

L'imagerie moléculaire multiparamétrique et ses défis méthodologiques

Irène Buvat

Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie

UMR 8165 CNRS - Paris 7 and Paris 11 Universities

Orsay, France

buvat@imnc.in2p3.fr

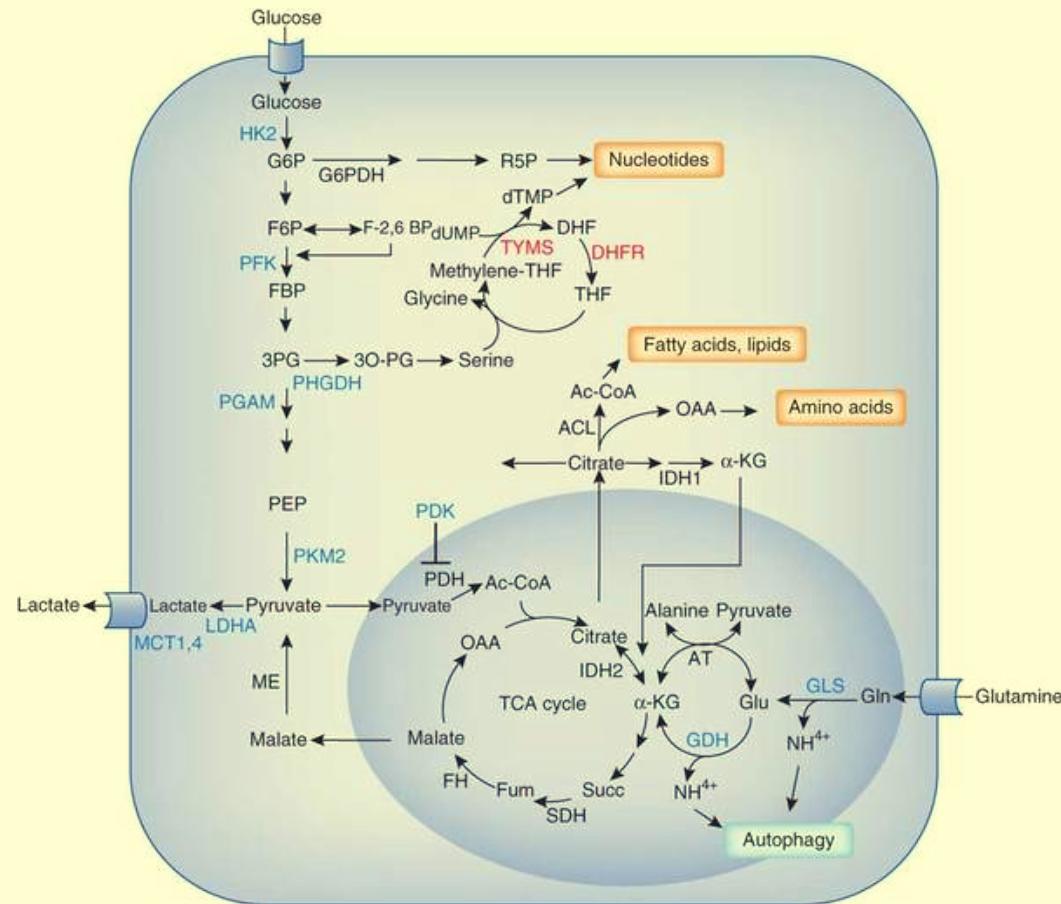
<http://www.guillemet.org/irene>

Plan

- Introduction : l'imagerie multimodalité
- Trois défis :
 - ❑ Utiliser au mieux l'approche multimodale dans le processus de création des images
 - ❑ Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres fonctionnelles et moléculaires
 - ❑ Dépasser les approches d'imagerie multimodalité d'aujourd'hui
- Conclusion

Problématique

- Toute pathologie naît d'un dérèglement en chaîne d'un grand nombre de processus biochimiques complexes



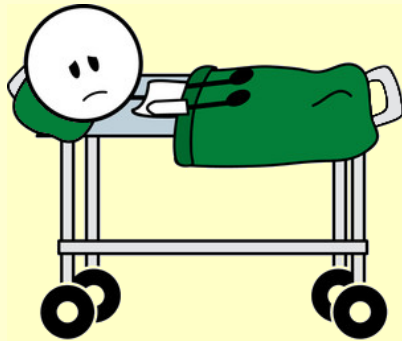
Voies métaboliques d'une cellule cancéreuse

Objectif

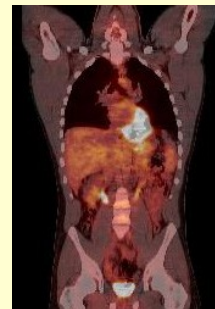
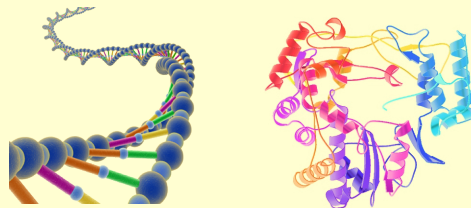
- Caractériser, de façon non invasive, les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents à la pathologie **du patient**, pour aller vers la **médecine personnalisée**

Mr Smith

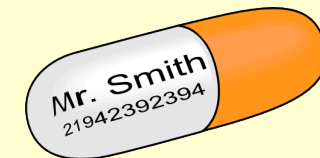
Mr Smith



un patient



un profil

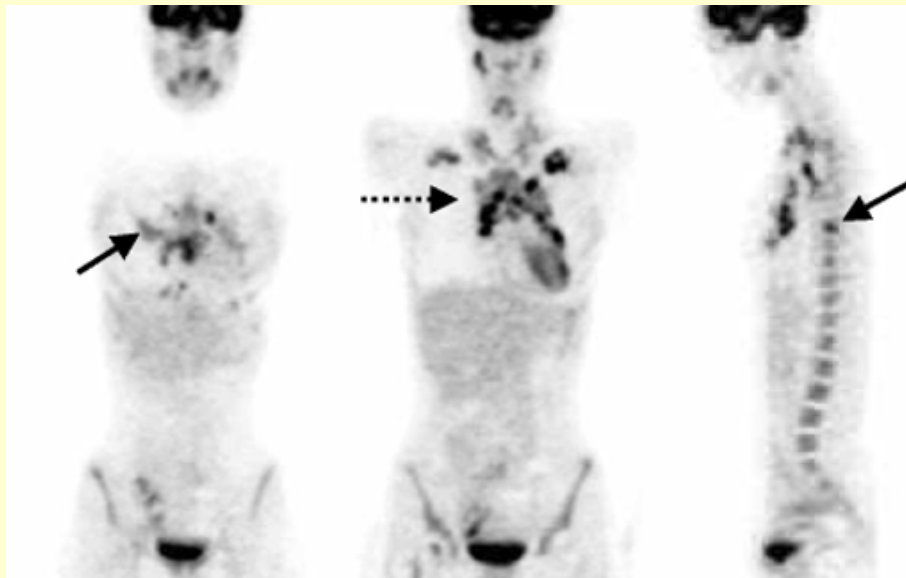


un traitement

Imagerie et médecine personnalisée

- Contrairement aux autres biomarqueurs, l'imagerie permet de localiser précisément les informations

