

# De la conception d'imageurs à l'estimation de paramètres physiologiques

Irène Buvat

Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie

UMR 8165 CNRS – Universités Paris 7 et Paris 11

Orsay, France

[buvat@imnc.in2p3.fr](mailto:buvat@imnc.in2p3.fr)

<http://www.guillemet.org/irene>

Contexte : l'imagerie fonctionnelle et moléculaire

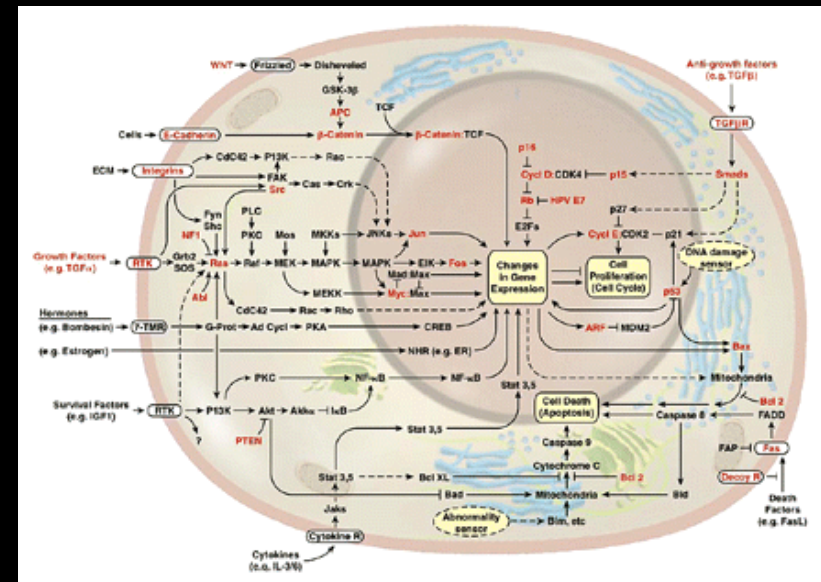
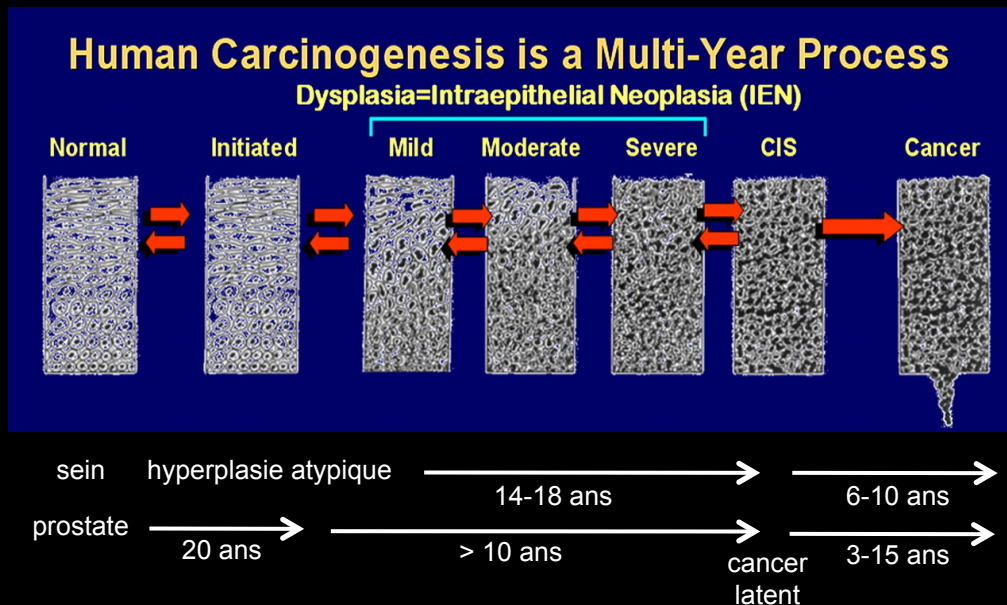
Les pierres angulaires de l'imagerie isotopique : état de l'art

Pourquoi tout est intriqué ?

Rôle de l'IN2P3 en imagerie moléculaire isotopique

# Contexte : l'imagerie fonctionnelle et moléculaire

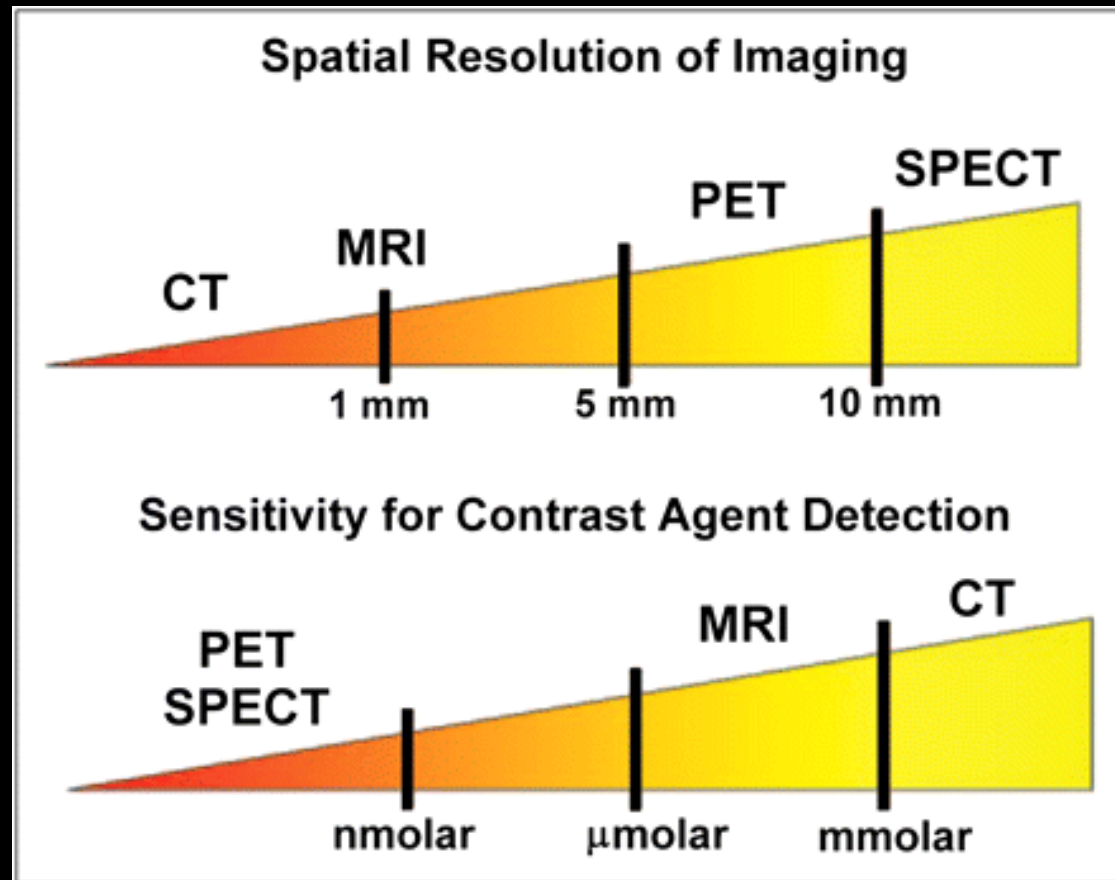
Imagerie médicale : de l'imagerie anatomique à l'imagerie fonctionnelle



Imagerie moléculaire : détecter et caractériser les maladies plus tôt en ciblant des phénomènes cellulaires et moléculaires

## Contexte : la place de l'imagerie isotopique

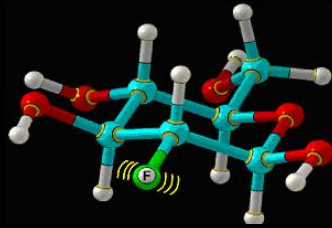
Tomographie par Emission de Positons (TEP) au FDG : 1<sup>ère</sup> modalité d'imagerie moléculaire clinique



La TEMP et la TEP ont une place de choix parmi les modalités d'imagerie moléculaire



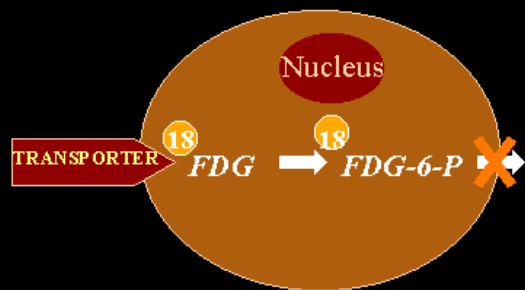
# Les pierres angulaires de l'imagerie isotopique



