentage de l'image est conservée.



(a) Sans sélection de composante

(b) Avec sélection de composante

FIGURE 3.18 – Coupes de l'imagerie CT patient après seuillage.

La dernière étape avant de calculer la carte de distance de Maurer, est de s'assurer que la boîte crânienne est un objet binaire fermé. En effet celle-ci n'est pas initialement une structure binaire close. La conversion en binaire est effectuée simplement. Si un voxel contient du signal, sa nouvelle valeur est 1, sinon sa valeur reste nulle. Puis, comme la boîte crânienne présente principalement deux trous importants, le trou occipital, où viennent s'attacher les vertèbres cervicales et le trou au niveau du palais, ceux-ci sont comblés manuellement. Les images binaires de la boîte crânienne sont parcourues à l'aide d'un éditeur d'images, selon les trois axes et les trous refermés en respectant la règle suivante : n'ajouter que le minimum de voxels pour fermer la structure (plus court chemin).

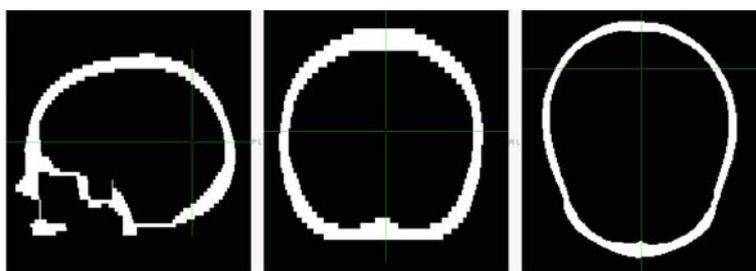


FIGURE 3.19 – Fermeture manuelle de la boîte crânienne.

Comme l'étape précédente est manuelle et fastidieuse, afin de garantir que la structure fabriquée est belle et bien close, la transformation morphologique de fermeture est appliquée. L'élément structurant utilisé est un cube de trois pixels d'arête. À noter qu'il serait intéressant d'automatiser ces étapes en utilisant des méthodes de types 'hole filling', 'plus court chemin', 'A*', 'Dijkstra', 'Snake 3d' ou encore 'Force-ballon' [13, 15, 26, 30].

La carte de distance signée de Maurer peut maintenant être calculée sur les objets ainsi créés.

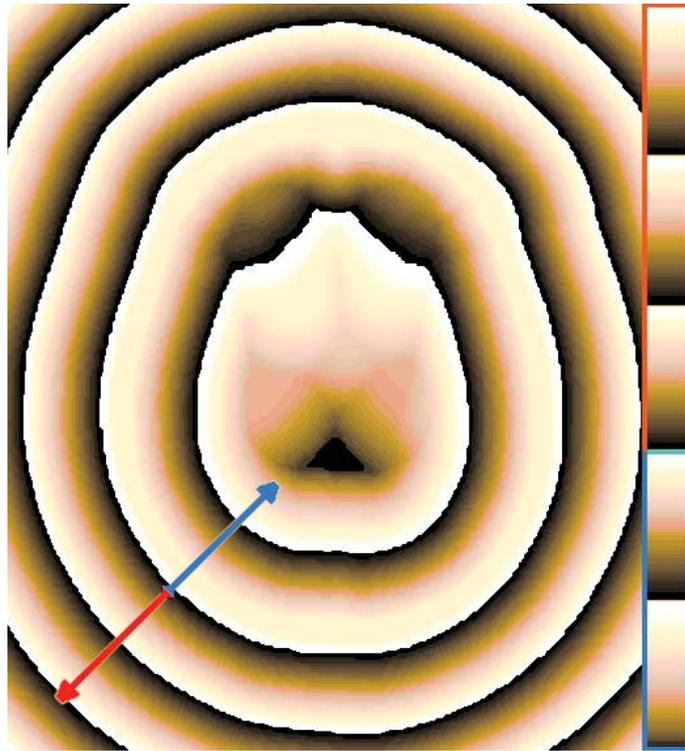


FIGURE 3.20 – Coupe de la carte de distances signées de Maurer de l’Atlas CT.

Une fois les cartes de distance signée de Maurer calculées pour les imageries CT patients et l’Atlas, il faut maintenant les recalculer.

Démons diffeomorphiques

La méthode des démons diffeomorphiques, dont les détails peuvent être trouvés dans l’article de T. Vercauteren et al. [65] est une méthode de recalage non-rigide, non-paramétrique. Elle permet de déterminer le champ de déformation permettant de recalculer une image dite source vers une image dite cible. Les démons sont définis comme les petites forces locales en chaque voxel, poussant l’image pour la déformer. Les équations utilisées pour calculer ces forces sont des dérivées spécifiques du “flow optique” qui une fois régularisées par un lissage spécifique garantissent l’inversibilité.

Soit s , une transformation spatiale d’un point de l’image Fixe (F) vers l’espace de l’image Mobile (M). S un champ de déplacement, et p un pixel. Il est possible de définir :

$$s : p \mapsto p + S(p) \quad (3.12)$$

La mesure de similarité entre l’image F et $M \circ s$ est définie comme la somme des erreurs quadratiques (“Mean Square Error”) dans l’espace Ω_p , domaine de superposition après transformation des deux images :

$$\begin{aligned} Sim(F, M \circ s) &= \frac{1}{2} \|F - M \circ s\|^2 \\ &= \frac{1}{2|\Omega_p|} \sum_{p \in \Omega_p} |F(p) - M(s(p))|^2 \end{aligned} \quad (3.13)$$

Afin d'obtenir un terme d'optimisation fournissant des résultats stables et lisses, un terme de régularisation est ajouté. Ainsi le terme d'énergie à minimiser devient :

$$E(s) = \frac{1}{\sigma_i^2} Sim(F, M \circ s) + \frac{1}{\sigma_T^2} Reg(s) \quad (3.14)$$

Avec σ_i représentant le bruit par rapport à l'intensité de l'image et σ_T permettant de pondérer le terme de régularisation. La plupart du temps $Reg(s) = \|\nabla^2\|$, mais le terme de régularisation peut aussi être modifié afin de respecter des contraintes de type "fluide".

Lors de la minimisation, estimer simultanément la transformation s dans les deux éléments du terme d'énergie n'est pas possible, et est en fait un problème mal posé. Pour palier cela le terme d'énergie est légèrement modifié par l'ajout d'un troisième élément. L'idée derrière cette approche est de permettre, par l'ajout de la transformation spatiale non-paramétrique c , une estimation terme à terme simplifiée de s autorisant une erreur spatiale pour chaque pixel, tout en conservant une transformation globale lisse.

$$E(c, s) = \left\| \frac{1}{\sigma_i^2} Sim(F, M \circ c) \right\|^2 + \frac{1}{\sigma_x^2} dist(s, c)^2 + \frac{1}{\sigma_T^2} Reg(s) \quad (3.15)$$

Avec, σ_x l'incertitude des correspondances spatiales, et $dist(s, c) = \|c - s\|$

Il est ainsi possible de considérer une estimation préalable de la correspondance avant l'estimation de la régularisation. Pour cela, le processus de minimisation est décomposé en deux étapes :

1- Résoudre la correspondance en optimisant :

$$\left\| \frac{1}{\sigma_i^2} Sim(F, M \circ c) \right\|^2 + \frac{1}{\sigma_x^2} dist(s, c)^2, \quad (3.16)$$

selon c , avec s connue. Puis

2- Résoudre la régularisation en optimisant :

$$\frac{1}{\sigma_x^2} dist(s, c)^2 + \frac{1}{\sigma_T^2} Reg(s), \quad (3.17)$$

selon s , avec c connue.

L'approximation de Taylor du premier ordre du groupe de Lie des transformations difféomorphiques définies par le terme d'énergie pour chaque itération, s'exprime alors de la manière suivante :

$$\begin{aligned} E_s(\mathbf{u}) &= \|F - M \circ s \circ exp(\mathbf{u})\|^2 + \frac{\sigma_i^2}{\sigma_x^2} dist(s, s \circ exp(\mathbf{u}))^2 \\ &\approx \frac{1}{2|\Omega_p|} \sum_{p \in \Omega_p} \left\| \begin{bmatrix} F(p) - M \circ s(p) \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} J^p \\ \frac{\sigma_i(p)}{\sigma_x} I \end{bmatrix} \cdot \mathbf{u}(p) \right\|^2 \end{aligned} \quad (3.18)$$

Avec \mathbf{u} considéré comme un champ de vecteurs vitesse mis à jour à chaque itération.

Une fois les champs de déformation calculés, ils sont utilisés pour recalculer la carte de distance signée de Maurer de chaque patient vers la carte de distance signée de Maurer de l'Atlas CT. Ces champs de déformation sont alors utilisés,

pour déformer les imageries patients, TEP-scan, T1 et masque, vers l'Atlas TEP-scan.

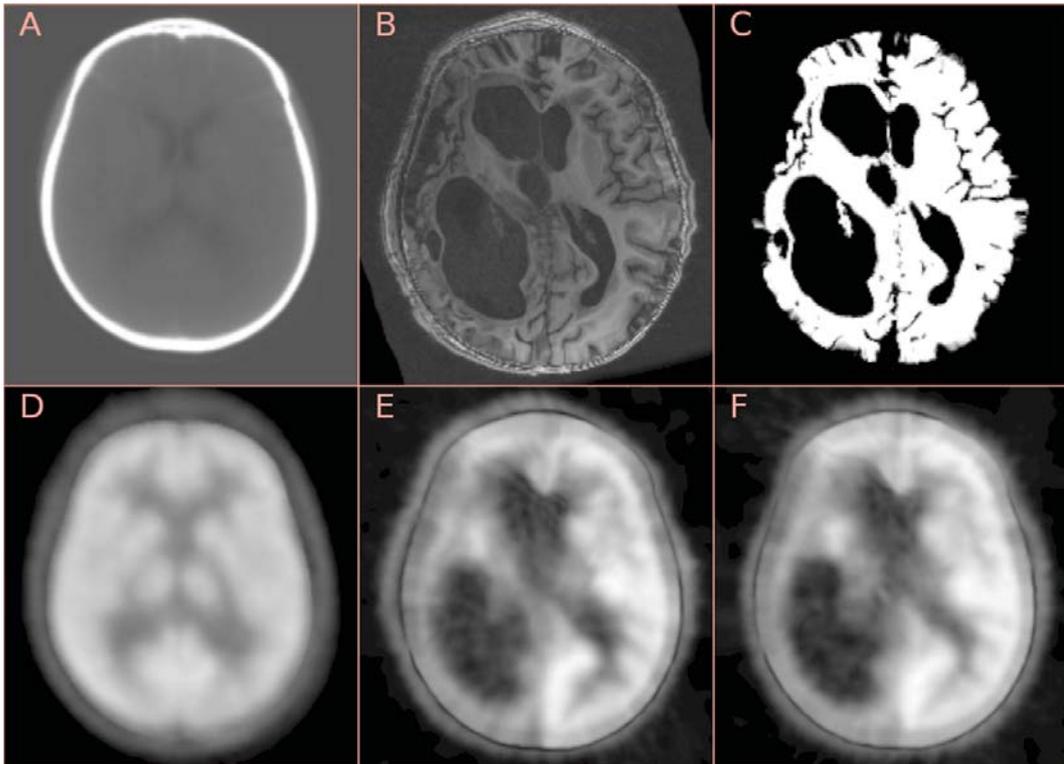
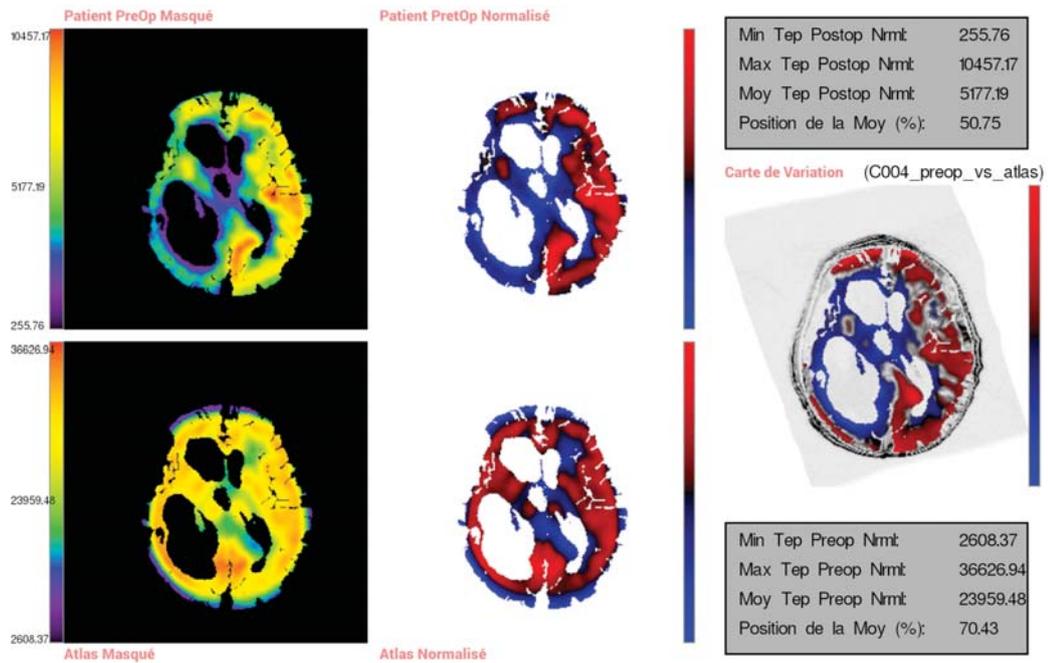
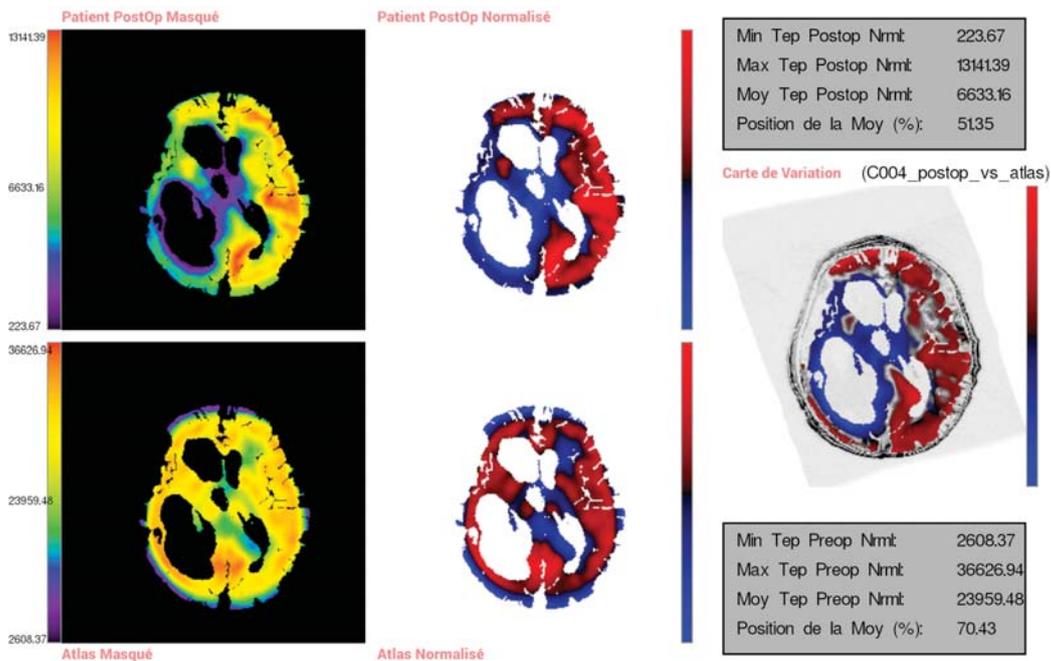