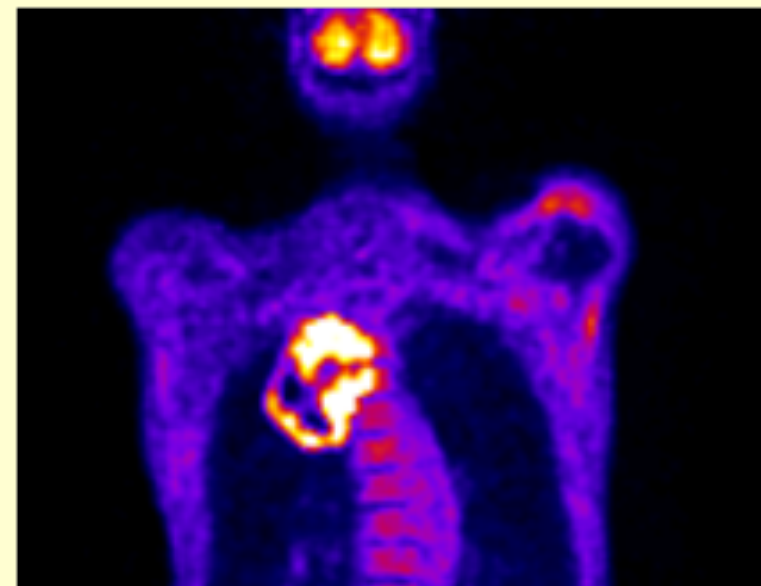
TEP FDG



Naumann et al, Br J Cancer 2004

lésions multifocales

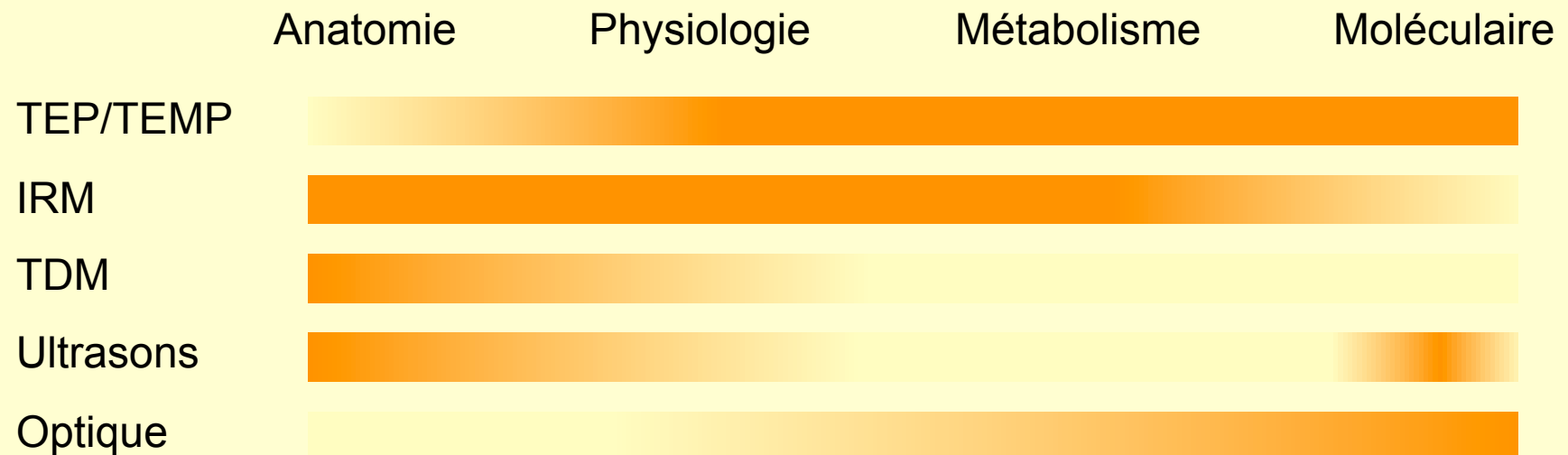
TEP FDG



lésions hétérogènes

Imagerie multimodalité et médecine personnalisée

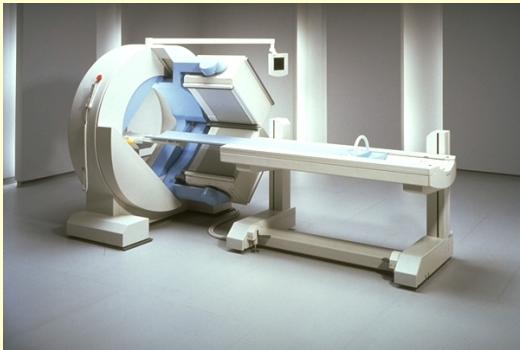
- Pourquoi la médecine personnalisée exige t-elle une approche d'imagerie multimodalité ?



Aucune modalité ne permet de cibler l'ensemble des processus

Deux approches à l'imagerie multimodalité

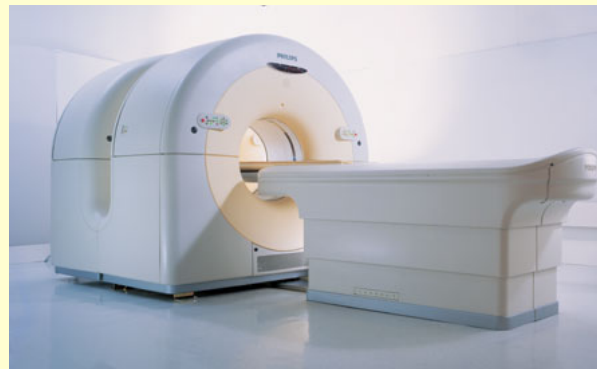
- Examens acquis séquentiellement sur des appareils distincts



puis



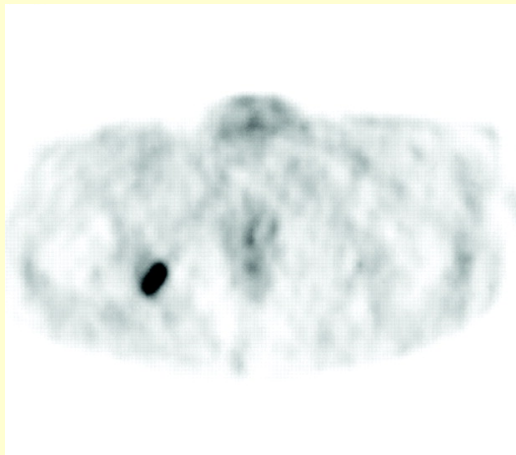
- Examens acquis simultanément ou quasi-simultanément sur des appareils intégrés



Deux types d'imagerie multimodalité

- Combiner structure et fonction

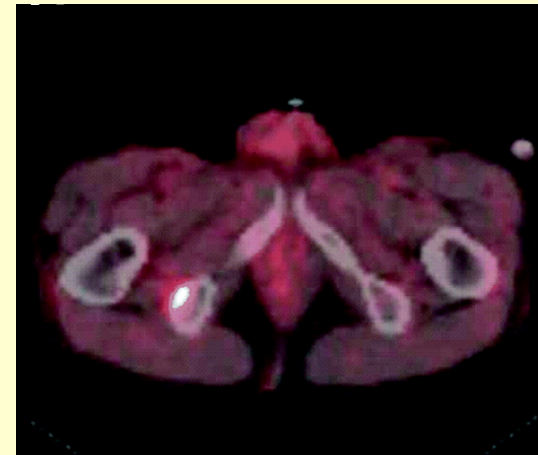
TEP FDG



TDM



TEP/TDM



Wahl et al J Nucl Med 2004

lésion région pelvis :
osseuse ?
ganglion ?
intrapelvienne ?
extrapelvienne ?