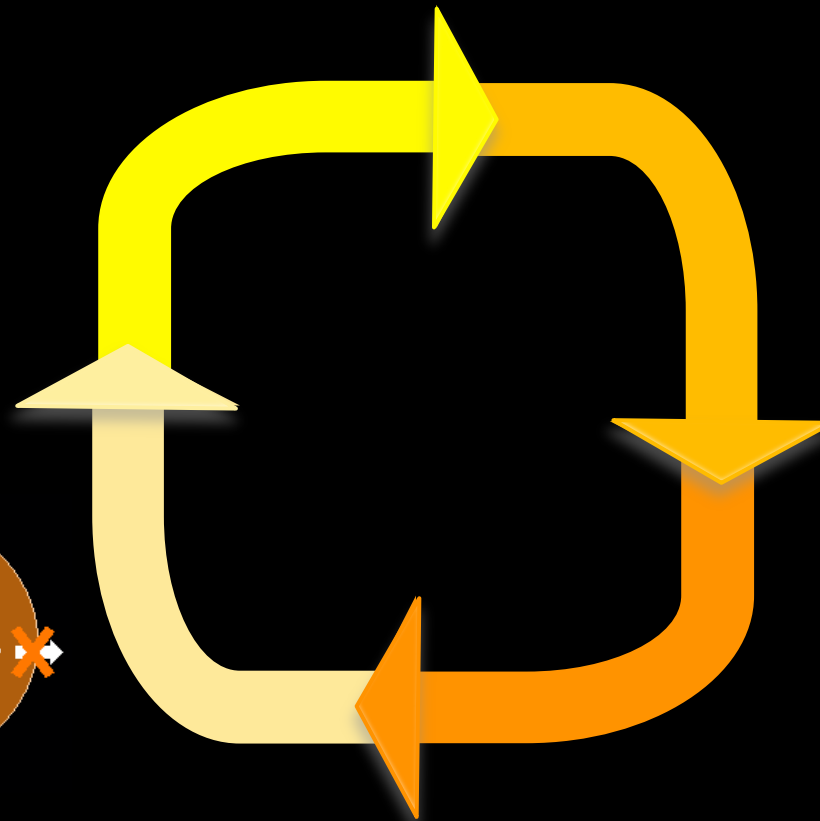
Radiotracteur



Détecteur



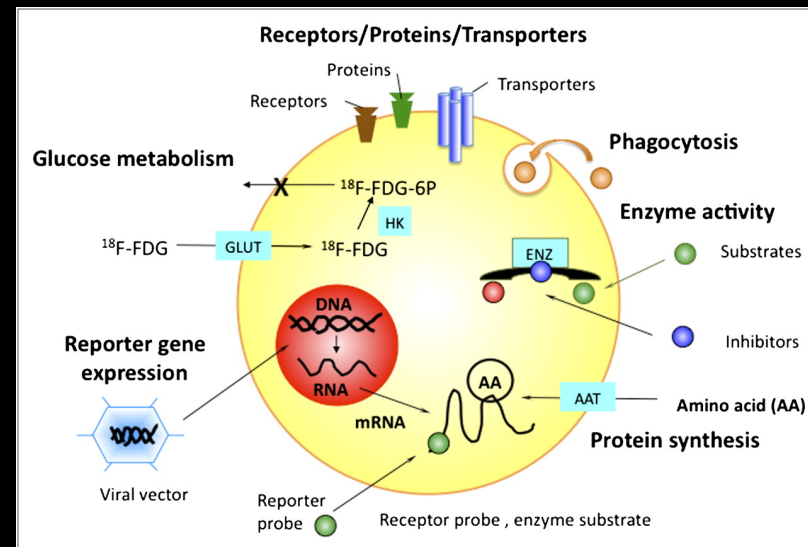
Paramètres physiologiques



Reconstruction d'images

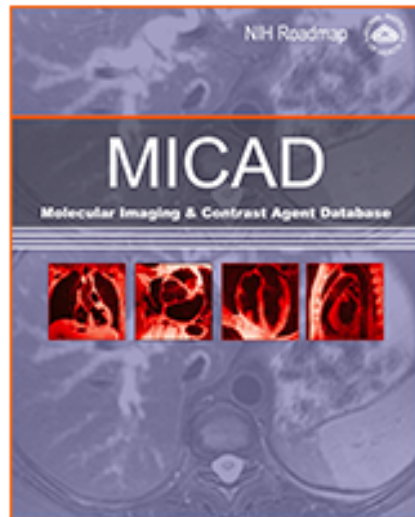
# Etat de l'art : les radiotraceurs

- Ils déterminent l'information moléculaire que l'on peut mesurer
- Une pathologie peut être caractérisée par différents dysfonctionnements moléculaires :
  - Apoptose
  - Hypoxie
  - Métabolisme (du glucose, lipides, transport d'acides aminés)
  - Angiogenèse
  - Expression de récepteurs
  - Expression génétique
  - ...



Pour chaque phénomène ciblé, de nombreuses sondes sont possibles

# Etat de l'art : les radiotraceurs



## Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)

Bethesda (MD): [National Center for Biotechnology Information \(US\)](#); 2004-2010.

[Copyright notice.](#)

MICAD is a key component of the [NIH Roadmap](#); it is developed by the National Center for Biotechnology Information (NCBI), at the National Institutes of Health (NIH). [More about MICAD »](#)

917 agents currently listed. Latest update: December 01, 2010.

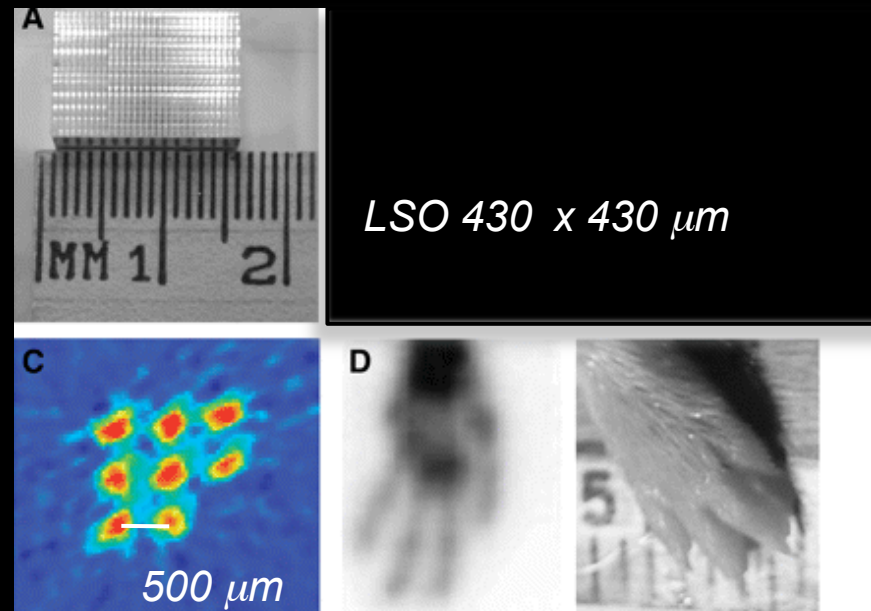
**MICAD available through PubMed:** MICAD chapters are now accessible through PubMed. To retrieve a list of all MICAD records, query PubMed for "[Molecular Imaging and Contrast Agent Database \(MICAD\)](#)"[book].