FIGURE 3.21 – Résultats des démons difféomorphiques vers l'Atlas CT : A, Atlas CT ; B, T1 patient ; C, Masque patient ; D, Atlas Pet ; E, TEP-scan préop patient ; F, TEP-scan postop patient ;

Enfin, les imageries ainsi transformées sont utilisées pour calculer les cartes de variations métaboliques de chaque patient versus l'Atlas TEP-scan. Deux cartes différentes sont obtenues : la carte TEP-scan pré SCP versus l'Atlas TEP-scan et la carte TEP-scan post SCP versus l'Atlas TEP-scan.



(a) Préop vs Atlas



(b) Postop vs Atlas

FIGURE 3.22 – Exemple de cartes de variation métabolique issues du patient C004 versus l'Atlas Pet.

3.4.1 Évaluation

Dans le cadre du recalage vers l'Atlas, deux résultats doivent être évalués. En premier lieu, il faut déterminer la validité de l'Atlas TEP-scan qui a été créé. Puis il faut vérifier et valider le comportement du processus de déformation vers l'Atlas et les cartes de variations métaboliques résultantes.

Pour valider l'Atlas nous pouvons nous appuyer sur un travail préalablement réalisé. En 2001, Raichle et al. [44], ont étudié les imageries fonctionnelles FDG

TEP-scan de 11 sujets contrôles volontaires sains, à l'état de repos, normalisées CGM et compilées sous la forme d'un atlas réalisé manuellement.

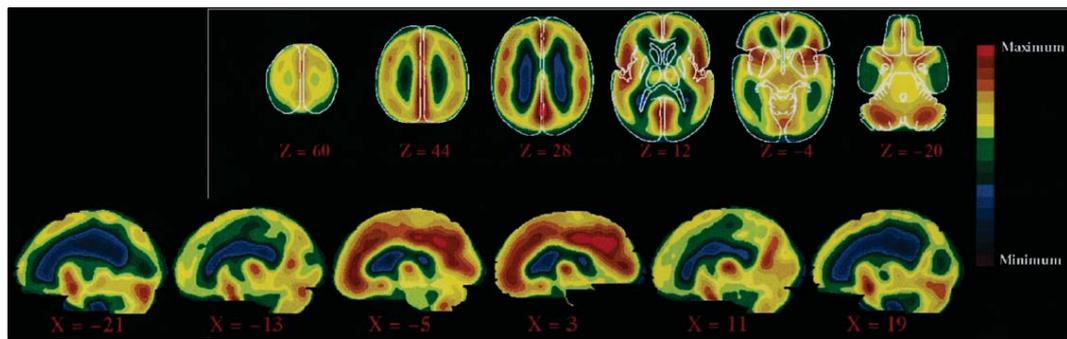


FIGURE 3.23 – Coupes axiales (en haut) et sagittales (en bas) PET-FDG (11 sujets contrôles, volontaires sains; débit sanguin cérébral; normalisation par la moyenne cérébrale globale).

L'Atlas généré par la méthode automatique à partir du groupe contrôle de l'étude a révélé des différences d'activité entre les régions cérébrales tout à fait comparables aux résultats issus des travaux de Raichle et al.

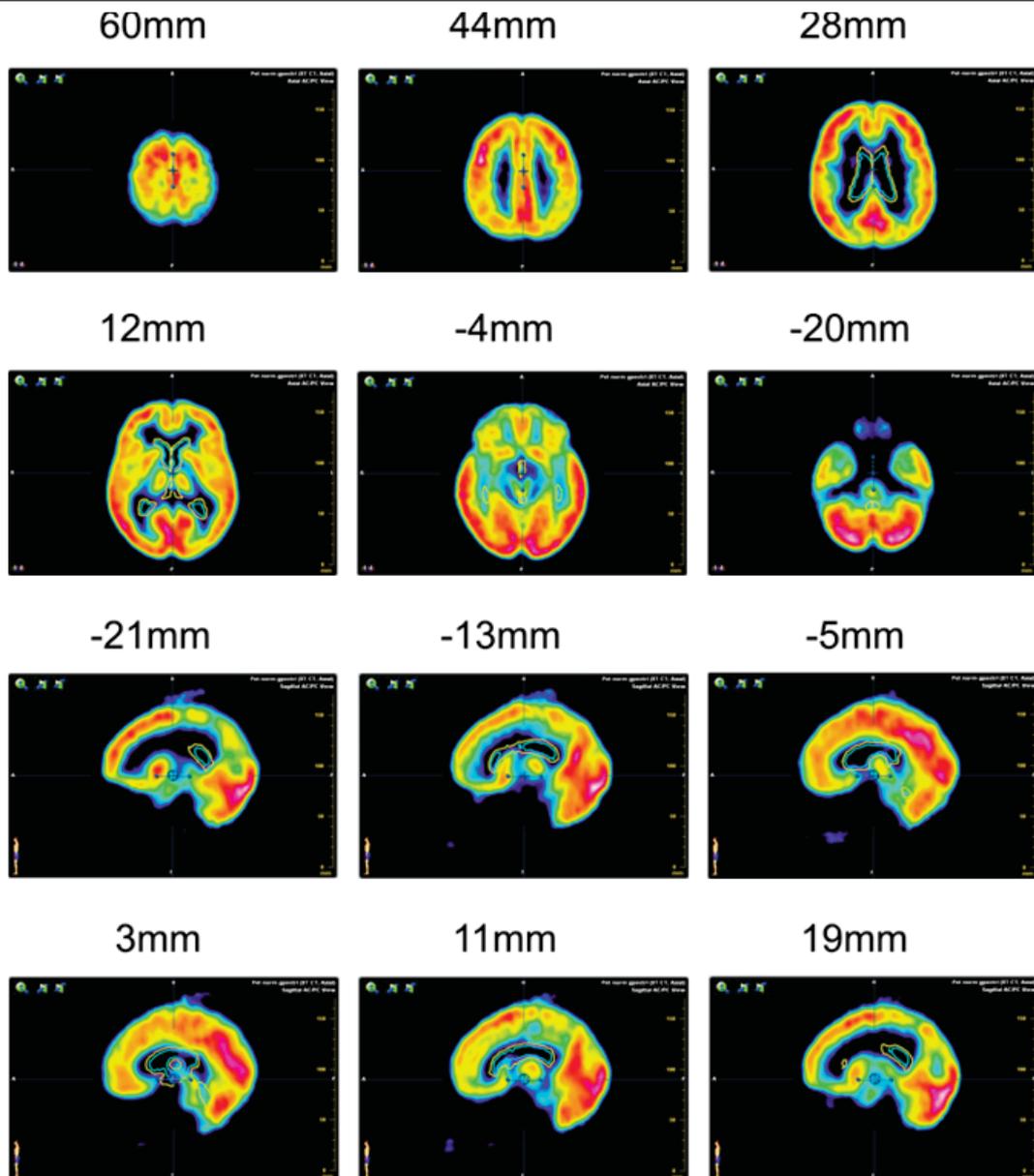


FIGURE 3.24 – Coupes axiales (en haut) et sagittales (en bas) PET-FDG (13 sujets contrôles).

Maintenant que l'Atlas est validé, il faut vérifier les résultats obtenus par la combinaison de la méthode de recalage et le calcul des cartes de variations. Pour cela, l'image synthétique réalisée dans la section 2.6.2 : Résultats et discussion, est déformée en suivant le processus décrit puis comparée à l'Atlas.

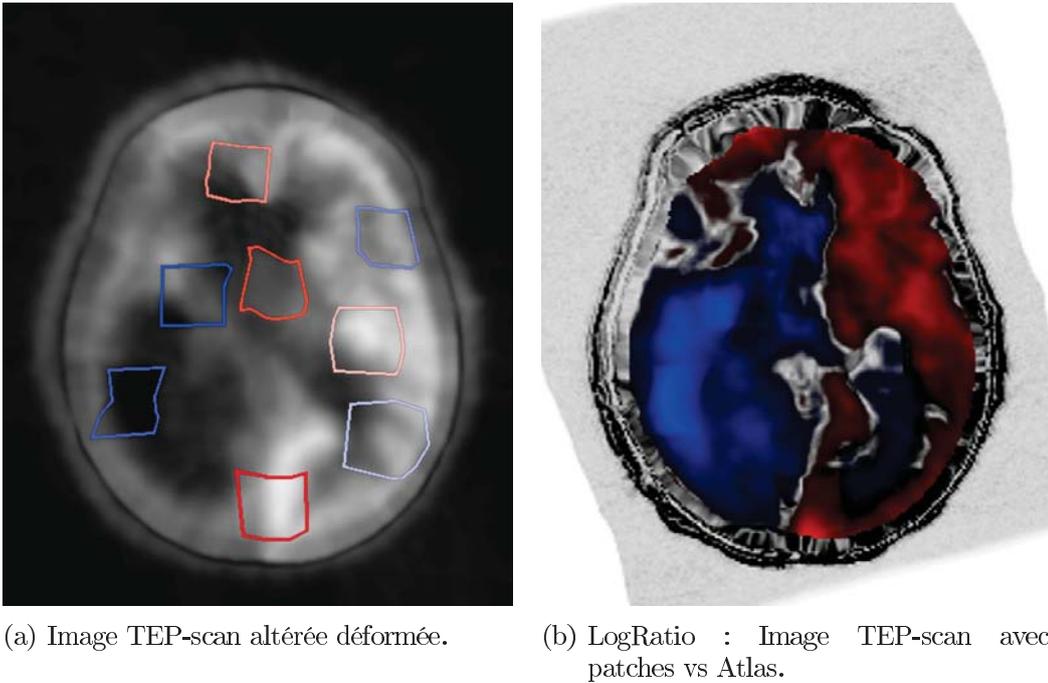


FIGURE 3.25 – Patient C004 : Image synthétique versus Atlas Pet.