lésion os pelvien

Deux types d'imagerie multimodalité

- Un nouveau paradigme : l'imagerie multi-moléculaire

TEP

Flux

Métabolisme

Volume sanguin

Consommation d'oxygène

Synthèse d'acides nucléiques

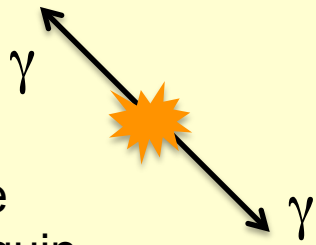
Transmetteurs (eg DOPA)

Récepteurs (eg raclopride)

Activité enzymatique

Angiogénèse

Distribution et cinétique de médicaments



IRM

Morphologie

Diffusion eau (DWI)

Vascularisation (MRA)

Perfusion (PWI, DCE-MRI)

Analyse des métabolites (RMS)

Activation (fMRI)

Tractographie (DTI)

Consommation de l'oxygène

Migration cellulaire

Trois types de défis

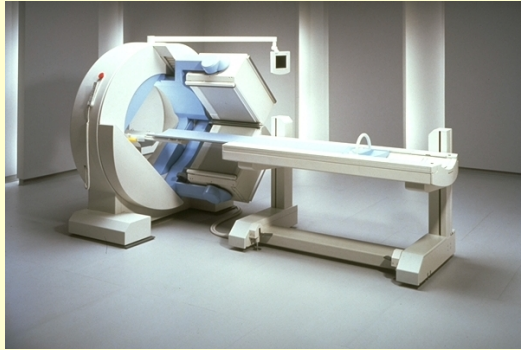
- Utiliser au mieux l'approche multimodale dans le processus de création des images
- Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres fonctionnelles et moléculaires
- Dépasser les approches d'imagerie multimodalité d'aujourd'hui

Trois types de défis

- **Utiliser au mieux l'approche multimodale dans le processus de création des images**
- Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres fonctionnelles et moléculaires
- Dépasser les approches d'imagerie multimodalité d'aujourd'hui

Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

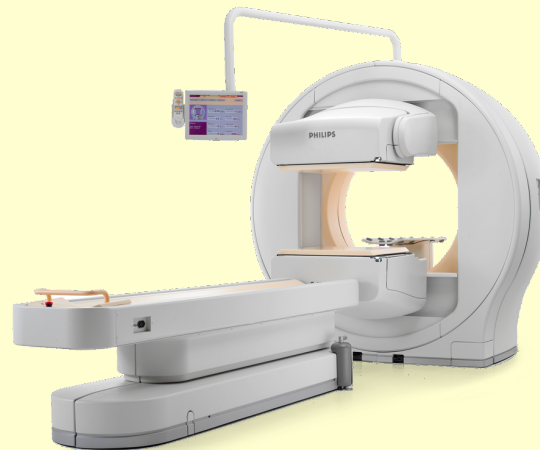
- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre



X limites



Y limites



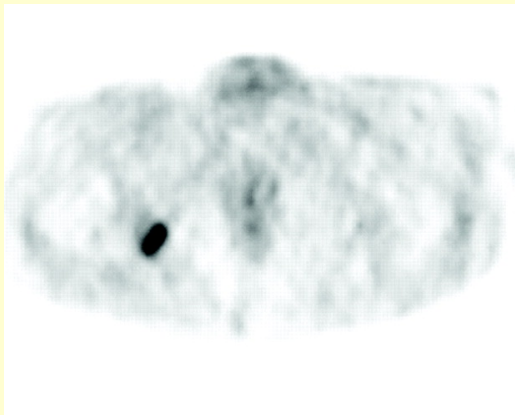
Z limites, avec $Z < X$ et $Z < Y$

Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

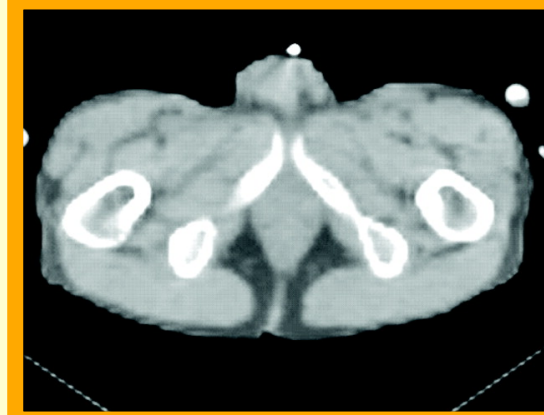
- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre

Exemple : **co-localisation d'anomalies**

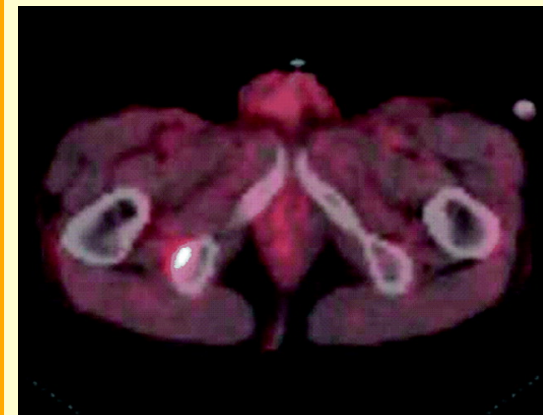
TEP FDG



TDM



TEP/TDM

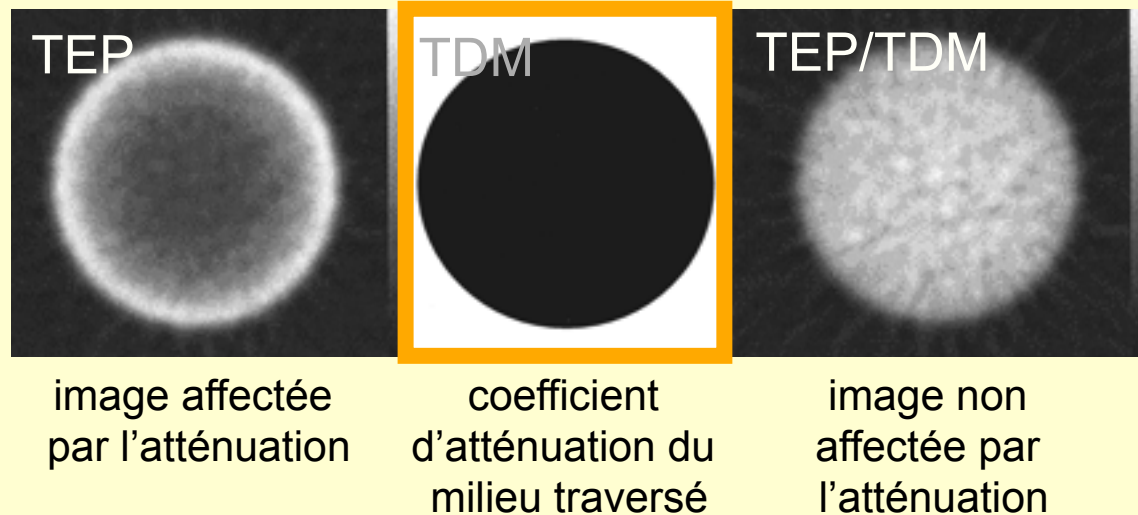


Wahl et al J Nucl Med 2004

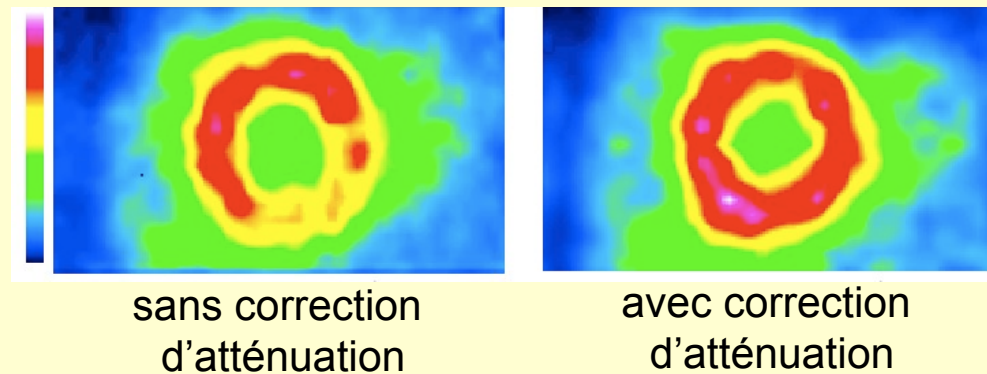
Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre

Exemple : **correction d'atténuation** en TEP/TDM ou TEMP/TDM



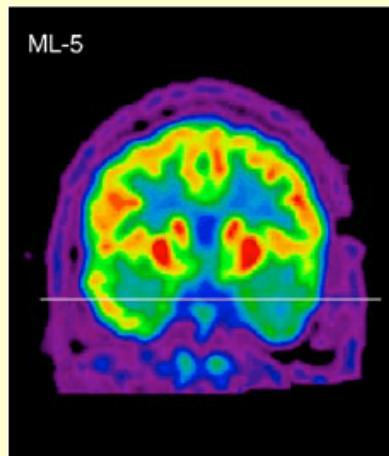
TI-201 TEMP



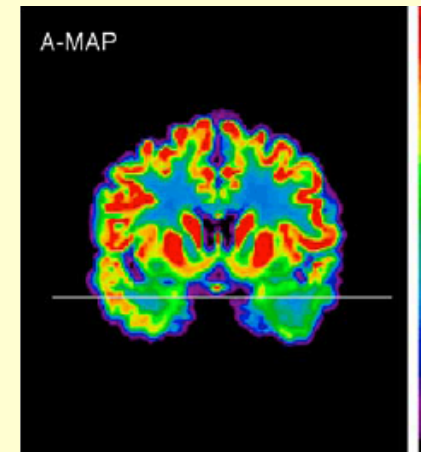
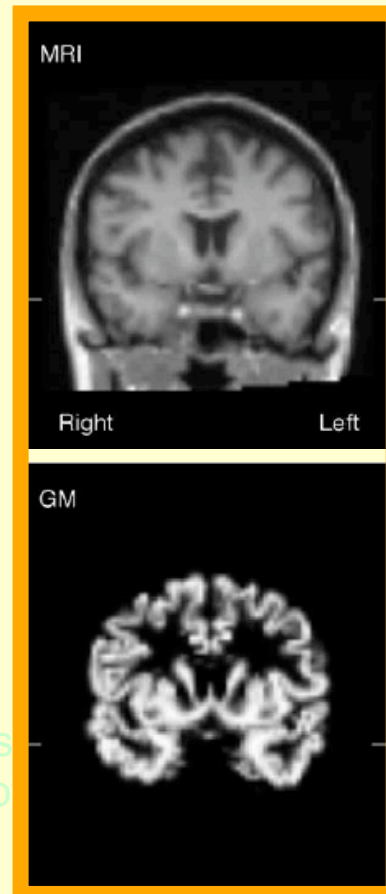
Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre

Exemple : **reconstruction tomographique** en TEP guidée par l'IRM



reconstruction TEP
(MLEM)



reconstruction
TEP avec a priori
IRM
(A-MAP)

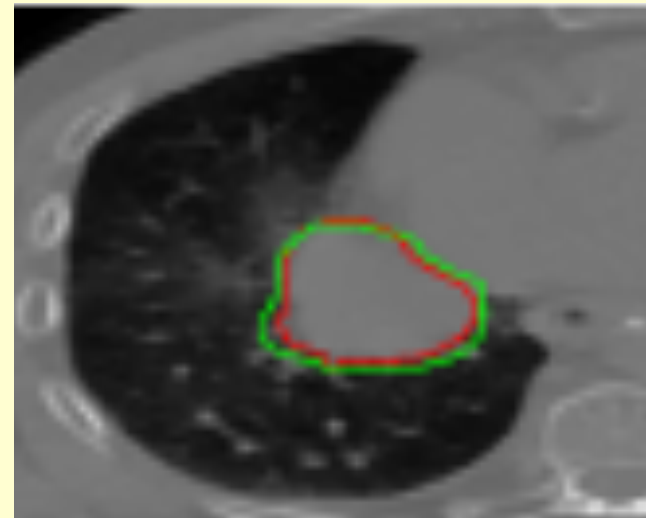
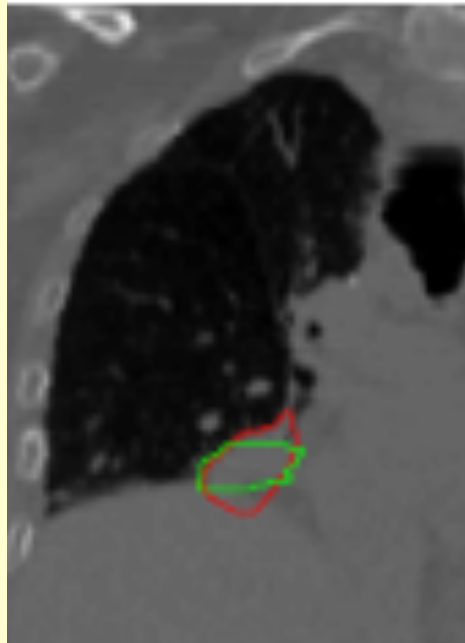
Baete et al Neuroimage 2004



Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre

Exemple : **segmentation d'images TDM** assistée par la TEP



Segmentation manuelle

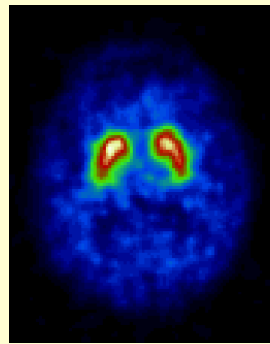
Segmentation TDM assistée par la TEP



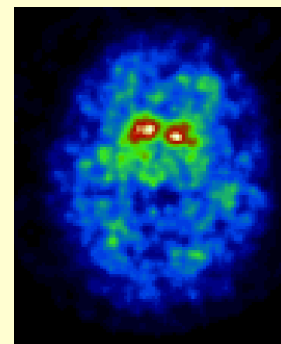
Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre

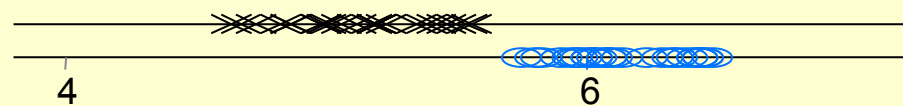
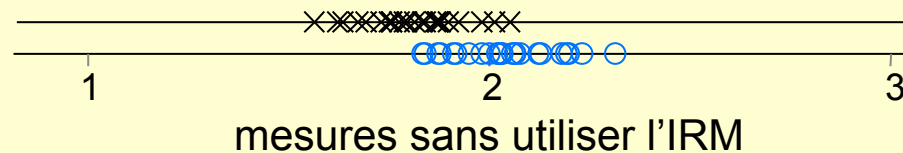
Exemple : **identification de paramètres** en TEMP en exploitant des information IRM



Alzheimer



démence à corps de Lewy



mesures prenant en compte **le volume des NGC estimés à partir de l'IRM**



Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre

Perspectives : **identification de paramètres** en TEP en exploitant des information IRM

Concentration plasmatique de glucose

Fraction de volume sanguin dans la ROI

$$\text{FDG tumeur}(t) = \frac{K_i C_{\text{glu}}}{LC} \int_0^t C_b(\theta) d\theta + V_b C_b(t)$$

Débit entrant net du FDG

Concentration sanguine de FDG

actuellement :

$$K_i \sim \text{SUV} = \text{FDG tumeur}(t) / [\text{dose injectée/masse du patient}]$$

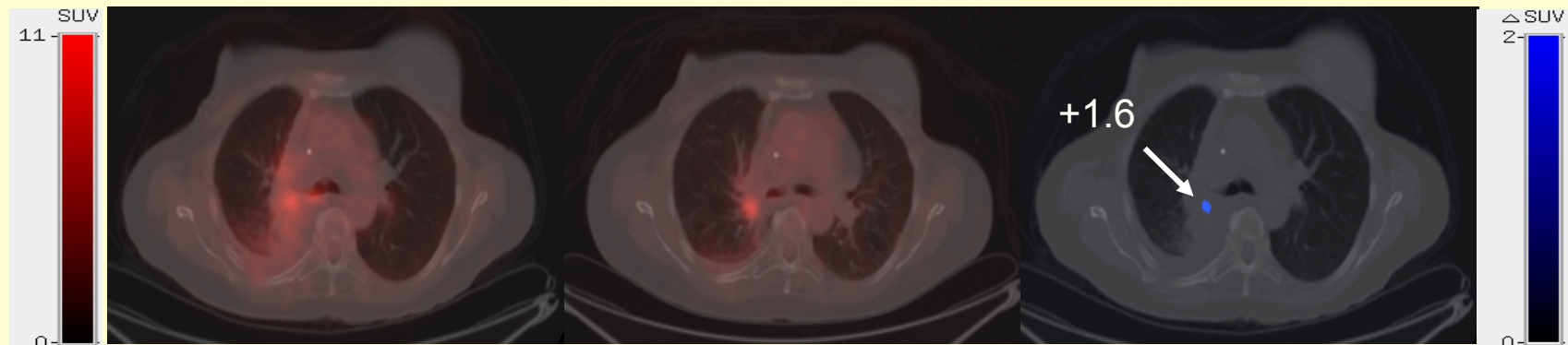
FDG non métabolisé négligé, $LC = 1$, $C_{\text{glu}} = 1$



Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre

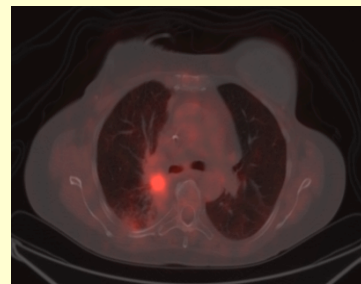
Exemple : **imagerie paramétrique de l'évolution tumorale** en TEP exploitant les repères anatomiques fournis par la TDM



TEP1

$T_{21}\{\text{TEP2}\}$

$T_{21}\{\text{TEP2}\} - \text{TEP1}$



TEP3

Necib et al, J Nucl Med 2011



Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

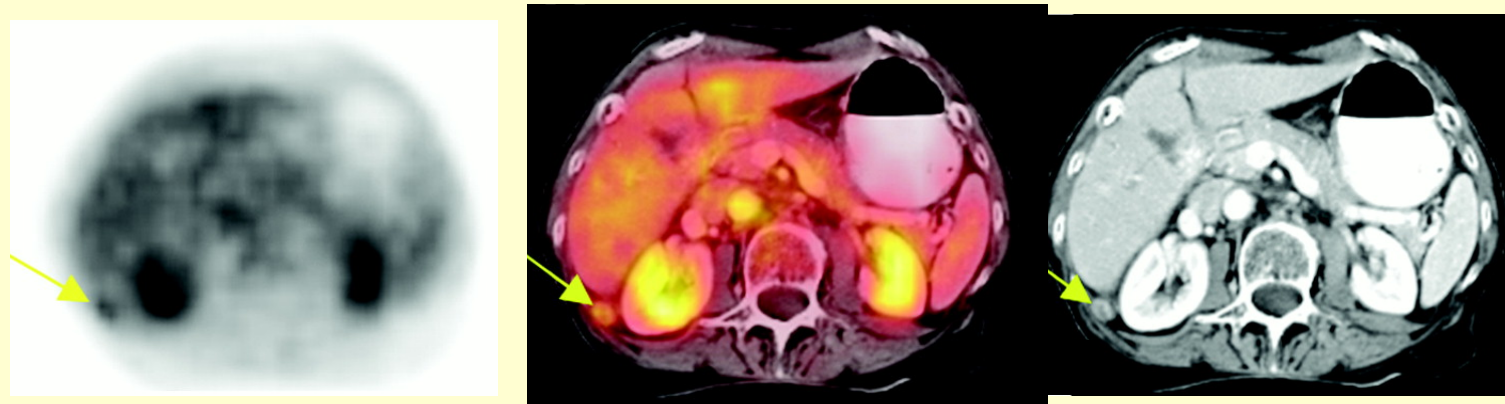
- 1^{ère} idée : utiliser des informations émanant d'une modalité d'imagerie pour contraindre ou mieux quantifier les informations décrites par l'autre à **de nombreux niveaux** :
 - ❑ repérage anatomique visuel des informations moléculaires
 - ❑ compensation de perturbations physiques
 - ❑ reconstruction tomographique
 - ❑ segmentation
 - ❑ estimation de paramètres, soit à l'échelle d'une région, soit au niveau du voxel (imagerie paramétrique)

L'approche multimodalité devient partie intégrante de la création et de l'interprétation quantitative des images

Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- 2^{ème} idée : créer des images « multimodales »

Remplacer la fusion d'images par une nouvelle image dans laquelle le paramètre est une fonction de paramètres issus de différentes modalités