### ☐ SPECT

- ☐ [111In](#)
- ☐ [123I](#)
- ☐ [123I, 125I](#)
- ☐ [123I, 131I](#)
- ☐ [123I/125I/131I](#)
- ☐ [125I](#)
- ☐ [125I/131I](#)
- ☐ [125mTe](#)
- ☐ [131I](#)
- ☐ [131I, 123I, 125I](#)
- ☐ [131I, 125I](#)
- ☐ [177Lu](#)
- ☐ [186Re](#)
- ☐ [188Re](#)
- ☐ [67Ga](#)
- ☐ [99mTc](#)

## Etat de l'art : les détecteurs

- Amélioration des détecteurs actuels :  
Nouveaux cristaux, cristaux plus petits, mesure de la DOI, SiPM, etc

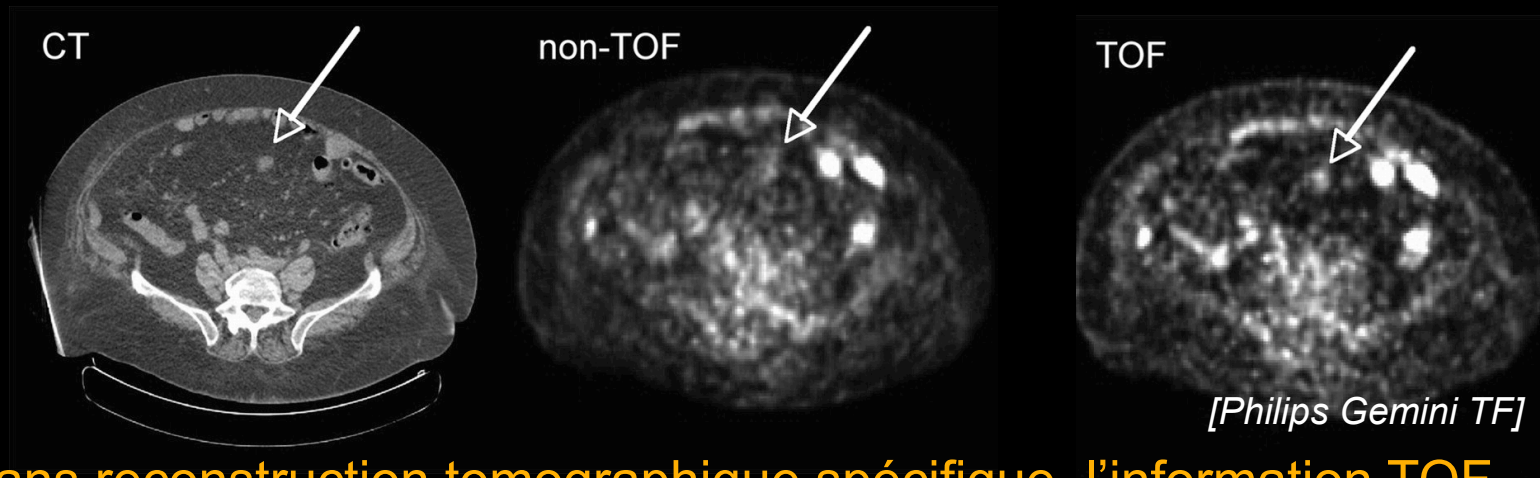
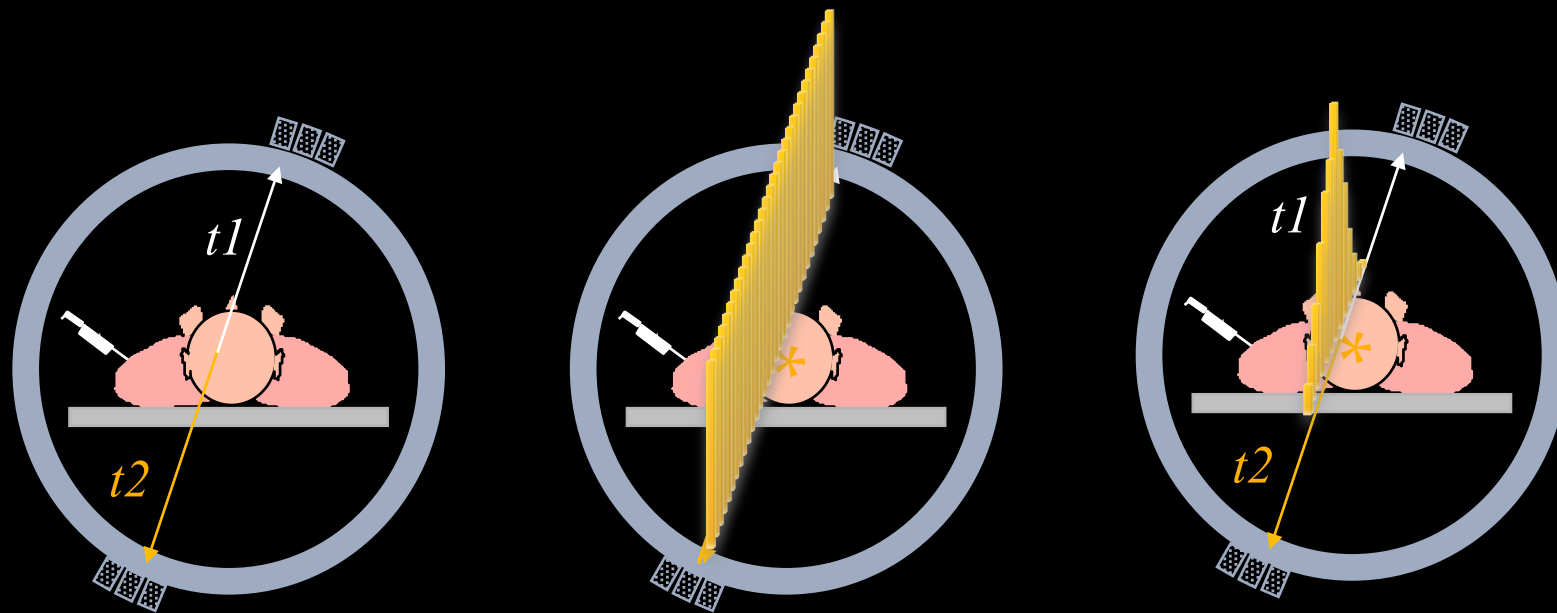


[Phelps J Nucl Med 2002]

- Rupture technologique (très difficile, exemple : la gamma caméra !) :  
Projet Calipso (IRFU) : calorimètre au bismuth liquide  
Projet Subatech : télescope Compton au Xénon liquide  
...

Mais in fine, limites imposées par l'acolinéarité et le parcours du positon

# Etat de l'art : la reconstruction tomographique



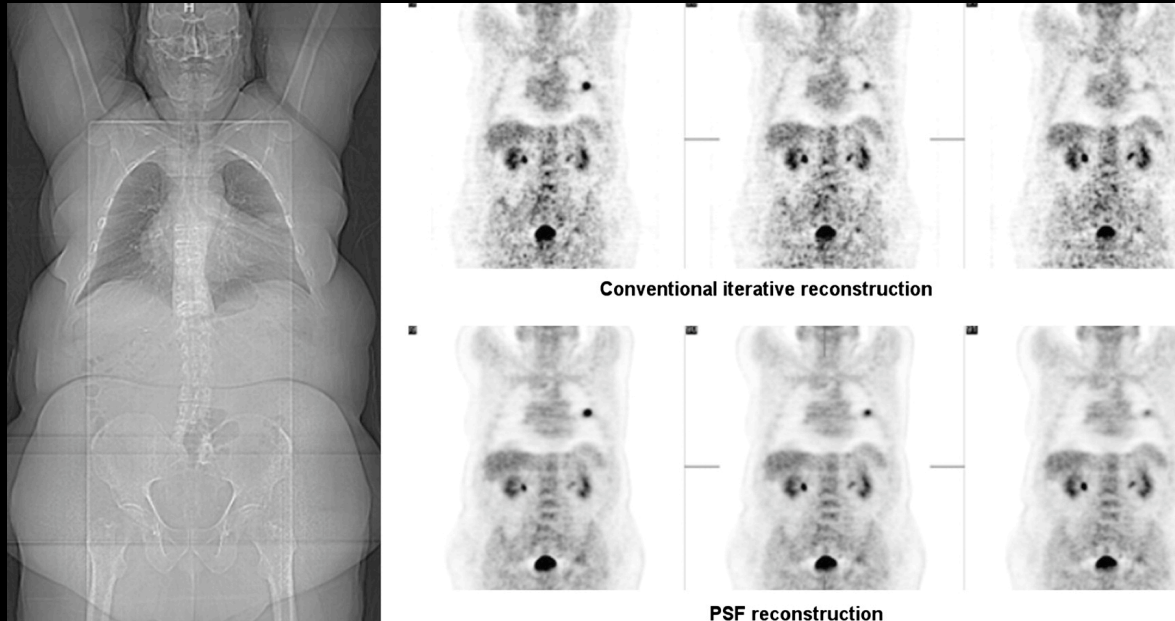
Sans reconstruction tomographique spécifique, l'information TOF fournie par les détecteurs n'est pas exploitable.