L'interprétation des cartes de la variation métabolique cérébrale obtenues dans le cadre d'une comparaison à l'Atlas est plus complexe que l'interprétation des cartes de la variation métabolique cérébrale issues de comparaison intra-patient. Cela est dû majoritairement au fait que les images comparées sont initialement fondamentalement différentes. Il est donc attendu d'observer des variations, même en absence de patches. Ces variations initiales vont nécessairement atténuer l'impact des patches. Cependant, une étude attentive permet de constater que les patches sont bien présents et ont bel et bien une influence sur les cartes de la variation métabolique cérébrale produites.

Une fois la validation du fonctionnement sur données synthétiques de la méthode effectuée, elle est appliquée aux données patients, et confrontée à l'analyse d'un expert. Conformément aux attentes, des différences ont été observées localement entre les patients et l'Atlas groupe contrôle. L'analyse experte a confirmé que les régions de variations étaient cohérentes avec les connaissances a priori, de même que leur sens de variation. De plus, l'évolution des résultats observés entre les cartes de la variation métabolique cérébrale "préop vs Atlas" et "postop vs Atlas" d'un même patient, révèle aussi une influence cohérente de la SCP.

Conclusion et perspectives

LE travail réalisé au cours de cette thèse a porté sur la quantification de l'évolution du métabolisme cérébral suite à une procédure SCP chez des patients fortement cérébrolésés. Le but était de fournir un ensemble de méthodes et d'outils permettant une comparaison intra- et inter-patients de cette évolution, prenant en compte les spécificités structurelles de chacun.

La première étape a été de réaliser une comparaison intra-patient. Cette comparaison a pour but de mesurer l'évolution de l'activité métabolique cérébrale avant et après (condition ON) SCP. Pour cela les imageries TEP-scan ont été recalées et ré-échantillonnées en utilisant l'imagerie structurelle T1 du patient. Sachant que la méthode des SUVs était insuffisante pour garantir des imageries TEP-scan comparables, ces dernières ont été normalisées. L'impact de l'utilisation de différentes méthodes de normalisation a été vérifié. L'utilisation de la CGM a été choisie en raison de sa compatibilité avec les importantes lésions cérébrales présentes chez les patients de l'étude SCP post-coma. Les images étant maintenant comparables, une méthode de comparaison voxel à voxel a été privilégiée, toujours en raison des lésions cérébrales des patients. Cette méthode nommée LogRatio a été conçue afin de permettre de rendre des résultats indiquant une variation positive, négative ou neutre du métabolisme cérébral après SPC. La méthode a aussi été conçue afin de « filtrer » les variations issues de valeurs faibles du signal TEP-scan. L'impact de la normalisation sur les extremums issus de la méthode LogRatio a aussi été testé. Enfin ces résultats ont été présentés sous forme de cartes de la variation métabolique cérébrale (planches) bipolaires évaluées d'un point de vue mathématique et clinique.

La seconde étape a été de réaliser la comparaison dite inter-patients. Cette comparaison permet, en confrontant les imageries TEP-scan pré et post SCP (condition ON) des différents patients à un Atlas TEP-scan, de juger du retour ou non de l'activité métabolique cérébrale du patient vers une forme de normalité. L'Atlas TEP-scan est issu d'un groupe de 13 sujets contrôles. Cet atlas a été réalisé en utilisant le software AtlasWerks, basé sur la méthode LDDMM. Les imageries TEP-scan, trop diffuses, ne permettent pas un bon recalage. C'est pourquoi la réalisation de l'Atlas TEP-scan a nécessité au préalable la réalisation de l'Atlas CT-scan associé. L'Atlas CT-scan a été réalisé à partir des imageries CT-scan du groupe contrôle, ayant subi plusieurs prétraitements nécessaires : seuillage, extraction de la composante principale, et morphomaths (fermeture). L'Atlas TEP-scan a été créé en ré-exploitant les champs de déformation calculés pour l'Atlas CT-scan grâce à la méthode LDDMM. Les importantes lésions cérébrales, gênant le recalage des imageries patients vers l'un ou l'autre des atlas, ont nécessité une approche différente. L'approche choisie se base sur l'hypothèse que la position du cerveau est globalement identique d'une boîte crânienne à l'autre. Ce sont les cartes de

distances signées de Maurer (CDSMs) issues des boîtes crâniennes de l'Atlas CT-scan et des patients qui sont recalées. Afin de calculer les CDSMs, l'Atlas CT-scan ainsi que les imageries CT des patients sont seuillés afin de ne garder que l'os, puis la boîte crânienne est fermée manuellement. Le recalage des CDSMs est réalisé à l'aide de l'algorithme des démons diffeomorphiques. Les champs de déformations calculés sont alors, comme précédemment, utilisés pour recaler les imageries TEP-scan des patients vers l'Atlas TEP-scan. Une fois les imageries recalées, les cartes de la variation métabolique cérébrale sont calculées à l'aide de la méthode LogRatio. Les résultats ont été évalués d'un point de vue mathématique et clinique comme cohérents.

Il est important de noter qu'afin de permettre une meilleure lisibilité des résultats, les deux étapes de comparaison, intra- et inter-patients, utilisent des masques réalisés manuellement par un expert. La réalisation de ces masques est très coûteuse en temps. Dans chaque cas, une méthode automatique a été proposée. Les résultats observés sont similaires à ceux obtenus avec un masque manuel.

Le travail réalisé a donc permis la conception de deux méthodes permettant respectivement l'obtention de cartes quantitatives de la variation métabolique dans le cadre intra-patient mais aussi inter-patients. Les résultats dans les deux cas ont été jugés cohérents avec l'état des connaissances actuelles. Un résultat annexe a été la mise en place d'une méthode permettant de créer un atlas CT-scan et TEP-scan interne au laboratoire. Cependant certaines parties de ce travail restent à poursuivre ou à améliorer.

À court terme, il serait intéressant de tester plus largement les méthodes mises en place. Que ce soit en l'appliquant à un plus grand nombre de patients (3 à l'heure de l'écriture de ce manuscrit – 2 en cours) ou en les appliquant dans des conditions moins extrêmes, comme des patients ne présentant pas ou peu de lésions cérébrales. Élargir ainsi le champ d'application des méthodes permettrait d'observer leur comportement et leur robustesse face à des situations plus variées. Dans la continuation de ces étapes, il pourrait être intéressant de concevoir un protocole clinique permettant de valider les résultats. Cette validation pourrait par exemple prendre la forme d'une prédiction de l'amélioration clinique attendue d'un patient en se basant sur les résultats de la méthode, puis une vérification de la prédiction à l'aide des tests et mesures actuels.

À moyen terme l'objectif principal est l'amélioration de l'automatisation des méthodes. Il y a pour cela un certain nombre de verrous à lever. Premièrement, le chaînage actuel, nécessaire à la production des résultats, est constitué de nombreuses étapes dont certaines utilisant des logiciels tiers. Ce problème pourrait être résolu assez facilement par un peu de développement informatique. Un autre frein à l'automatisation provient des étapes manuelles, qui sont au nombre de deux. Il existe plusieurs pistes intéressantes pour automatiser la première, la fermeture de la boîte crânienne telles que les 'snake 3d' ou la méthode 'force-ballon' [13, 30]. L'automatisation de la seconde, la réalisation du masque manuel, est probablement plus compliquée. Il ne semble pas évident à l'aide des méthodes actuelles de créer un masque automatique rivalisant avec un masque expert sur des patients présentant de telles variations morphologiques. La méthode automatique en absence de masque expert, a montré des résultats similaires à la méthode manuelle. La seule différence observée est la visualisation. L'interprétation des résultats dépendant fortement de la qualité de la visualisation, une piste pourrait être, non pas de produire un masque automatique parfait, mais suffisant à une bonne lecture

des résultats. La méthode ayant prouvé sa robustesse face à l'absence de masque expert, un masque automatique plus fin ne serait qu'un bonus.

À long terme, certains points de la méthode pourraient être améliorés et poussés plus en avant. Sans ordre particulier, plusieurs éléments méritent d'être développés. Comme approfondir l'étude de la stabilité des extremums : en étudiant plus précisément leurs déplacements selon les différentes valeurs de normalisation, en définissant des mesures quantitatives de la stabilité d'un domaine (mesure de circularité), en définissant un voisinage 3D (si visualisation 3D)... Afin de permettre une interprétation efficace des résultats (cartes de variation) en 3D, il faudrait définir une Look Up Table (LUT) permettant la visualisation des résultats LogRatio en Nifti et DICOM. Il serait aussi pertinent de faciliter l'importation/exportation des imageries depuis et vers iPlan (Brainlab). La méthode de recalage diffeomorphique servant à recaler les imageries patient vers l'Atlas issu du groupe contrôle pourrait être améliorée, en optimisant les images utilisées (suppression des os de la mâchoire), en contraignant plus efficacement les déformations (informations a priori complémentaires), ...

À noter qu'un prolongement à court terme important serait de calculer un Atlas groupe contrôle avec un plus grand nombre de sujets et étudier les variations potentielles induites.

Annexes

Étude DBS Post-Coma

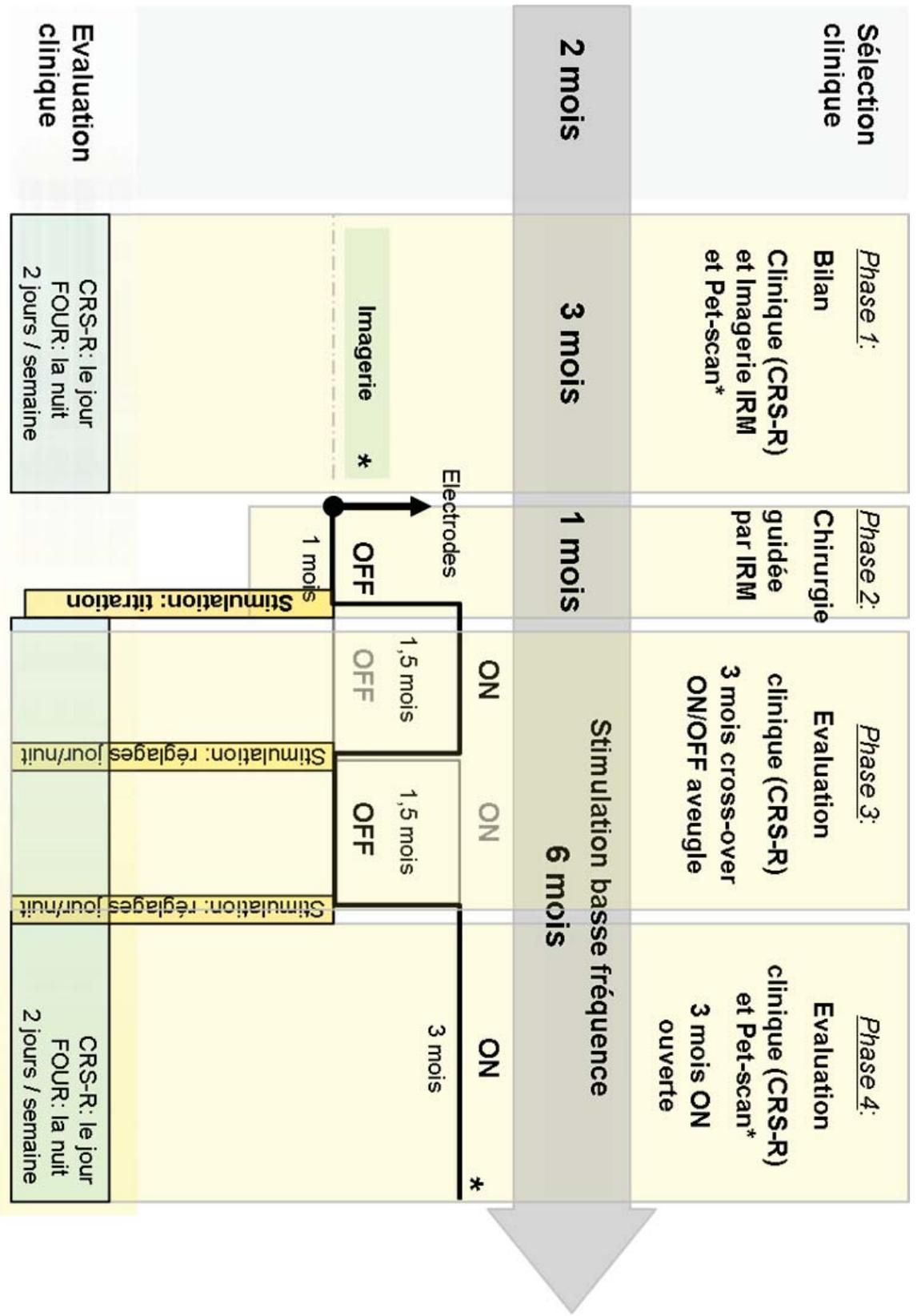


FIGURE 26 – Schéma de l'étude DBS Post-Coma.