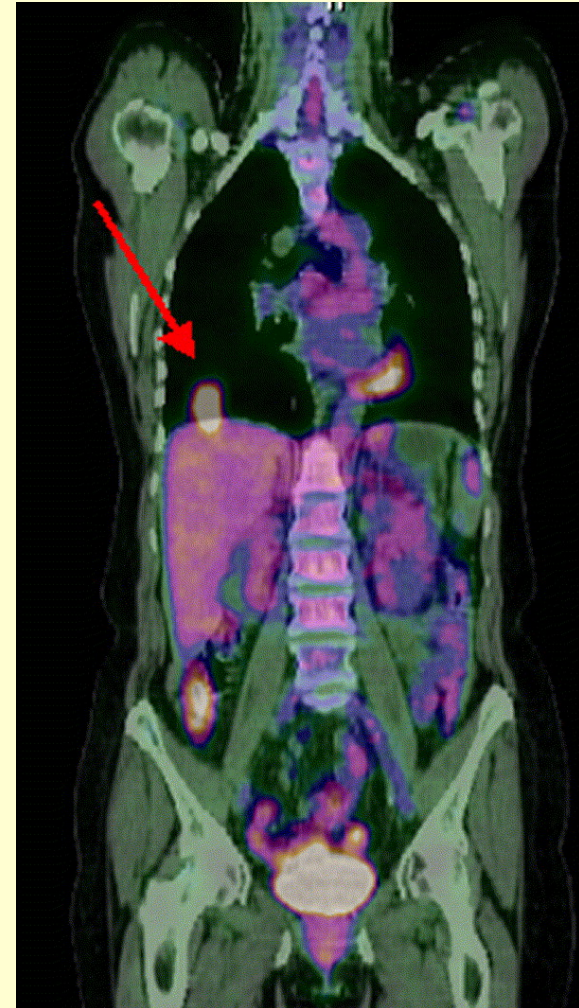
$$N(i) = f(I1(i), I2(i))$$

f choisi à des fins de visualisation seulement



Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

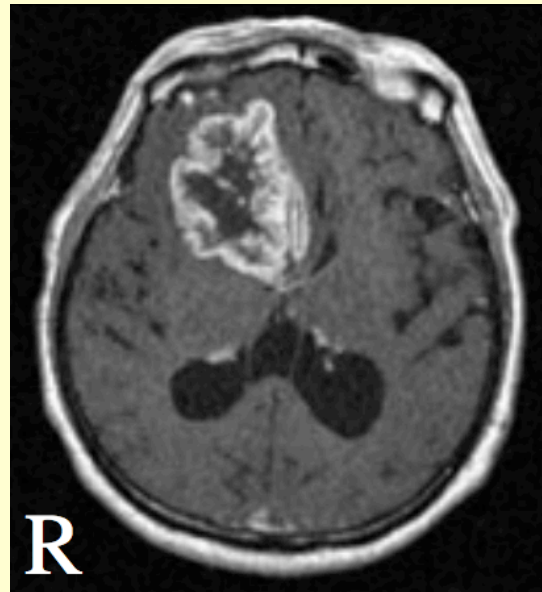
- Déjà beaucoup de réalisations
- Mais des défis méthodologiques persistants :
 - Recalage si acquisitions non simultanées :
 - ❑ rigide OK
 - ❑ élastique encore complexe, notamment dans les zones où l'intensité de signal ou les contours ne sont pas nécessairement bien corrélés entre les 2 modalités



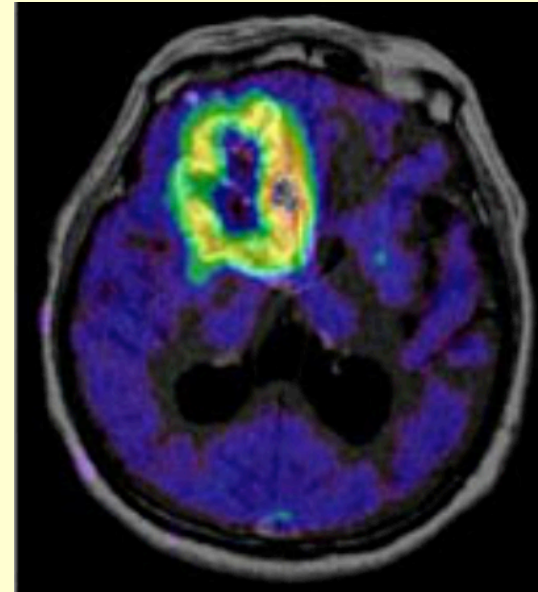
Cook et al, Sem Nucl Med 2004

Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

- Déjà beaucoup de réalisations
- Mais des défis méthodologiques persistants :
 - gestion de discordances de résolution spatiale entre les 2 modalités à co-analyser : approches multi-résolutions ?



T1 Gd IRM



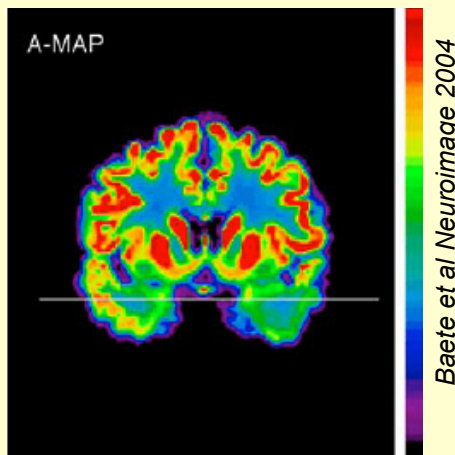
[C11] MET TEP



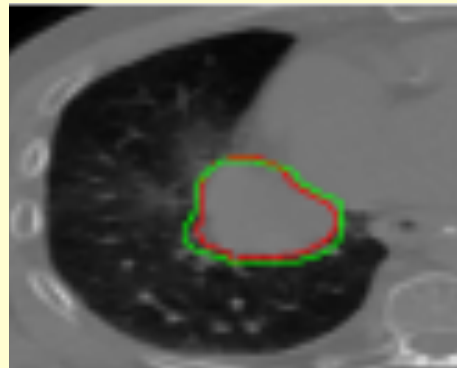
Kawai et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011

Utiliser l'approche multimodale pour créer les images

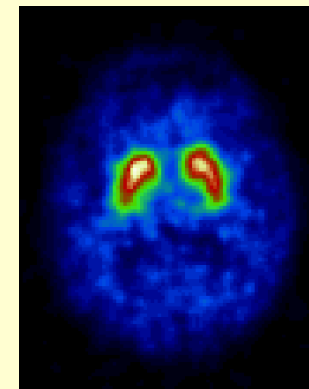
- Déjà beaucoup de réalisations
- Mais des défis méthodologiques persistants :
 - pondération de l'information apportée par chaque modalité (réglage des hyper-paramètres), notamment pour lever l'hypothèse d'une correspondance spatiale entre régions anatomique et fonctionnelles ou régions présentant la fonction 1 et région présentant la fonction 2



reconstruction
d'images



segmentation



estimation de
paramètres



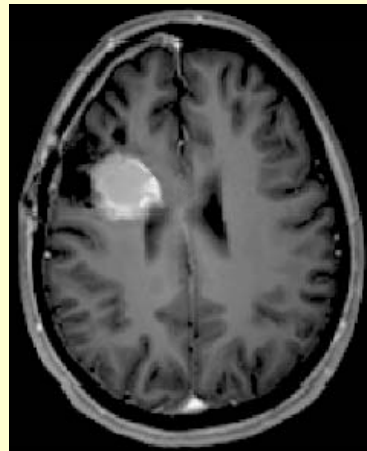
Trois types de défis

- Utiliser au mieux l'approche multimodale dans le processus de création des images
- **Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres fonctionnelles et moléculaires**
- Dépasser les approches d'imagerie multimodalité d'aujourd'hui