# Etat de l'art : la reconstruction tomographique

$$p = R f$$

↑

Modélisation des effets de l'atténuation, la diffusion Compton, la fonction de réponse des détecteurs, du temps de vol, ... pour approcher la quantification

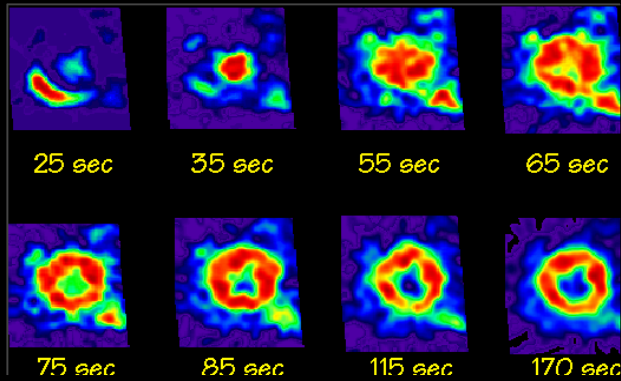


[ Pichler et al J Nucl Med 2008 ]

L'amélioration des modèles conduit à des images de meilleure résolution spatiale, et quantitativement moins biaisées



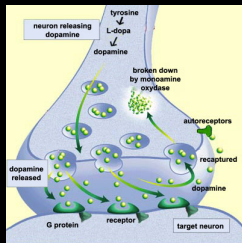
# Etat de l'art : estimation de paramètres physiologiques



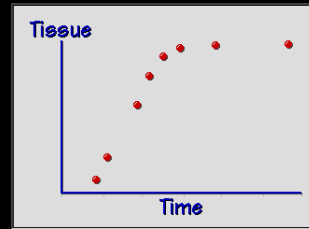
série d'images dynamique



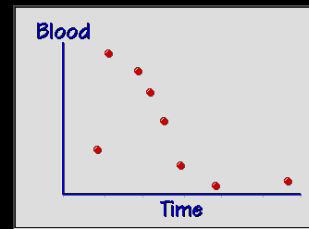
prélèvement sanguin



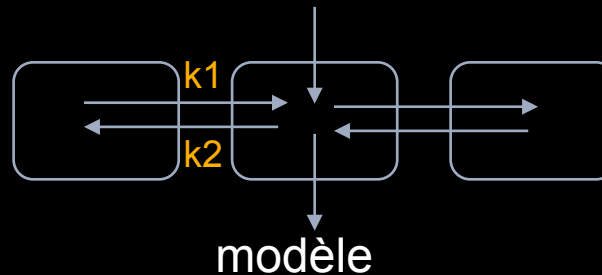
connaissances biochimiques



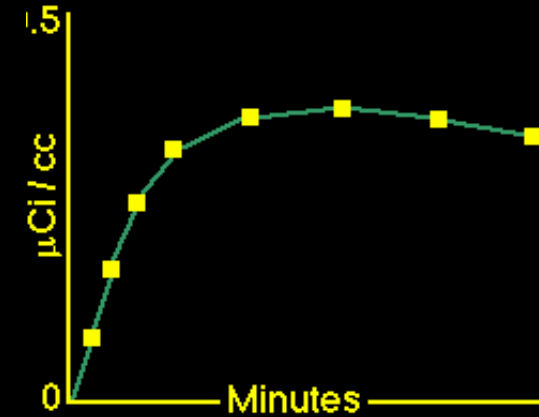
cinétique associée à une région



fonction d'entrée



modèle



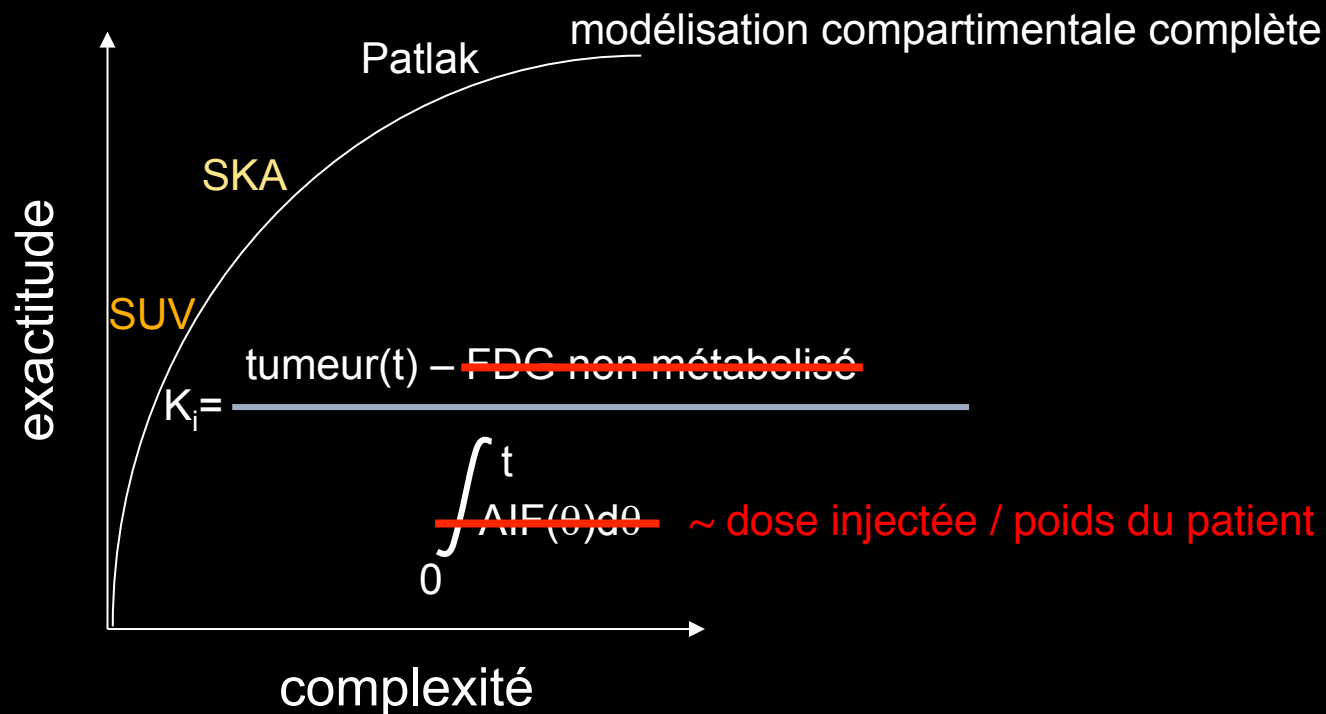
Paramètres d'intérêt physiologique  $k_1$ ,  $k_2$ , ...

Jamais utilisé en pratique clinique car trop complexe



# Etat de l'art : estimation de paramètres physiologiques

- Exemple : estimation du métabolisme du glucose

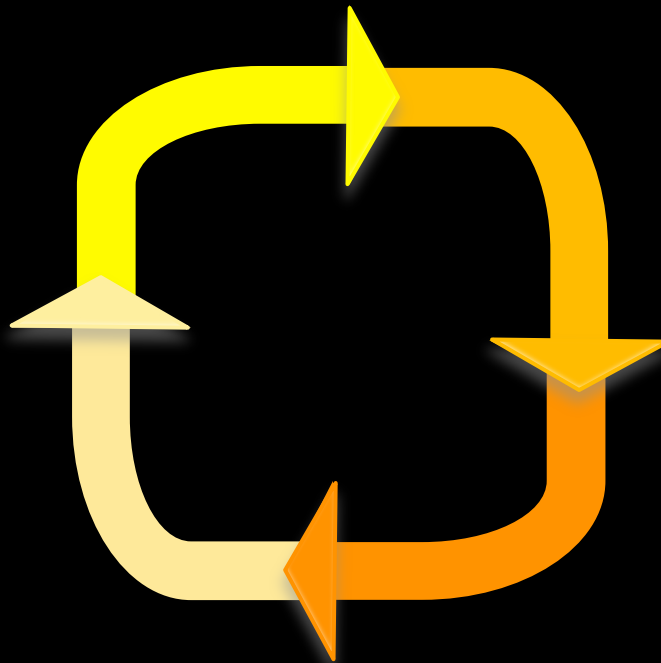


Des modèles moins simplistes permettent une estimation moins biaisée des paramètres physiologiques

[Hapdey et al J Nucl Med 2011]