Cartes de la variation métabolique
cérébrale des patients DBS
Post-coma

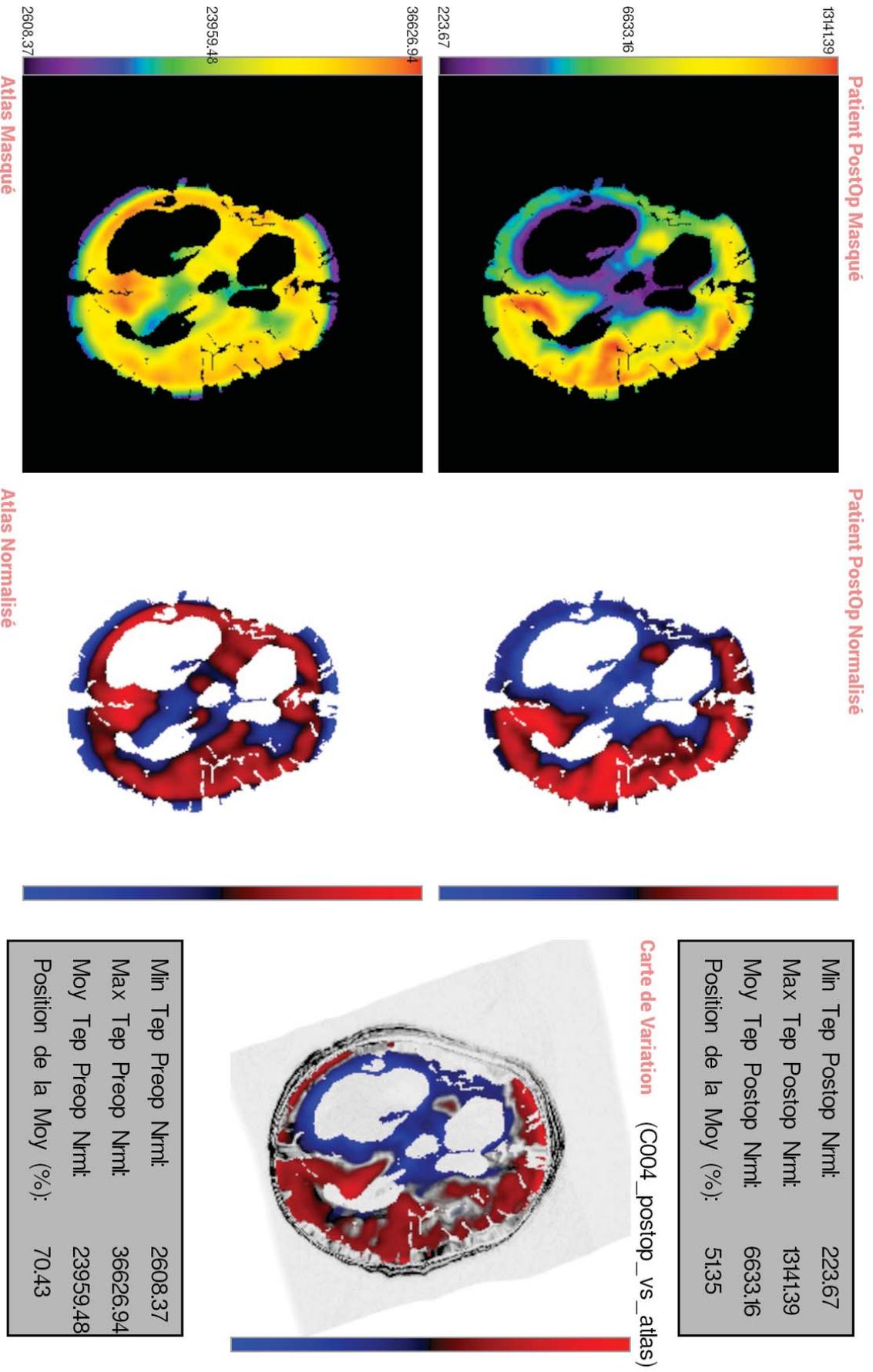


FIGURE 27 – Patient C004 : Postop VS Atlas.

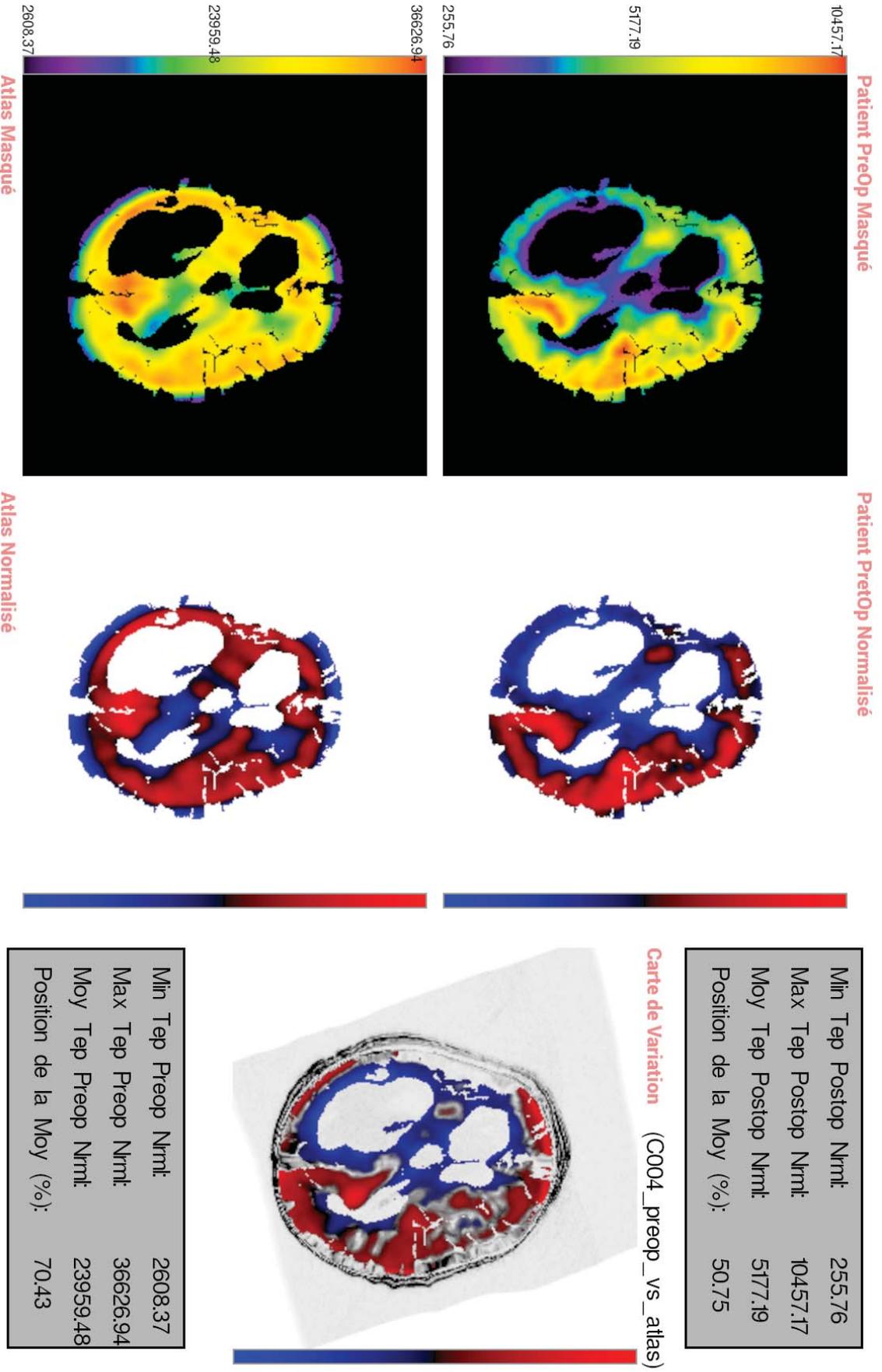


FIGURE 28 – Patient C004 : Préop VS Atlas.

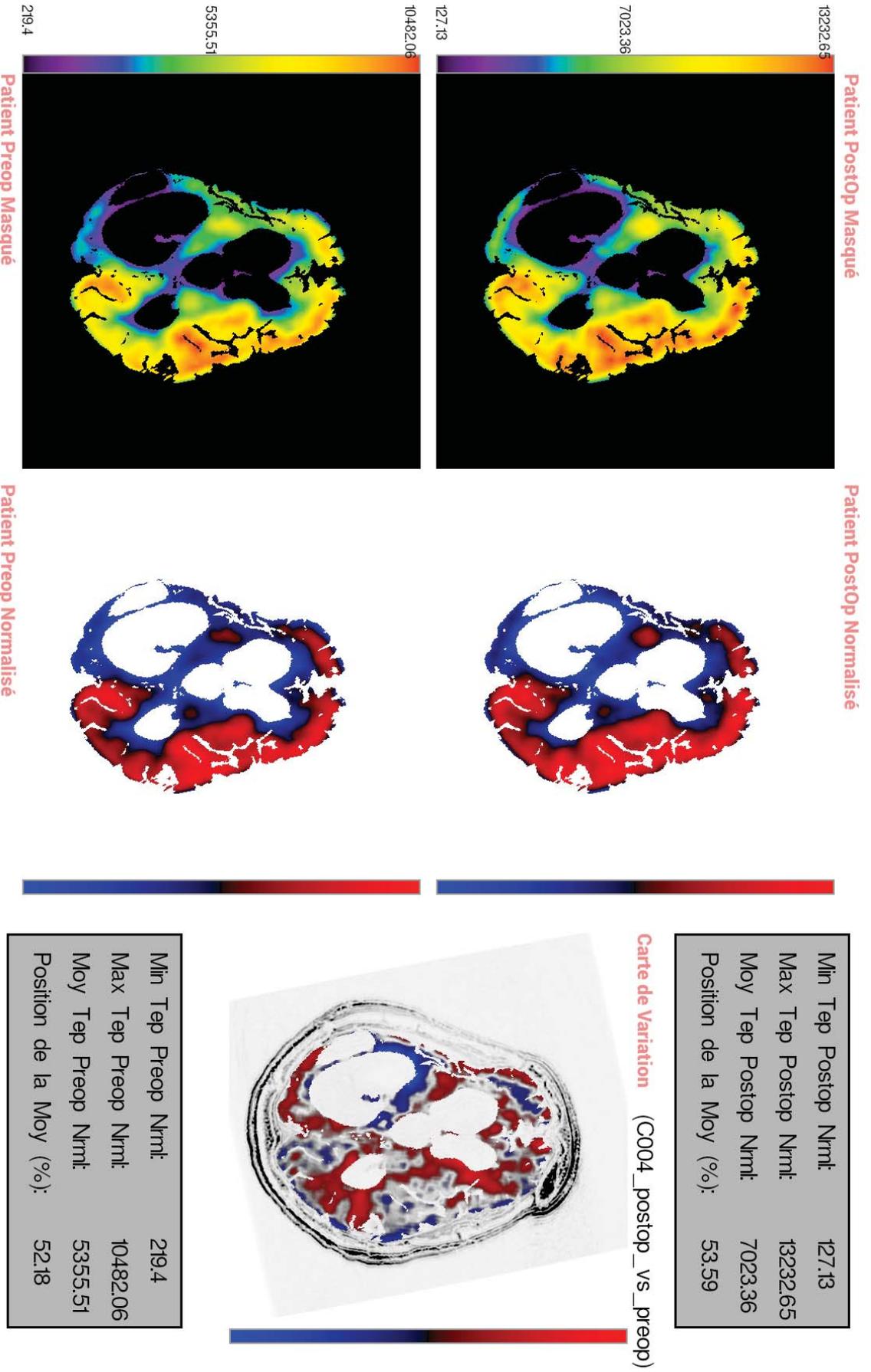


FIGURE 29 – Patient C004 : Postop VS Preop.