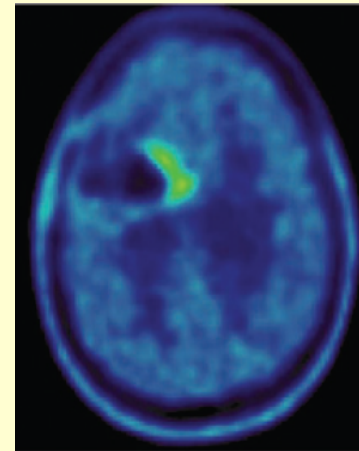
Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

- Problématique

Gado T1 IRM



[¹¹C]MET TEP



Tsien et al Clin Cancer Res 2012

avant traitement

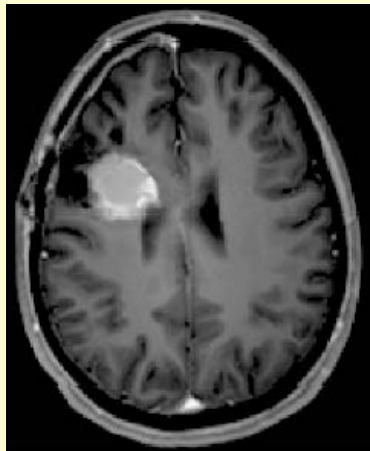
Comment décrire / caractériser ces informations discordantes et complémentaires ?



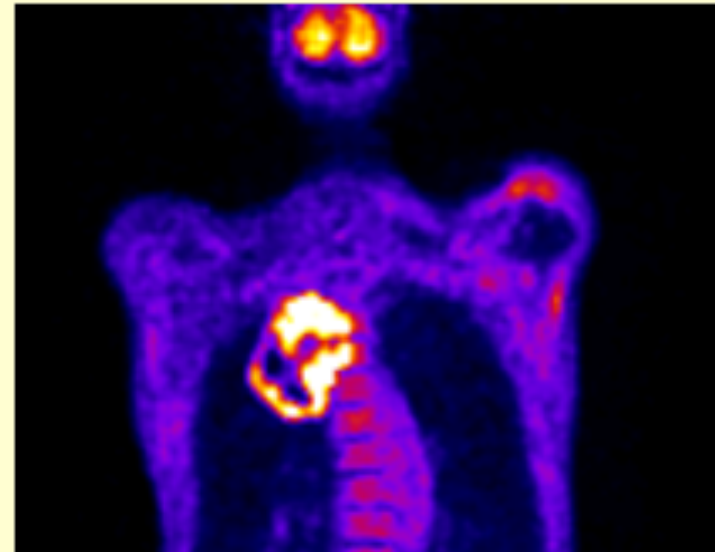
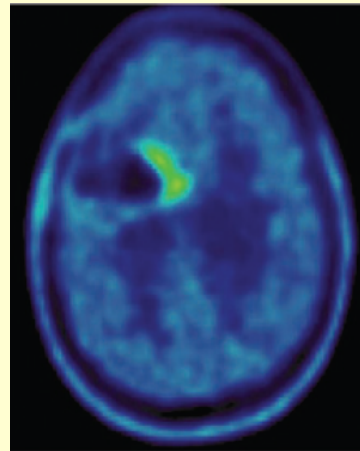
Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

- Problème corrélé

Gado T1 IRM



[¹¹C]MET TEP



avant traitement

Comment décrire l'hétérogénéité ?



Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

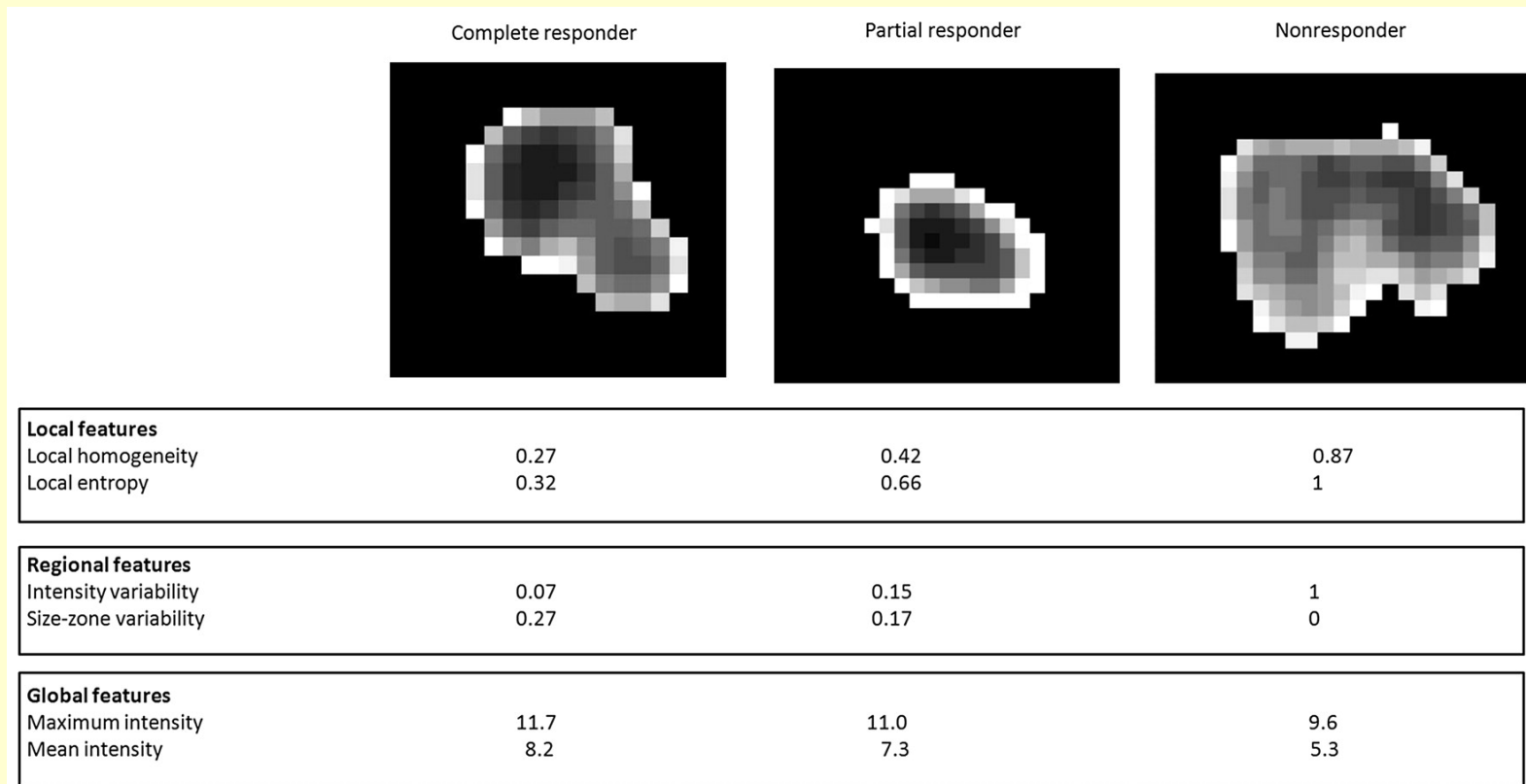
- Quelques pistes : caractériser l'hétérogénéité via des paramètres de texture