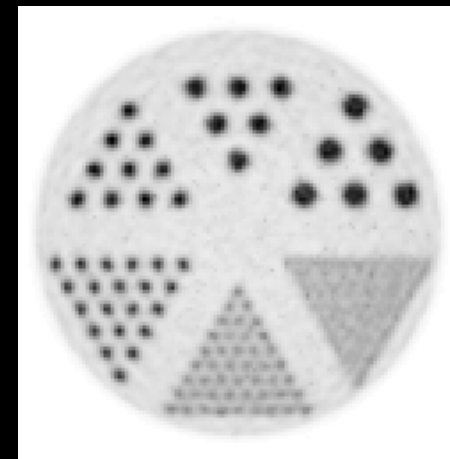
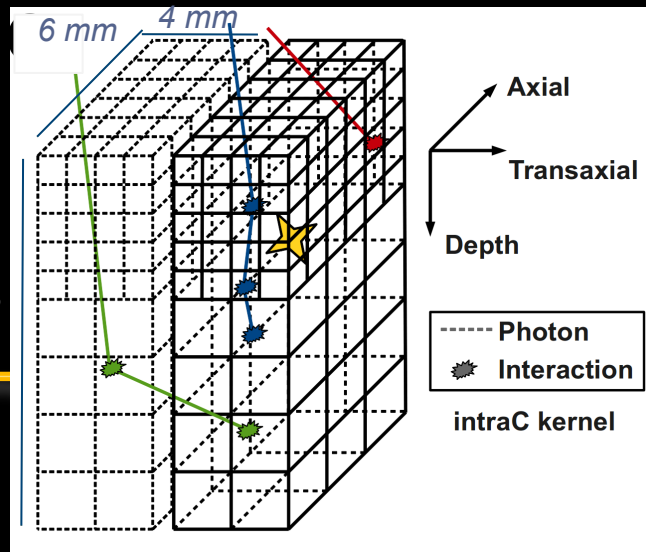
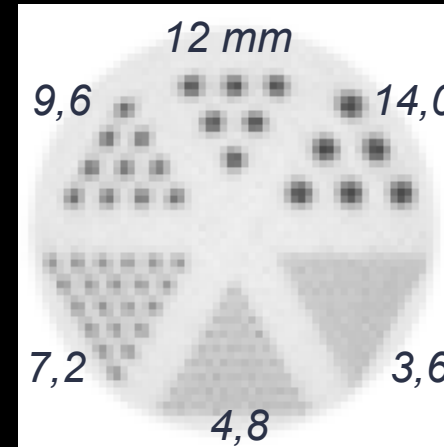
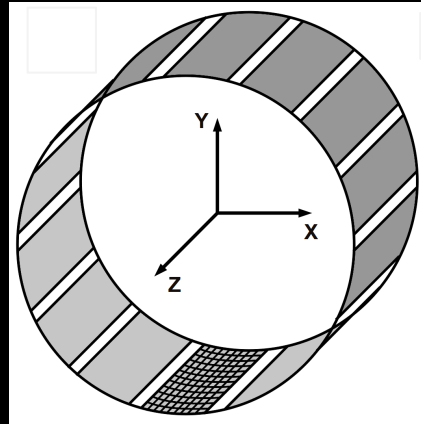
## Pourquoi tout est intriqué ?

Chaque étape doit prendre en compte des contraintes émanant des autres étapes



L'approche pluridisciplinaire est indispensable pour espérer contribuer significativement au domaine

# Exemple : interaction détecteur - reconstruction

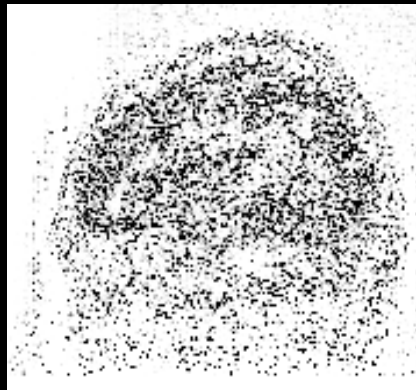
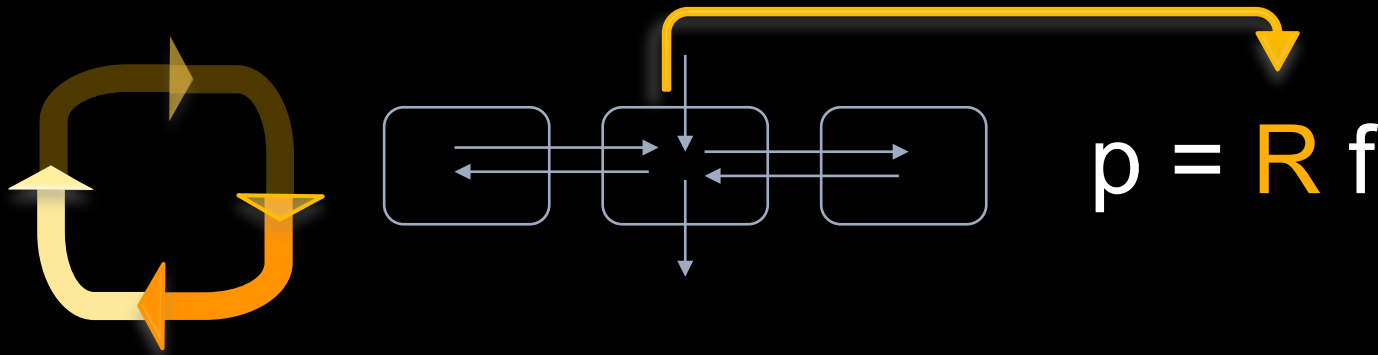


[Stute et al Phys Med Biol 2011]

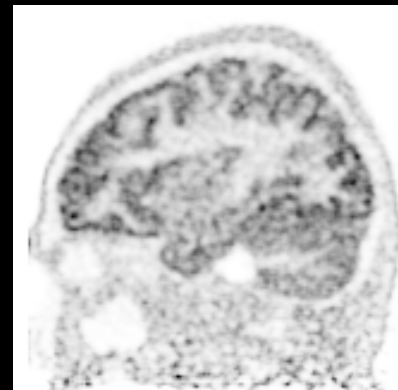
$$p = R f$$

Une modélisation précise de la physique de détection améliore la qualité des images et la quantification

## Exemple : interaction reconstruction - paramètres physiologiques



*Reconstruction constructeur*



*Reconstruction 4D*

*[Reader et al Phys Med Biol 2006]*

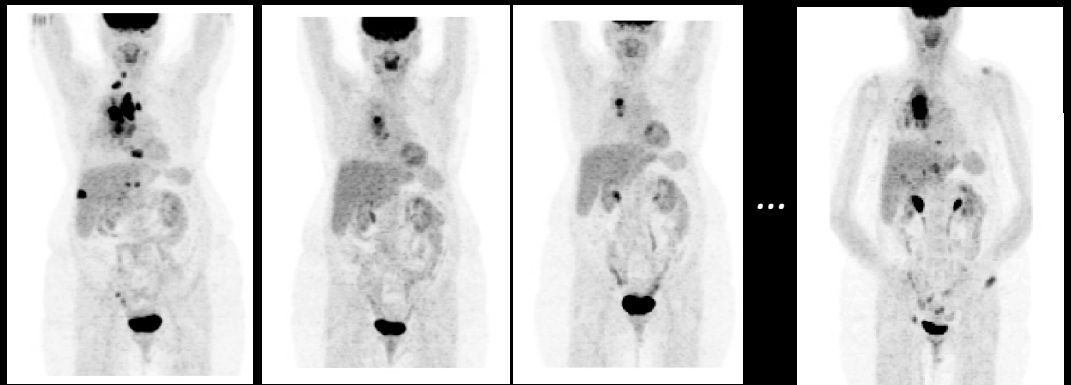
La prise en compte du modèle physiologique pendant la reconstruction conduit à :

- 1/ un meilleur compromis résolution spatiale / bruit
- 2/ une quantification directe et améliorée des paramètres physiologiques