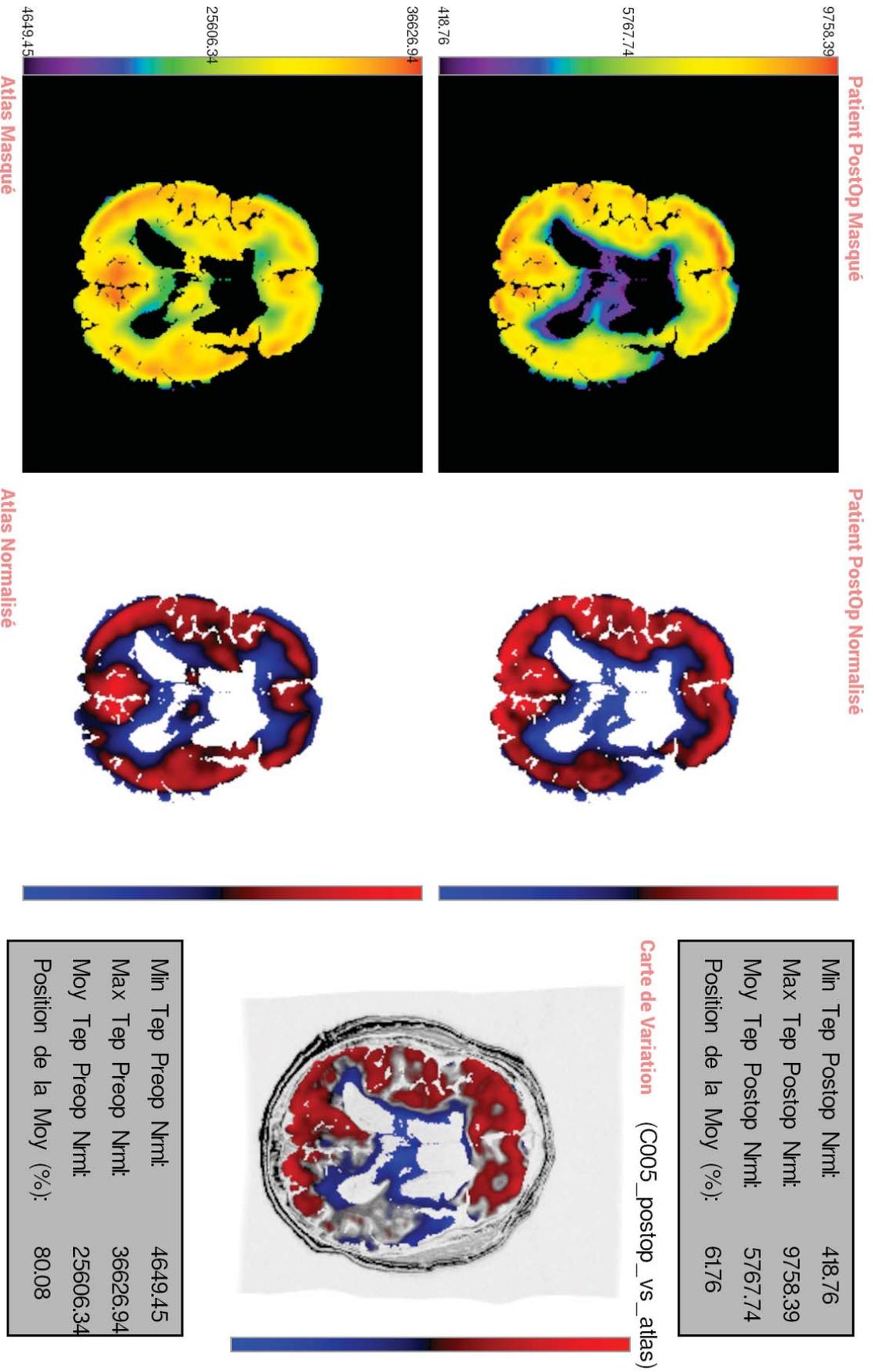


FIGURE 30 – Patient C005 : Postop VS Atlas.

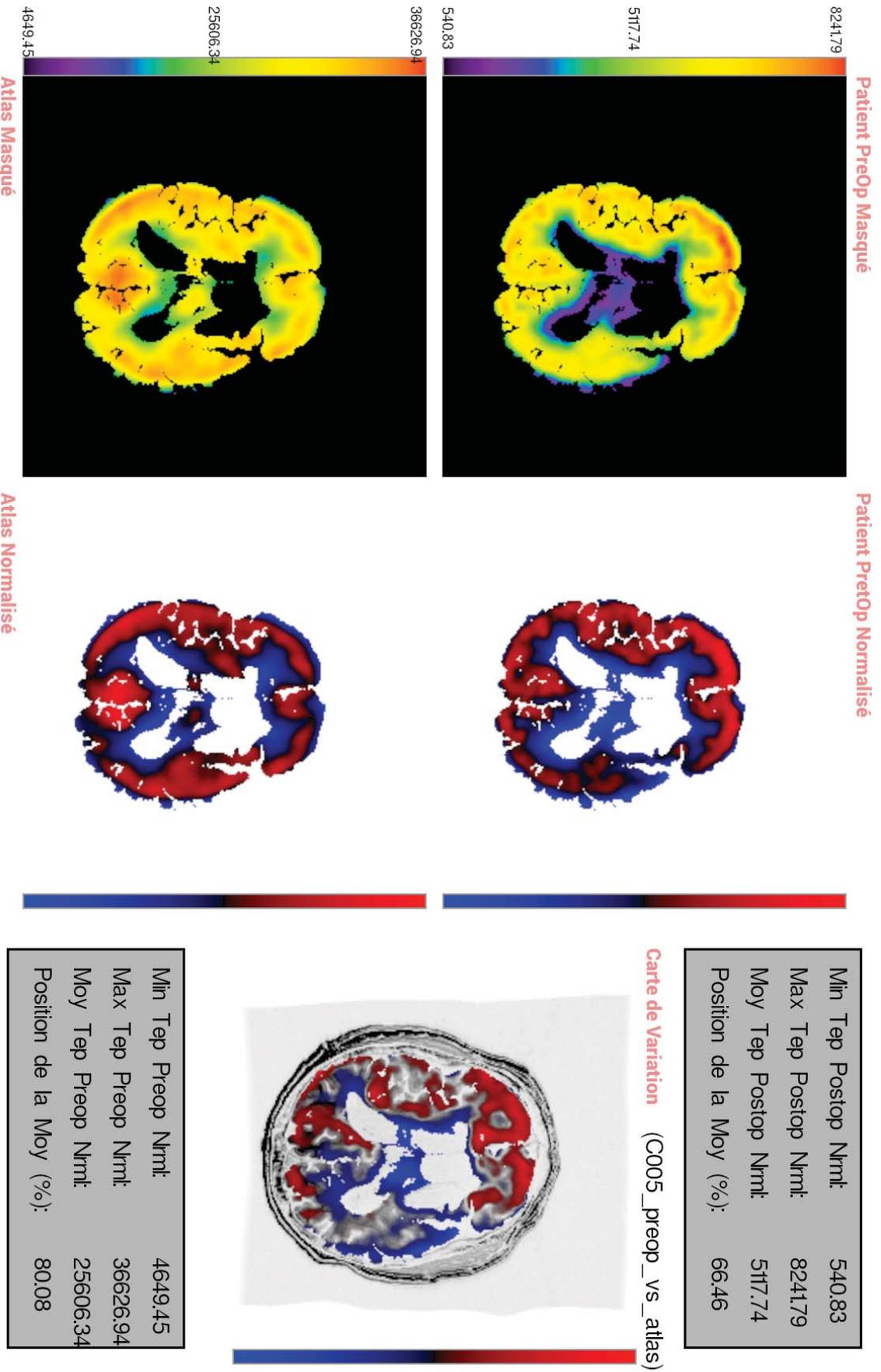


FIGURE 31 – Patient C005 : Préop VS Atlas.

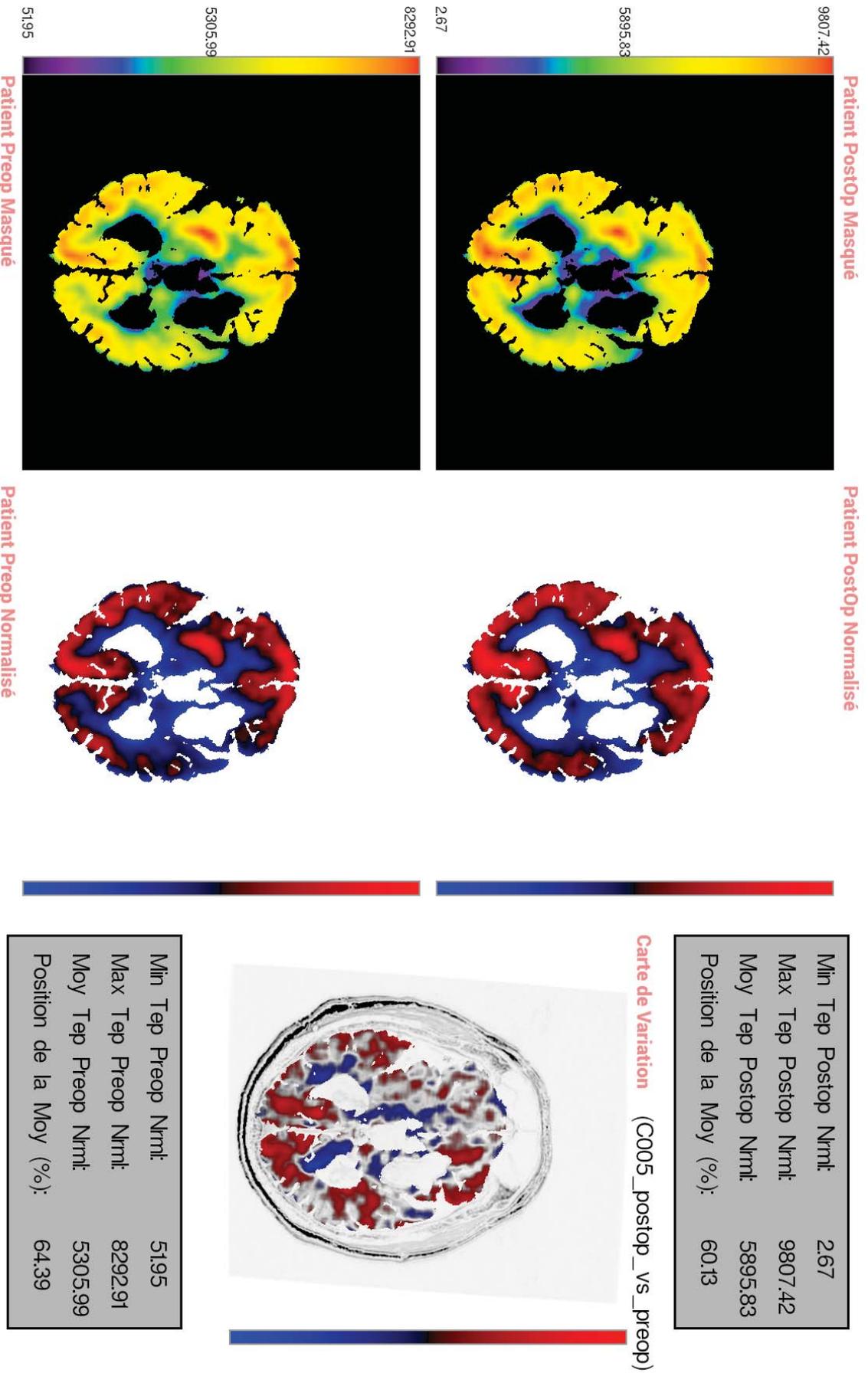


FIGURE 32 – Patient C005 : Postop VS Préop.