# Exemple : interaction radiotraceur - paramètres physiologiques



TEP au FDG

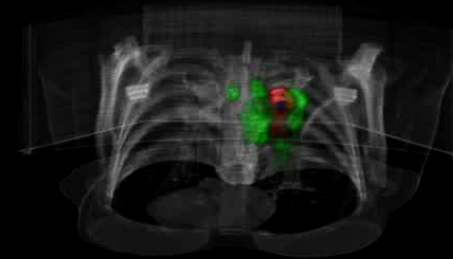


12 semaines

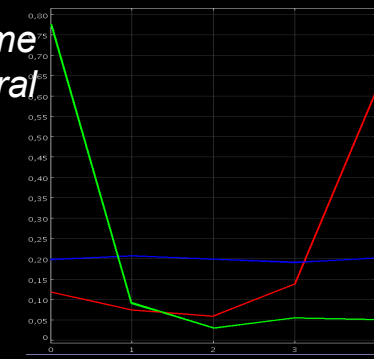
23 semaines

46 semaines

temps



métabolisme  
tumoral

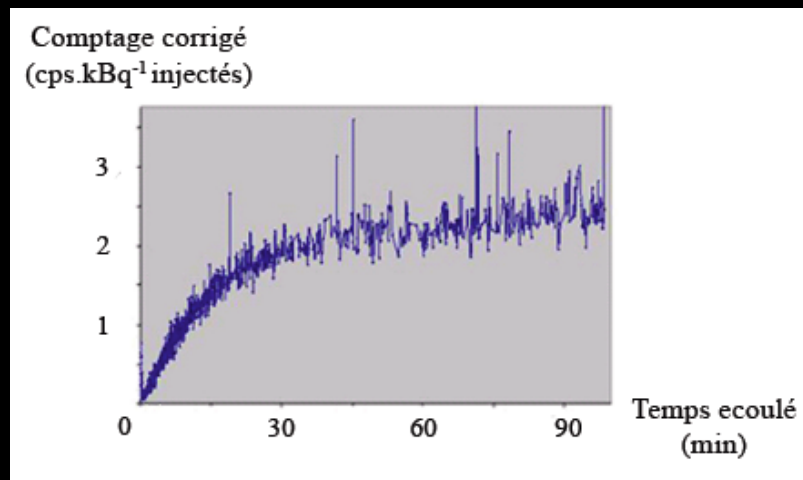
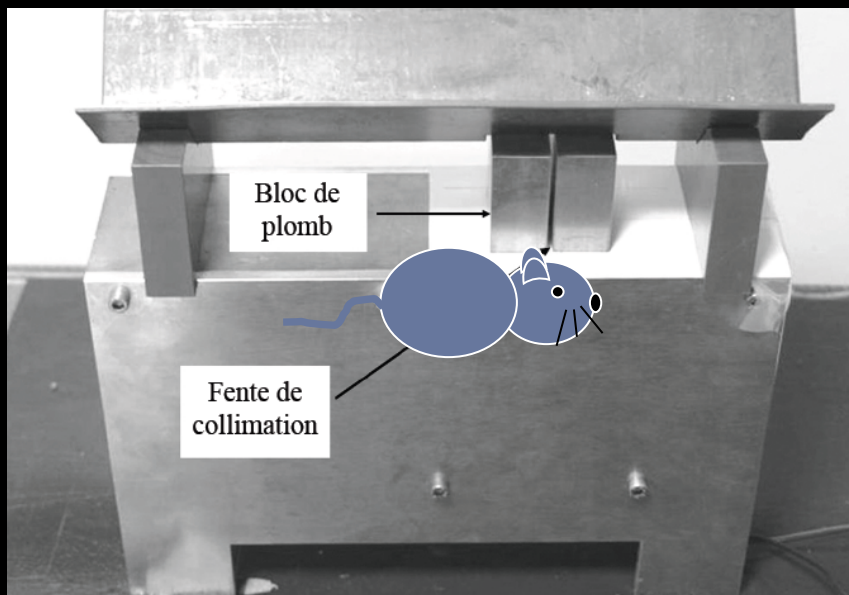
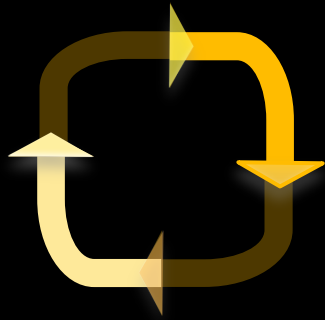


temps

[Necib et al J Nucl Med 2011]

Une bonne connaissance du phénomène ciblé avec le radiotraceur permet une extraction de paramètres physiologiques pertinents

# Exemple : interaction paramètres physiologiques - détecteur

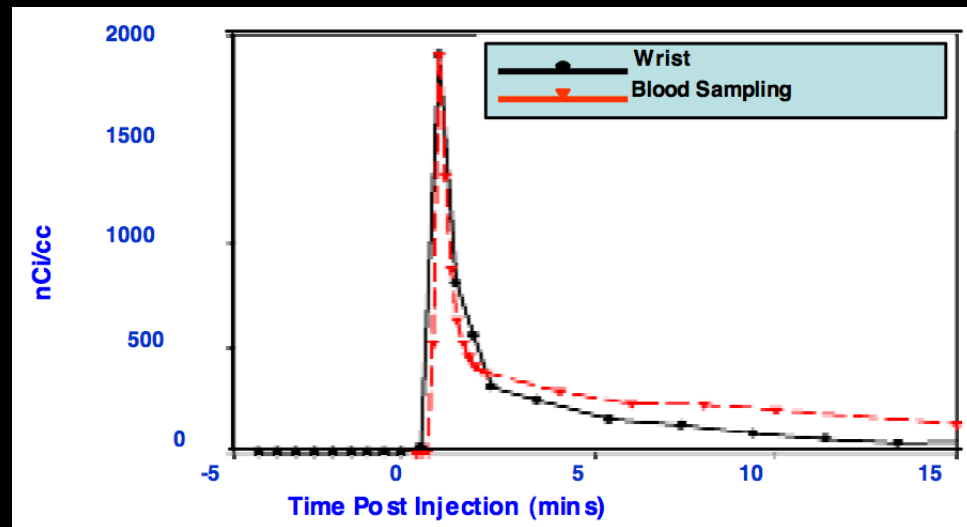
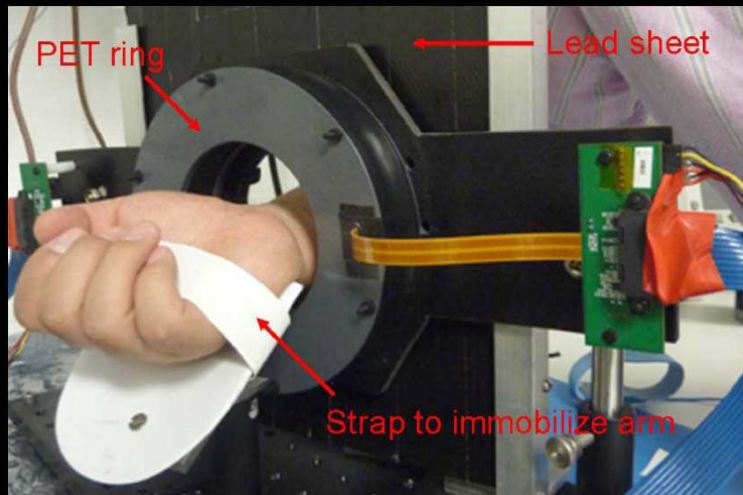
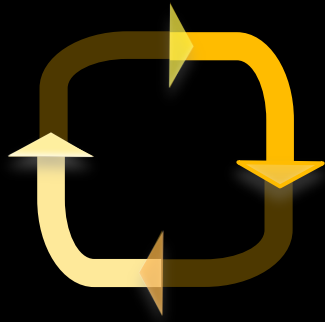


Cinétique de passage de la BHE

[Boisson et al IPHC Strasbourg 2010]

Des détecteurs « simples » peuvent suffire pour répondre à des questions biologiquement pertinentes

# Exemple : interaction paramètres physiologiques - détecteur



[Woody et al, Brookhaven lab]

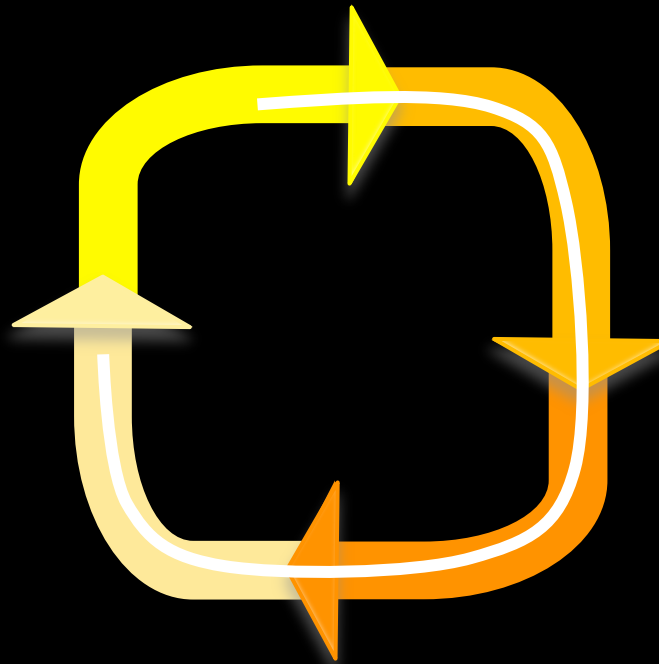
Des détecteurs dédiés pourraient considérablement faciliter l'accès à des paramètres physiologiques



# L'IN2P3 peut-il (doit-il) réellement contribuer à tous les fronts ?

coeur dur : production  
Subatech et Arronax

valorisation : interface  
physique médecine  
biologie  
IPHC, IMNC, CPPM, ...



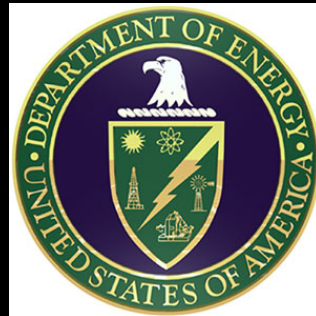
coeur dur : détecteurs  
IPHC, CPPM, Subatech,  
LPC, IPNL, IMNC, ...

coeur dur : algorithmie  
IPHC, CPPM, IMNC, ...

simulations et modélisations

- Oui : 1/ expertise présente,  
2/ indispensable pour répondre aux bons problèmes et pour une  
valorisation efficace  
3/ fertilisation croisée extrêmement stimulante

## Et ailleurs ?

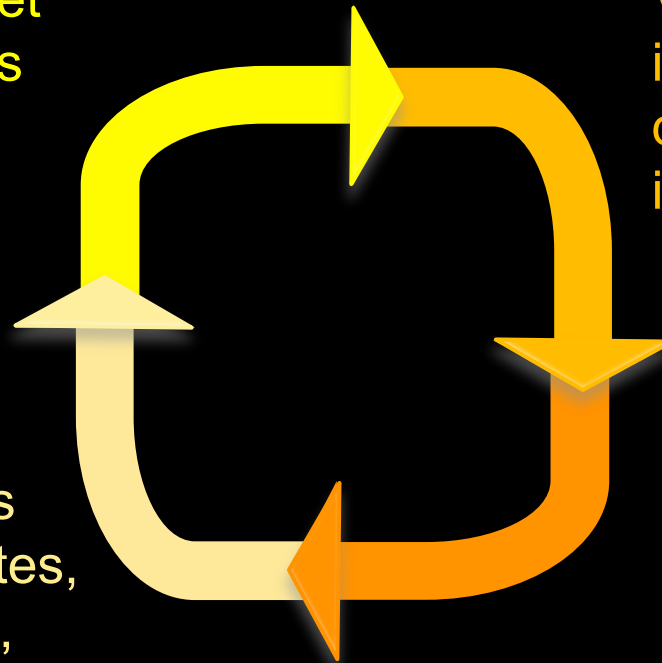


Le caractère pluridisciplinaire de l'imagerie moléculaire est bien compris

## Comment ? Un dialogue étroit et une ouverture

Vers les biologistes et radiochimistes, et les industriels

Vers les industriels pour intégrer les contraintes dans les développements instrumentaux



Valorisation : vers les utilisateurs : biologistes, médecins nucléaires, radiothérapeutes pour répondre aux bonnes questions

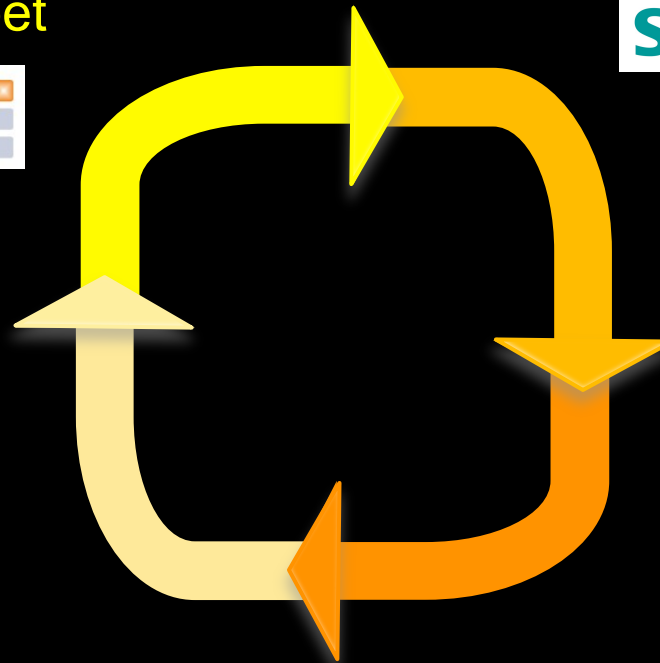
Vers la communauté traitement de signal / informatique / mathématiques

# Preuve de faisabilité

Collaboration Guerbet



CAC, services hospitaliers



Autres GDR



Imagiv

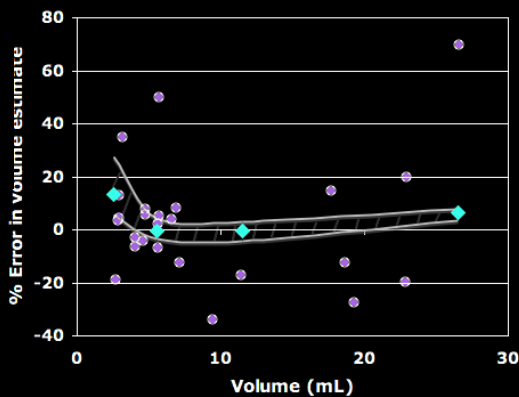
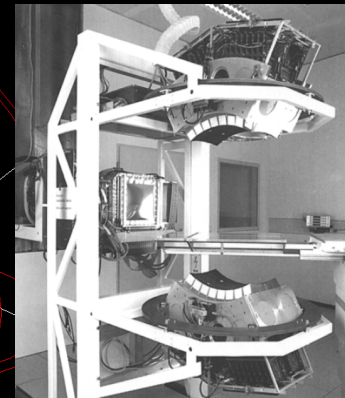
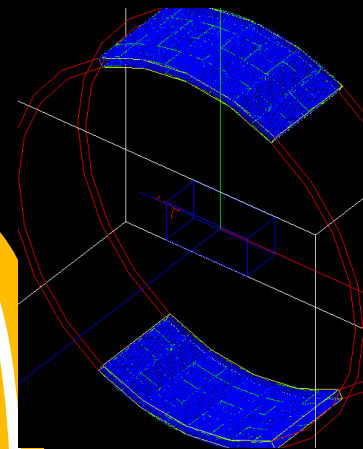
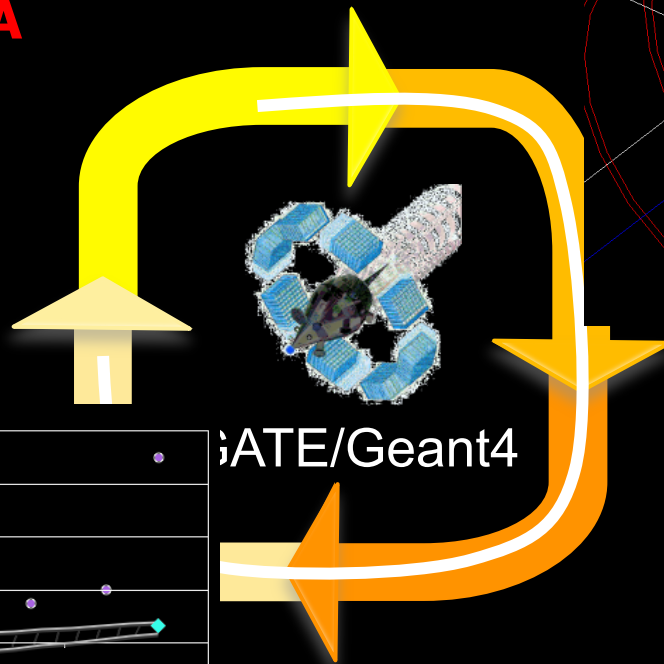
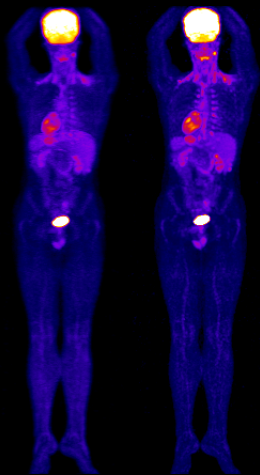


L'IN2P3 est déjà identifié comme contributeur, il doit asseoir sa reconnaissance et l'amplifier