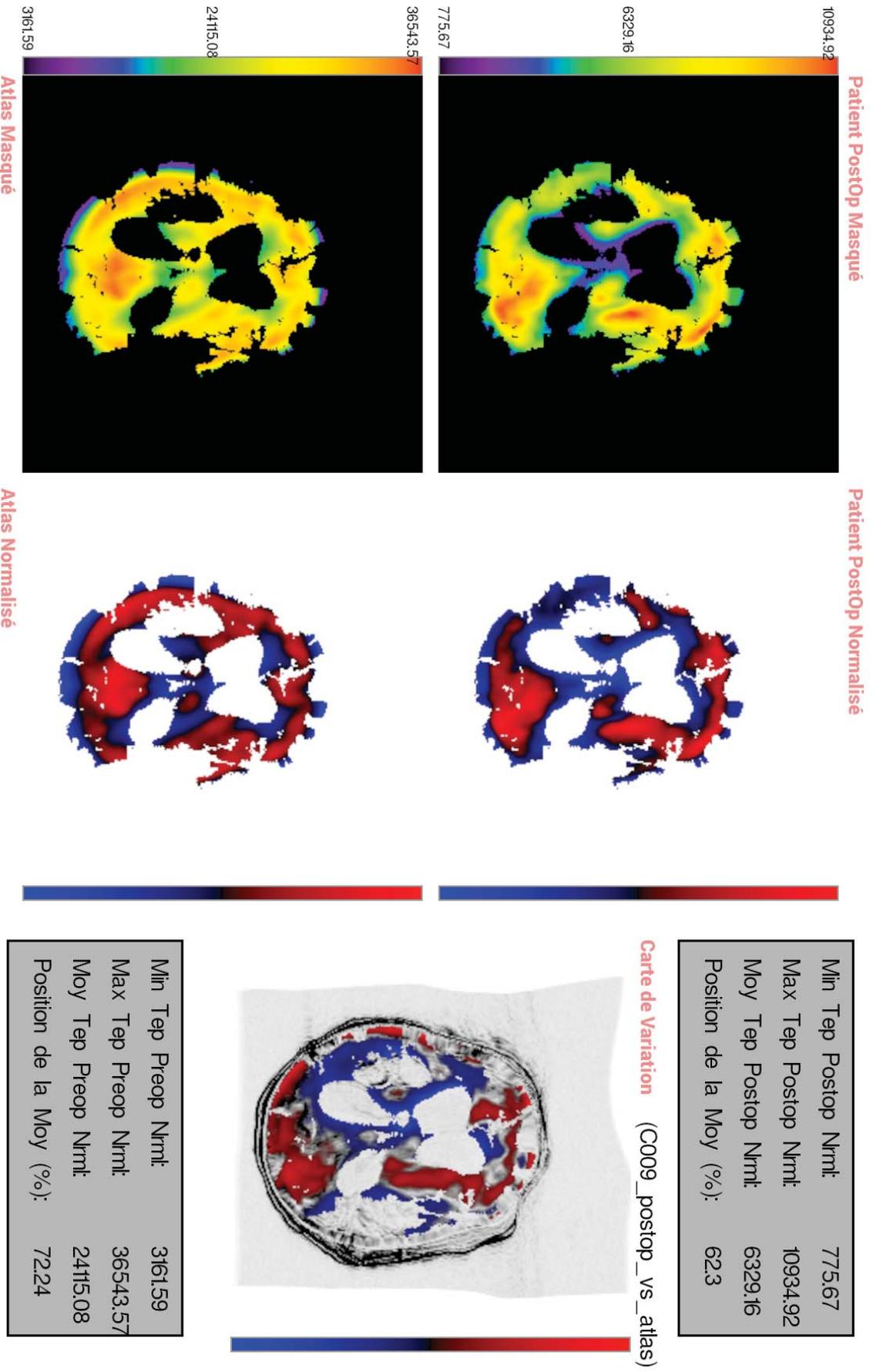


FIGURE 33 – Patient C009 : Postop VS Atlas.

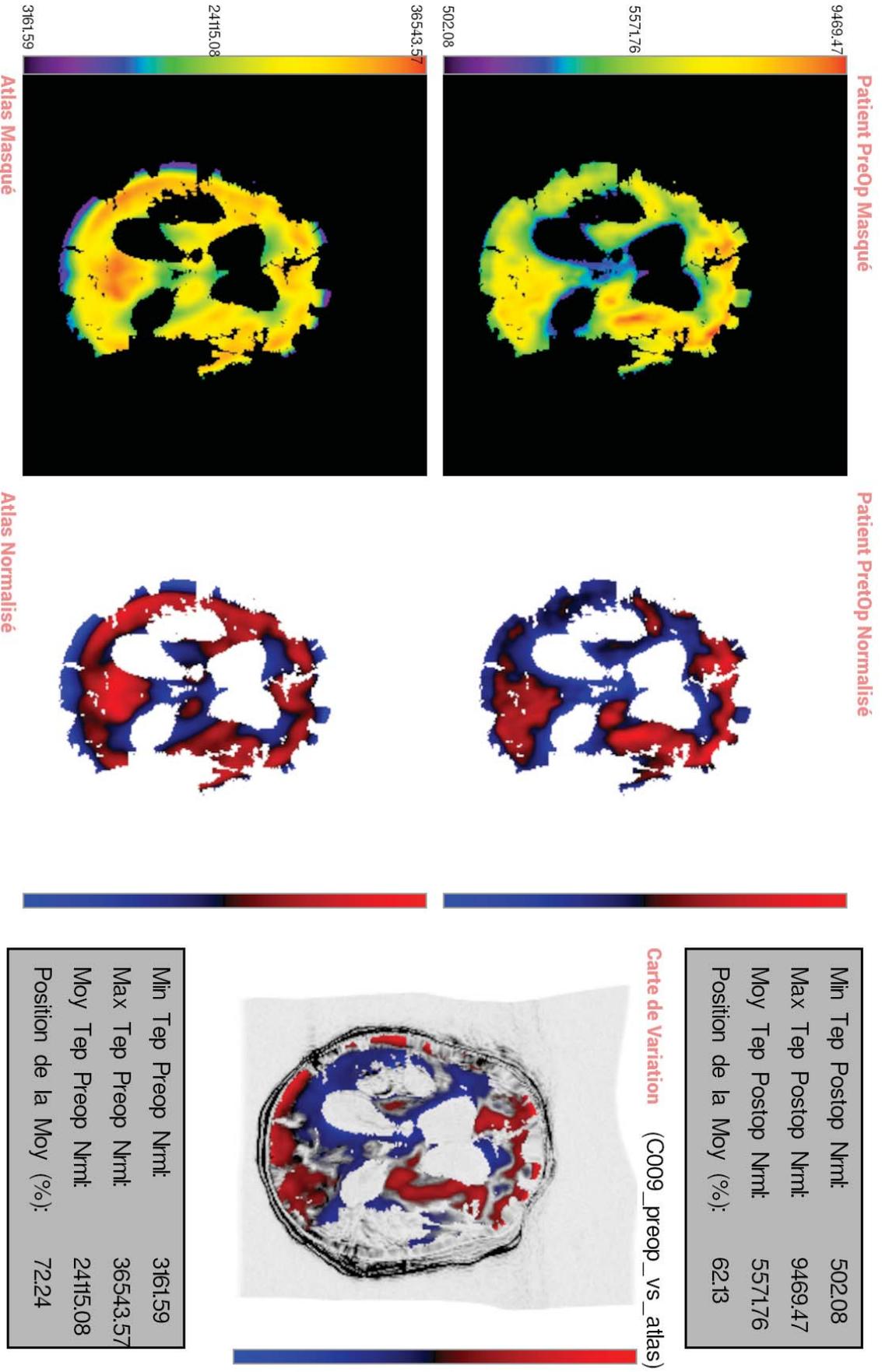


FIGURE 34 – Patient C009 : Préop VS Atlas.

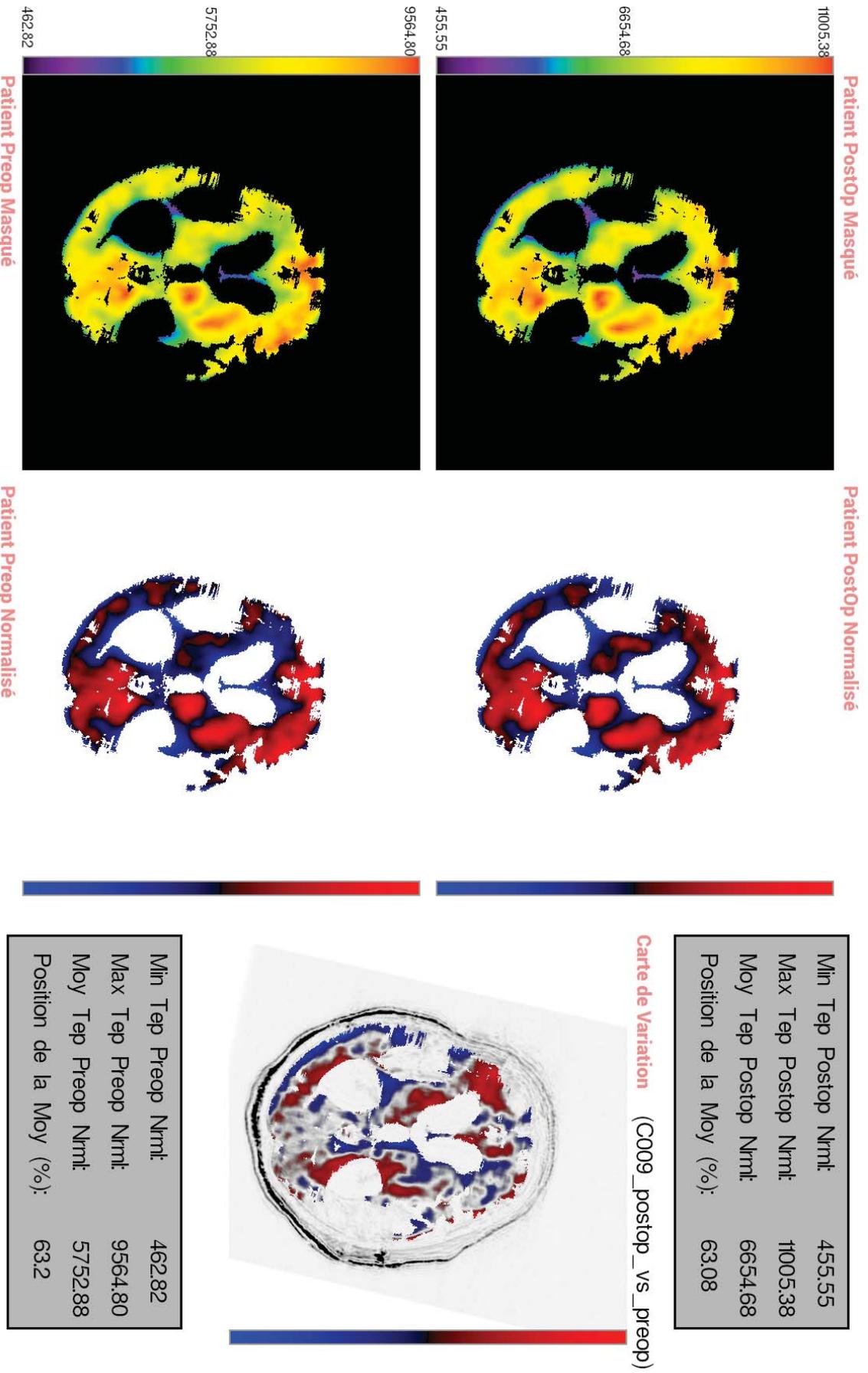


FIGURE 35 – Patient C009 : Postop VS Preop.

Bibliographie

- [1] Putting gender on the agenda. *Nature*, 465(7299):665–665, juin 2010.
- [2] J. L. ANDERSSON : How to Estimate Global Activity Independent of Changes in Local Activity. *NeuroImage*, 6(4):237–244, nov. 1997.
- [3] J. ASHBURNER et K. FRISTON : Multimodal Image Coregistration and Partitioning—A Unified Framework. *NeuroImage*, 6(3):209–217, oct. 1997.
- [4] B. AVANTS et J. C. GEE : Geodesic estimation for large deformation anatomical shape averaging and interpolation. *NeuroImage*, 23:S139–S150, jan. 2004.
- [5] R. BAJCSY et S. KOVAČIČ : Multiresolution elastic matching. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 46(1):1–21, avr. 1989.
- [6] C. BARILLOT : *Fusion de Données et Imagerie 3D en Médecine*. HDR, Rennes 1, oct. 1999.
- [7] J. L. BERNAT : Ethical Issues in the Treatment of Severe Brain Injury : The Impact of New Technologies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1157(1):117–130, mars 2009.
- [8] S. G. BOCCARD, E. A. PEREIRA et T. Z. AZIZ : Deep brain stimulation for chronic pain. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(10):1537–1543, oct. 2015.
- [9] P. BORGHAMMER, J. AANERUD et A. GJEDDE : Data-driven intensity normalization of PET group comparison studies is superior to global mean normalization. *NeuroImage*, 46(4):981–988, juil. 2009.
- [10] I. BUVAT : Les limites du SUV. *Médecine Nucléaire*, 31(4):165–172, avr. 2007.
- [11] G. E. CHRISTENSEN : Deformable shape models for anatomy, 1994.
- [12] F. COHADON et E. RICHER : [Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases]. *Neuro-Chirurgie*, 39(5):281–292, 1993.
- [13] L. D. COHEN : On active contour models and balloons. *CVGIP : Image Understanding*, 53(2):211–218, mars 1991.
- [14] D. L. COLLINS, T. M. PETERS, W. DAI et A. C. EVANS : Model-based segmentation of individual brain structures from MRI data. In R. A. ROBB, éd. : *Visualization in Biomedical Computing '92*, p. 10–23, sept. 1992.
- [15] E. W. DIJKSTRA : A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische Mathematik*, 1(1):269–271, déc. 1959.
- [16] J. DUKART, K. MUELLER, A. HORSTMANN, B. VOGT, S. FRISCH, H. BARTHEL, G. BECKER, H. E. MÖLLER, A. VILLRINGER, O. SABRI et M. L. SCHROETER : Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. *NeuroImage*, 49(2):1490–1495, jan. 2010.