# Comment ? des outils transversaux et fédérateurs

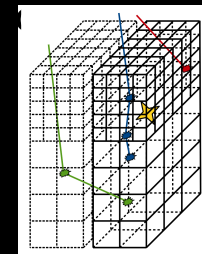
La simulation : dénominateur commun à toutes les étapes, pour lequel les outils issus de la physique des particules ont fait leur preuve

**Geant4-DNA**



GATE/Geant4

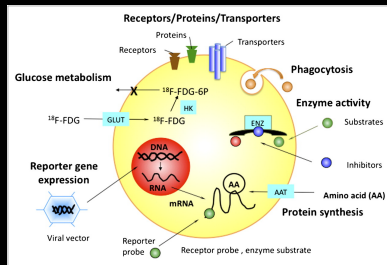
$$p = R f$$



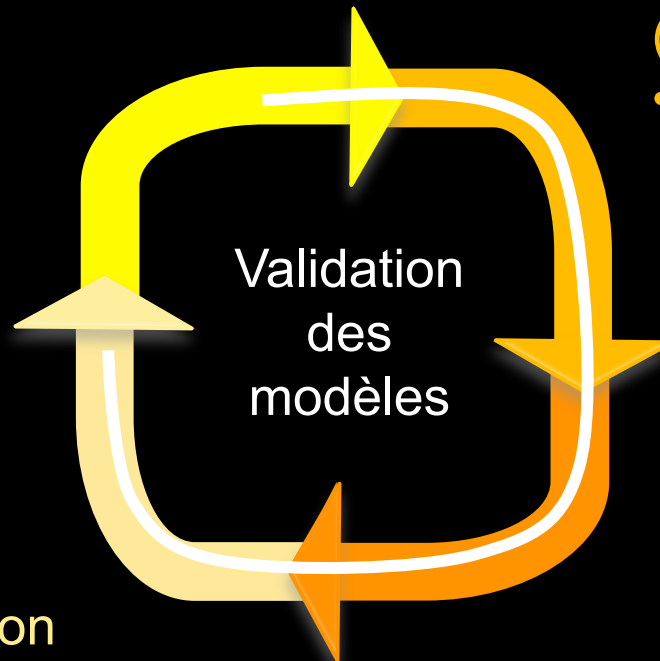
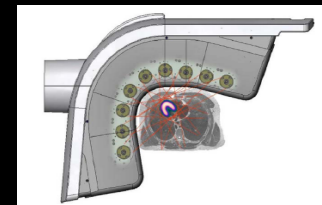
**GATE est devenu l'outil standard dans le domaine**

# Les grands défis où l'IN2P3 doit être présent

- Radiotraceurs spécifiques

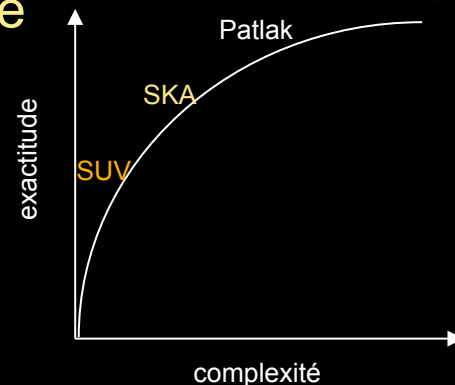


- Les technologies de détection innovantes
- Détecteurs dédiés (pathologie, TEP en ligne)
- La multimodalité



- Quantification de paramètres physiologiques
- Mesure de la fonction d'entrée artérielle

- Reconstruction optimisée pour la patient et le protocole
- GPU

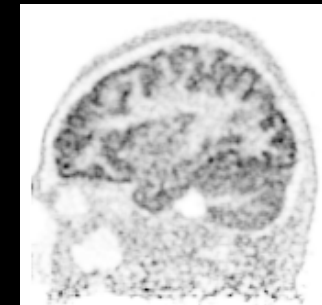
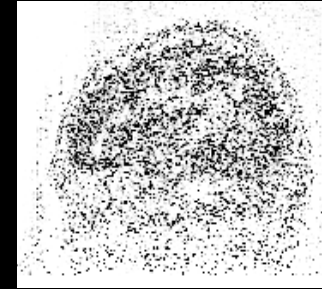


$$p = R f$$

# Les défis en reconstruction

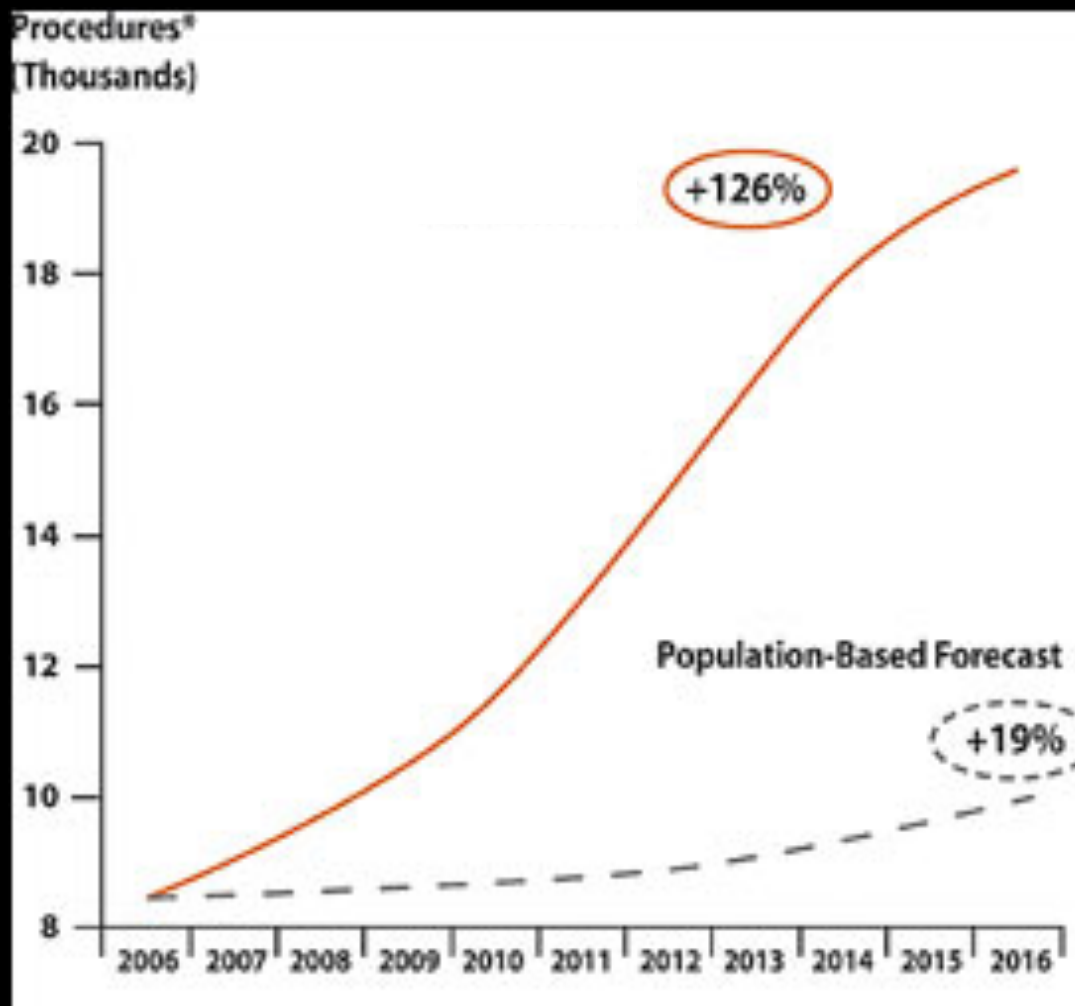
$$p = R f$$

- Modéliser plus précisément certains effets : acolinéarité, parcours du positron, mouvements physiologiques
- Rendre robuste la reconstruction en présence de données manquantes ou de faibles statistiques (e.g., TEP en ligne)
- Intégrer de l'information anatomique (TEP/TDM, TEP/IRM) par une régularisation mieux maîtrisée
- Rendre faisables et robustes des reconstructions 4D pour accéder directement aux paramètres physiologiques
- Maîtriser les erreurs pour l'interprétation dans le cadre du suivi thérapeutique ou la définition de plan de traitement en radiothérapie





## Conclusion



Une approche intégrative (4 pierres angulaires + **multimodalité**) est indispensable pour relever le défi de l'imagerie moléculaire isotopique