- [17] J. FELDMAR, G. MALANDAIN, J. DECLERCK et N. AYACHE : Extension of the ICP algorithm to non-rigid intensity-based registration of 3d volumes. *In Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, 1996., Proceedings of the Workshop on*, p. 84–93. IEEE, 1996.
- [18] K. J. FRISTON, J. ASHBURNER, C. D. FRITH, J.-B. POLINE, J. D. HEATHER et R. S. J. FRACKOWIAK : Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 3(3):165–189, 1995.
- [19] K. J. FRISTON, J. ASHBURNER, S. KIEBEL, T. NICHOLS et W. D. PENNY : *Statistical parametric mapping : the analysis of functional brain images*. Elsevier/Academic Press, Amsterdam ; Boston, 2007. OCLC : 162574061.
- [20] K. J. FRISTON, A. P. HOLMES, K. J. WORSLEY, J.-P. POLINE, C. D. FRITH et R. S. FRACKOWIAK : Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Human brain mapping*, 2(4):189–210, 1994.
- [21] K. FUKUDA et A. PRODON : Double description method revisited. *In G. GOOS, J. HARTMANIS, J. LEEUWEN, M. DEZA, R. EULER et I. MANOUSSAKIS, édés : Combinatorics and Computer Science*, vol. 1120, p. 91–111. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1996.
- [22] G. GARRAUX, M. A. BAHRI, C. LEMAIRE, C. DEGUELDRE, E. SALMON et B. KASCHTEN : Brain energization in response to deep brain stimulation of subthalamic nuclei in Parkinson’s disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(7):1612–1622, juil. 2011.
- [23] J. GEE : *Probabilistic matching of deformed images*. Thèse de doctorat, University of Pennsylvania, 1996.
- [24] D. A. GUSNARD et M. E. RAICHLE : Searching for a baseline : Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10): 685–694, oct. 2001.
- [25] P. HANNEQUIN et J. MAS : Statistical and heuristic image noise extraction (SHINE) : a new method for processing Poisson noise in scintigraphic images. *Physics in Medicine and Biology*, 47(24):4329–4344, déc. 2002.
- [26] P. HART, N. NILSSON et B. RAPHAEL : A Formal Basis for the Heuristic Determination of Minimum Cost Paths. *IEEE Transactions on Systems Science and Cybernetics*, 4(2):100–107, 1968.
- [27] R. HASSLER, G. D. ORE, G. DIECKMANN, A. BRICOLO et G. DOLCE : Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 27(3):306–310, sept. 1969.
- [28] K. A. JOHNSON, N. C. FOX, R. A. SPERLING et W. E. KLUNK : Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4):a006213–a006213, avr. 2012.
- [29] S. JOSHI, B. DAVIS, M. JOMIER et G. GERIG : Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. *NeuroImage*, 23:S151–S160, jan. 2004.
- [30] M. KASS, A. WITKIN et D. TERZOPOULOS : Snakes : Active contour models. *International Journal of Computer Vision*, 1(4):321–331, jan. 1988.

- [31] A. KÜNTZELMANN, T. GUENTHER, U. HABERKORN, M. ESSIG, F. GIESEL, R. HENZE, M. L. SCHROETER, J. SCHRÖDER et P. SCHÖNKNECHT : Impaired cerebral glucose metabolism in prodromal Alzheimer's disease differs by regional intensity normalization. *Neuroscience Letters*, 534:12–17, fév. 2013.
- [32] J.-J. LEMAIRE, A. SONTHEIMER, H. NEZZAR, B. PONTIER, J. LUAUTÉ, B. ROCHE, T. GILLART, J. GABRILLARGUES, S. ROSENBERG, C. SARRET, F. FESCHET, F. VASSAL, D. FONTAINE et J. COSTE : Electrical modulation of neuronal networks in brain-injured patients with disorders of consciousness : A systematic review. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 33(2):88–97, fév. 2014.
- [33] F. MAES : *Segmentation and registration of multimodal medical images : from theory, implementation and validation to a useful tool in clinical practice*. Thèse de doctorat, Facultéit Geneeskunde, mai 1998.
- [34] J. B. MAINTZ et M. A. VIERGEVER : A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2(1):1–36, mars 1998.
- [35] G. MALANDAIN : *Les mesures de similarité pour le recalage des images médicales*. Habilitation à diriger des recherches, Université Nice Sophia-Antipolis, March 2006.
- [36] V. MANI et D. RIVAZHAGAN : Survey of medical image registration. *Journal of Biomedical Engineering and Technology*, 1(2):8–25, 2013.
- [37] MICCAI : Miccai-grand-challenges - All Challenges.
- [38] E. MORO, P. PIBOOLNURAK, T. ARENOVICH, S. W. HUNG, Y.-Y. POON et A. M. LOZANO : Pallidal stimulation in cervical dystonia : clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *European Journal of Neurology*, 16(4):506–512, avr. 2009.
- [39] M. NAESSTRÖM, P. BLOMSTEDT et O. BODLUND : A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, p. 1–9, avr. 2016.
- [40] L. NAJMAN et H. TALBOT, éd. *Mathematical morphology : from theory to applications*. ISTE [u.a.], London, 2010. OCLC : 838306920.
- [41] C. NIKOU, F. HEITZ, J.-P. ARMSPACH et I.-J. NAMER : Single- and multimodal subvoxel registration of dissimilar medical images using robust similarity measures. In K. M. HANSON, éd. : *Medical Imaging 1998 : Image Processing*, p. 167–178, juin 1998.
- [42] S. PEREIRA, A. PINTO, J. OLIVEIRA, A. M. MENDRIK, J. H. CORREIA et C. A. SILVA : Automatic brain tissue segmentation in MR images using Random Forests and Conditional Random Fields. *Journal of Neuroscience Methods*, 270:111–123, sept. 2016.
- [43] J. S. PERLMUTTER et J. W. MINK : Deep brain stimulation. *Annual review of neuroscience*, 29:229, 2006.
- [44] M. E. RAICHLE, A. M. MACLEOD, A. Z. SNYDER, W. J. POWERS, D. A. GUSNARD et G. L. SHULMAN : A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2):676–682, jan. 2001.

- [45] A. ROCHE, G. MALANDAIN, N. AYACHE et S. PRIMA : Towards a better comprehension of similarity measures used in medical image registration. *In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, p. 555–566. Springer, 1999.
- [46] B. ROCHE, J.-J. LEMAIRE, A. SONTHEIMER et F. FESCHET : Individualized map of 18f-FDG metabolism variation : comparison of on and off deep brain stimulation conditions in severe brain injured patients. *In 27th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function and 12th International Conference on Quantification of Brain Function with PET*, ISBFM, Vancouver, Canada, janvier 2015.
- [47] C. RONSE, L. NAJMAN, E. DECENCIÈRE et INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MATHEMATICAL MORPHOLOGY, éd. *Mathematical morphology : 40 years on : proceedings of the 7th International Symposium on Mathematical Morphology, April 18-20, 2005*. Num. 30 de Computational imaging and vision. Springer, Dordrecht, 2005. OCLC : 255072408.
- [48] O. G. ROUSSET, Y. MA et A. C. EVANS : Correction for partial volume effects in PET : principle and validation. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 39(5):904–911, mai 1998.
- [49] S. SAXENA et R. K. SINGH : A Survey of Recent and Classical Image Registration Methods. *International Journal of Signal Processing, Image Processing and Pattern Recognition*, 7(4):167–176, août 2014.
- [50] N. D. SCHIFF, J. T. GIACINO, K. KALMAR, J. D. VICTOR, K. BAKER, M. GERBER, B. FRITZ, B. EISENBERG, J. O’CONNOR, E. J. KOBYLARZ, S. FARRIS, A. MACHADO, C. MCCAGG, F. PLUM, J. J. FINS et A. R. REZAI : Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature*, 448(7153):600–603, août 2007.
- [51] C. SCHNAKERS, S. MAJERUS, J. GIACINO, A. VANHAUDENHUYSE, M.-A. BRUNO, M. BOLY, G. MOONEN, P. DAMAS, B. LAMBERMONT, M. LAMY, F. DAMAS, M. VENTURA et S. LAUREYS : A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury*, 22(10):786–792, jan. 2008.
- [52] A. N. SEN, P. G. CAMPBELL, S. YADLA, J. JALLO et A. D. SHARAN : Deep brain stimulation in the management of disorders of consciousness : a review of physiology, previous reports, and ethical considerations. *Neurosurgical FOCUS*, 29(2):E14, août 2010.
- [53] A. SHUKLA et U. KUMAR : Positron emission tomography : An overview. *Journal of Medical Physics*, 31(1):13, 2006.
- [54] L. SOKOLOFF : Measurement of local glucose utilization and its use in mapping local functional activity in the central nervous system. *Proc. 4th World Congr. Psychiatric Surgery, Madrid*, p. 111–121, 1975.
- [55] O. P. SOLDIN, S. H. CHUNG et D. R. MATTISON : Sex Differences in Drug Disposition. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011:1–14, 2011.
- [56] A. SONTHEIMER, B. PONTIER, J. COSTE, B. ROCHE, T. GILLART, J. GABRILLARGUES et J. LEMAIRE : Selective cerebral response to autobiographical memory in the persistent vegetative state : a fMRI case study, 2012.

- [57] A. SOTIRAS, D. CHRISTOS et N. PARAGIOS : Deformable Medical Image Registration : A Survey. Research Report RR-7919, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2010, sept. 2012.
- [58] J. STENDER, O. GOSSERIES, M.-A. BRUNO, V. CHARLAND-VERVILLE, A. VANHAUDENHUYSE, A. DEMERTZI, C. CHATELLE, M. THONNARD, A. THIBAUT, L. HEINE, A. SODDU, M. BOLY, C. SCHNAKERS, A. GJEDDE et S. LAUREYS : Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness : a clinical validation study. *The Lancet*, 384(9942):514–522, août 2014.
- [59] J. TALAIRACH et G. SZIKLA : Application of stereotactic concepts to the surgery of epilepsy. *Acta Neurochirurgica. Supplementum*, 30:35–54, 1980.
- [60] J. TALAIRACH et P. TOURNOUX : *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging*. Georg Thieme, Stuttgart ; New York, 1988.
- [61] P. THEVENAZ : Image Interpolation and Resampling. In *Handbook of Medical Image Processing and Analysis*, p. 465–493. Elsevier, 2009.
- [62] P. THEVENAZ et M. UNSER : An efficient mutual information optimizer for multiresolution image registration. In *Image Processing, 1998. ICIP 98. Proceedings. 1998 International Conference on*, vol. 1, p. 833–837. IEEE Comput. Soc, 1998.
- [63] J. A. THIE : Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 45(9):1431–1434, sept. 2004.
- [64] P. van den ELSEN, E.-J. POL et M. VIERGEVER : Medical image matching—a review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 12(1):26–39, mars 1993.
- [65] T. VERCAUTEREN, X. PENNEC, A. PERCHANT et N. AYACHE : Diffeomorphic demons : Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*, 45(1):S61–S72, mars 2009.
- [66] J. WEST, J. FITZPATRICK, M. WANG, B. DAWANT, C. MAURER, R. KESSLER et R. MACIUNAS : Retrospective intermodality registration techniques for images of the head : surface-based versus volume-based. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(2):144–150, fév. 1999.
- [67] I. YAKUSHEV, A. HAMMERS, A. FELLGIEBEL, I. SCHMIDTMANN, A. SCHEURICH, H. BUCHHOLZ, J. PETERS, P. BARTENSTEIN, K. LIEB et M. SCHRECKENBERGER : SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. *NeuroImage*, 44(1):43–50, jan. 2009.
- [68] T. YAMAMOTO, Y. KATAYAMA, K. KOBAYASHI, M. KASAI, H. OSHIMA et C. FUKAYA : DBS therapy for a persistent vegetative state : ten years follow-up results. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 87:15–18, 2003.
- [69] A. ZERROUG, J. GABRILLARGUES, G. COLL, F. VASSAL, B. JEAN, E. CHABERT, B. CLAISE, T. KHALIL, L. SAKKA, F. FESCHET, F. DURIF, L. BOYER, J. COSTE et J.-J. LEMAIRE : Personalized mapping of the deep brain with a white matter attenuated inversion recovery (WAIR) sequence at 1.5-tesla : Experience based on a series of 156 patients. *Neurochirurgie*, mai 2016.

-
- [70] Y. ZOPF, C. RABE, A. NEUBERT, K. G. GASSMANN, W. RASCHER, E. G. HAHN, K. BRUNE et H. DORMANN : Women encounter ADRs more often than do men. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(10):999–1004, oct. 2008.

Liste des figures

1.1	Différence entre le cerveau d'un sujet contrôle et un patient de l'étude DBS Post-coma.	5
1.2	Coïncidences : A, vraie coïncidence; B, coïncidence fortuite; C, coïncidence diffusée.	7
1.3	Différences structurelles entre un sujet contrôle et un patient de l'étude SCP Post-Coma.	10
1.4	Exemple d'imageries réalignées CA-CP.	11
1.5	Schéma des processus de comparaison intra et inter-patients proposés.	12
2.1	Histogrammes conjoints; Obtenus depuis "Skewness of distribution" (Hill & al. 1994).	19
2.2	Localisation des points CA, CP et IH.	22
2.3	Protocole de recalage des imageries TEP-scan : A - Acquisitions initiales, B - Recalage rigide, C - Ré-échantillonnage et redimensionnement	23
2.4	Différence entre les masques manuel et automatique.	24
2.5	Fusion de voxel : A - Approche Constructive, B - Approche Destructive.	25
2.6	Comparaison des résultats de différentes normalisations et choix d'une ligne de voxels à comparer (encadrée en vert).	27
2.7	Comparaison des valeurs d'une ligne de voxels en fonction de la méthode de normalisation utilisée.	28
2.8	Échelle de couleur bipolaire.	30
2.9	Carte de la variation métabolique cérébrale représentée à l'aide d'une échelle bipolaire dynamique.	31
2.10	Fonction de calcul du coefficient de transparence alpha.	32
2.11	Planche de résultats.	32
2.12	Coupe axiale (Patient C009; l'hémisphère droit est à gauche; image réorientée selon le plan passant par les commissures blanches, antérieure et postérieure) passant par la région thalamique, d'une carte de la variation métabolique cérébrale SCP-ON - SCP-OFF; (superposée sur une image T1 anatomique recalée), en situation clinique stable, SCP-OFF, avant implantation des électrodes, et SCP-ON, en phase ouverte après plusieurs mois de stimulation : en rouge, régions dont l'activité métabolique a augmenté sous stimulation; en bleu, régions dont l'activité métabolique a baissé sous stimulation.	33

2.13	Coupes sagittales montrant une augmentation d'activité du précuneus et du cortex cingulaire postérieur (PC/CCP), et préfrontal médian (MPFC), en période de stimulation chronique par rapport à la période avant stimulation; la variation est moindre à droite dans l'hémisphère le plus lésé.	34
2.14	Voisinage en 4- et 8-connexité.	35
2.15	Domaines de stabilité CGM du patient C005.	37
2.16	Recouvrement des domaines de stabilité du patient C005 : CGM en rouge, "Regional Mean" (cervelet) en bleue.	38
2.17	Domaines de stabilité du patient C005 : méthode automatique.	38
2.18	Indice de Jaccard, normalisation CGM, masque manuel vs masque auto.	40
2.19	Indice de Jaccard, masque manuel, normalisation CGM vs normalisation "Regional Mean".	40
2.20	Protocole de recalage modifié en absence de masque.	42
2.21	Présence de signal fonctionnel TEP-scan hors du tissu cérébral.	43
2.22	Étapes du filtrage des valeurs faibles en absence de masque expert.	45
2.23	Comparaison des cartes de la variation métabolique cérébrale avec l'utilisation d'un masque manuel ou la méthode automatique.	45
2.24	Conception de l'image de synthèse pour l'évaluation de la méthode LogRatio.	47
2.25	Valeur d'une ligne de voxels avant et après application des patches.	47
2.26	LogRatio : Image avec patches vs Image originale	47
3.1	Coupe CT.	50
3.2	Processus de construction d'Atlas AtlasWerks.	51
3.3	Exemple de coupe de l'Atlas TEP-scan incorrect.	53
3.4	Exemple de coupe CT brute.	54
3.5	Coupe de l'Atlas CT avec un seuillage placé à 15 HU.	56
3.6	Coupe de l'Atlas CT avec un seuillage placé à 0 HU.	56
3.7	Détail d'exemple de coupe de composantes de l'Atlas CT.	57
3.8	Coupe résultat de la composante pour Atlas CT.	57
3.9	Exemple de coupe de composante "trouée".	58
3.10	Exemple de différents éléments structurants : Carrés, rectangles, croix, disque et anneaux.	59
3.11	Exemple d'érosion et de dilatation avec un élément structurant croix 1.	60
3.12	Exemple et effets des opérations morphologiques (dilatation, érosion) et de leurs compositions (ouverture, fermeture).	61
3.13	Masque de la sélection CT sur un patient, après fermeture morphologique.	61
3.14	Exemple de coupe axiale des Atlas.	62
3.15	Schéma du protocole de recalage.	63
3.16	Schéma d'une coupe de carte de distances signées de Maurer d'une sphère.	64
3.17	Coupe de l'Atlas CT après seuillage.	64
3.18	Coupes de l'imagerie CT patient après seuillage.	65
3.19	Fermeture manuelle de la boîte crânienne.	65
3.20	Coupe de la carte de distances signées de Maurer de l'Atlas CT.	66

3.21	Résultats des démons diffeomorphiques vers l'Atlas CT : A, Atlas CT ; B, T1 patient ; C, Masque patient ; D, Atlas Pet ; E, TEP-scan préop patient ; F, TEP-scan postop patient ;	68
3.22	Exemple de cartes de variation métabolique issues du patient C004 versus l'Atlas Pet.	69
3.23	Coupes axiales (en haut) et sagittales (en bas) PET-FDG (11 sujets contrôles, volontaires sains ; débit sanguin cérébral ; normalisation par la moyenne cérébrale globale).	70
3.24	Coupes axiales (en haut) et sagittales (en bas) PET-FDG (13 sujets contrôles).	71
3.25	Patient C004 : Image synthétique versus Atlas Pet.	72
26	Schéma de l'étude DBS Post-Coma.	78
27	Patient C004 : Postop VS Atlas.	79
28	Patient C004 : Préop VS Atlas.	80
29	Patient C004 : Postop VS Préop.	81
30	Patient C005 : Postop VS Atlas.	82
31	Patient C005 : Préop VS Atlas.	83
32	Patient C005 : Postop VS Préop.	84
33	Patient C009 : Postop VS Atlas.	85
34	Patient C009 : Préop VS Atlas.	86
35	Patient C009 : Postop VS Préop.	87

Table des matières

Introduction	1
1 Contexte et objectifs de la thèse	3
1.1 Contexte Clinique	3
1.1.1 Introduction	3
1.1.2 Étude DBS Post-Coma	4
1.1.3 Patients	5
1.1.4 Méthodes	5
1.1.5 Imageries	6
1.1.6 Imagerie Fonctionnelle	6
1.1.7 Principe de la SCP	8
1.2 Approches usuelles de comparaison d’imageries TEP-scan	9
1.3 Formalisation du travail et objectifs de la thèse	11
2 Carte de la variation métabolique cérébrale	14
2.1 Description et méthodologie	14
2.2 Prétraitement	16
2.2.1 Méthodes de recalage des imageries	16
2.2.2 Orientation CA-CP	21
2.2.3 Protocole de recalage appliqué	22
2.2.4 Masque expert	23
2.2.5 Normalisation des TEP-scans	25
2.3 Comparaison au niveau voxel : Le Log-Ratio	28
2.4 Carte de la variation métabolique cérébrale et présentation des résultats	30
2.4.1 Échelle de Couleur	30
2.4.2 Superposition au T1 et filtrage des valeurs faibles	31
2.4.3 Présentation des cartes	32
2.5 Évaluation	32
2.6 Extensions	34
2.6.1 Étude de la stabilité des maximums	34
2.6.2 En l’absence de masque expert	41
3 Atlas issu du groupe contrôle	49
3.1 Introduction	49
3.2 Description et méthodologie	49
3.3 Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDMM)	51
3.4 Individu versus Atlas issu du groupe contrôle	62
3.4.1 Évaluation	69

Conclusion et perspectives	73
Annexes	77
Bibliographie	88
Index	94
Liste des figures	94
Table des matières	97

Résumé

LA Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale nucléaire permettant de mesurer l'activité métabolique d'un organe par la dégradation d'un radio-traceur injecté. Cette méthode d'imagerie peut être utilisée pour l'observation de l'activité métabolique cérébrale à l'aide d'un radio-traceur adéquat, tel que le 18F-Fluorodésoxyglucose. Dans le cadre d'une étude clinique, des patients cérébro-lésés ayant des troubles de la conscience ont eu une chirurgie d'implantation d'électrodes de Stimulation Cérébrale Profonde (SCP). Afin d'effectuer un suivi des patients avant et après la procédure de SCP, et parce qu'elle est compatible avec la présence d'électrode, l'imagerie TEP est utilisée. Nous nous posons la question suivante, comment caractériser les variations entre deux imageries TEP afin de mesurer précisément l'effet d'un traitement ? Par construction les valeurs obtenues en imagerie TEP dépendent de nombreux facteurs. Si le poids du patient ainsi que la quantité injectée de radio-traceur marqué sont classiquement normalisés en utilisant la méthode des 'Standard Uptake Value' (SUV), la glycémie, entre autre ne l'est pas. Pour cette raison, calculer les variations d'activités entre deux imageries TEP est un problème délicat. Nous proposons une fonction pour calculer les cartes de variation métabolique de deux acquisitions TEP basée sur une approche voxel du ratio des imageries TEP. Nous l'appliquons à l'étude des patients stimulés (SCP) avec troubles de la conscience. Plus spécifiquement, nous nous intéressons à la comparaison des imageries TEP intra-patient (avant versus après SCP), mais aussi à la comparaison inter-patient (patient versus référence). Dans le processus de création des cartes intra-patient, les imageries TEP sont recalées rigidement avec une acquisition pondérée T1 d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) structurelle. Du fait de déformations majeures liées aux lésions cérébrales, un masque cérébral précis est créé manuellement par un expert clinique. Dans le processus de création des cartes inter-patient, les imageries TEP des patients sont recalées de manière élastique à une imagerie de référence, un atlas (groupe témoin), que nous construisons. Dans ce cas, un masque semi-automatique de l'intérieur de la boîte crânienne est réalisé. Les résultats peuvent être affinés par l'application supplémentaire d'un masque manuel déformé. Un des points clés de la méthode est de calculer une normalisation spécifique à chaque imagerie, les rendant comparables, afin de calculer une caractérisation quantitative des variations métaboliques cérébrales. Les cartes de variation métabolique cérébrale obtenues sont ensuite comparées aux évaluations et effets cliniques observés afin de juger de leur pertinence.

Mots-clés : TEP-scan, activité cérébrale, carte de variation relative, Stimulation cérébrale profonde (SCP), trouble de la conscience

Abstract

POSITRON Emission Tomography is a nuclear medicine imaging method, allowing measure of an organe metabolic activity through degradation of an injected radio-tracer. This methode can be used, with the appropriate radio-tracer, such as 18F-Fluorodeoxyglucose, for observation of cerebral metabolic activity. Through a clinical study, brain damaged patients with counciousness disorders had an implantation surgery of Deep Brain Stimulation (DBS) electrodes. To be able to do the follow up of the patient before and after the DBS procedure, and because it's compatible with electrodes, PET imaging is used. We ask ourself the following question, how to characterize variations between two PET images, to precisely mesure the impact of a treatment ? By construction, PET imaging obtained values depend of numerous factors. If patient

weight and injected radio-tracer are classically normalized, using the ‘Standard Uptake Value’ (SUV) method, glycemia for exemple is not. For this reason, compute activity variations between two PET images is a delicate problem. We propose a specific function to allow computation of metabolic variation maps for two PET acquisitions, based on a voxel approach of the PET imaging ratio. We apply it to the study of stimulated patients (DBS) with consciousness disorders. More specifically, we are interested in intra-patient PET imaging comparison (before versus after DBS), but also in inter-patient comparison (patient versus reference). During the intra-patient maps creation process, PET patient images are rigidly registered with a T1 weighted structural Magnetic Resonance Imaging (MRI) acquisition. Due to major deformation caused by cerebral injuries, a precise brain mask is created by a clinical expert. During the inter-patient maps creation process, PET patient imaging are non-rigidly registered to a reference imaging, an Atlas we build. In this case, a semi automatic mask of the inside skull is computed. Results can be further improved by the supplementary application of a deformed manual mask. One of the method key elements, is to estimate a specific normalization for each imaging, making them comparable, in order to calculate quantitative charaterisation of cerebral metabolic variations. Cerebral metabolic variation maps obtained are then compared to observed clinical assesments and effects to judge their relevance.

Keywords: PET-scan, Brain activity, Relative variation map, Deep Brain Stimulation (DBS), Consciousness Disorders