Matrix	Indices
Co-occurrence matrix (CM)	Homogeneity Correlation Energy Contrast(CM) Entropy Dissimilarity
Gray-level run length matrix (GLRLM)	Short Run Emphasis (SRE) Long Run Emphasis (LRE) Low Gray-level Run Emphasis (LGRE) High Gray-level Run Emphasis (HGRE) Short Run Low Gray-level Emphasis (SRLGE) Short Run High Gray-level Emphasis (SRHGE) Long Run Low Gray-level Emphasis (LRLGE) Long Run High Gray-level Emphasis (LRHGE) Gray-level Non-Uniformity for run (GLNUr) Run Length Non-Uniformity (RLNU) Run Percentage (RP)
Neighborhood gray-level different matrix (NGLDM)	Coarseness Contrast (NGLDM) Busyness
Gray-level zone length matrix (GLZLM)	Short Zone Emphasis (SZE) Long Zone Emphasis (LZE) Low Gray-level Zone Emphasis (LGZE) High Gray-level Zone Emphasis (HGZE) Short Zone Low Gray-level Emphasis (SZLGE) Short Zone High Gray-level Emphasis (SZHGE) Long Zone Low Gray-level Emphasis (LZLGE) Long Zone High Gray-level Emphasis (LZHGE) Gray-level Non-Uniformity for zone (GLNUz) Zone Length Non-Uniformity (ZLNU) Zone Percentage (ZP)



Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

- Résultats prometteurs



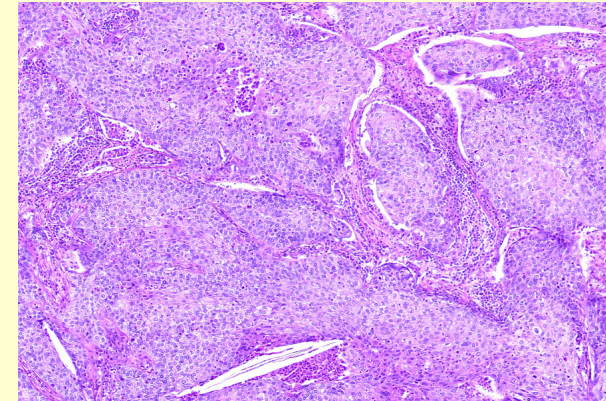
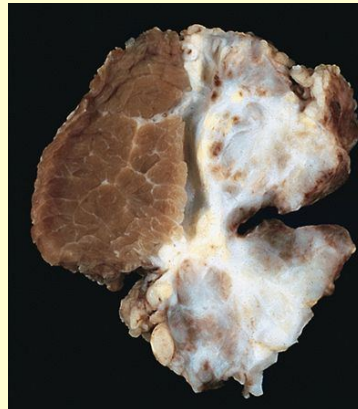
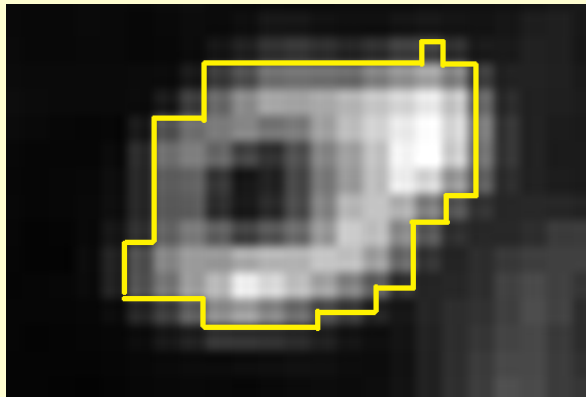
Tixier et al, J Nucl Med 2011



Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

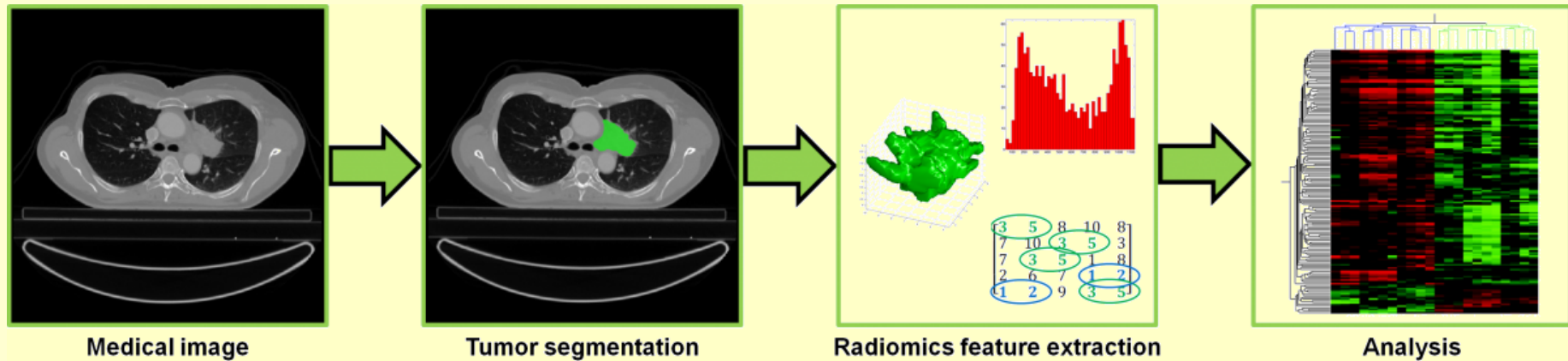
- Nécessaire approfondissement de la signification de ces paramètres compte tenu de la texture intrinsèque des images

Idéalement, arriver à faire un lien entre des paramètres images et la texture microscopique de la tumeur ...



Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

- Un approche émergente : la radiomique



Extraction automatique d'un très grand nombre de paramètres (plusieurs dizaines voire centaines) à partir d'images issues de plusieurs modalités et analyse afin d'étudier la complémentarité et corrélation de ces index avec d'autres caractéristiques de la maladie (génomique, pronostic, etc)

- Objectif : affiner le pronostic, sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement particulier

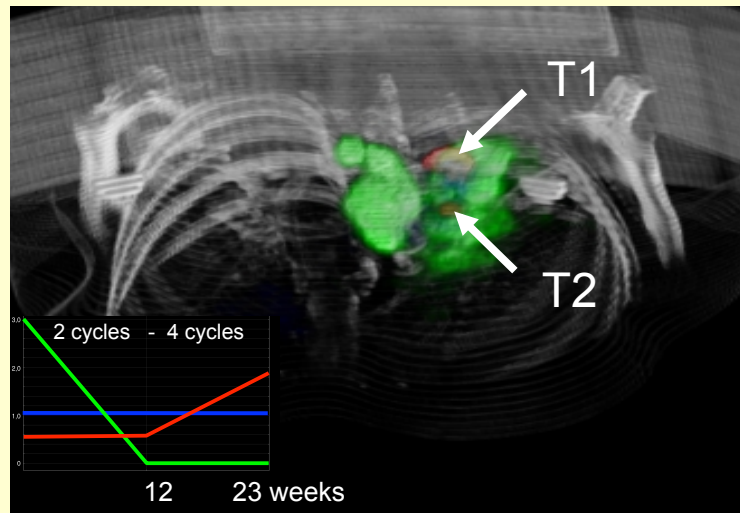


Lambin et al, Eur J Radiol 2012

Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

- Conserver la richesse des cartographies

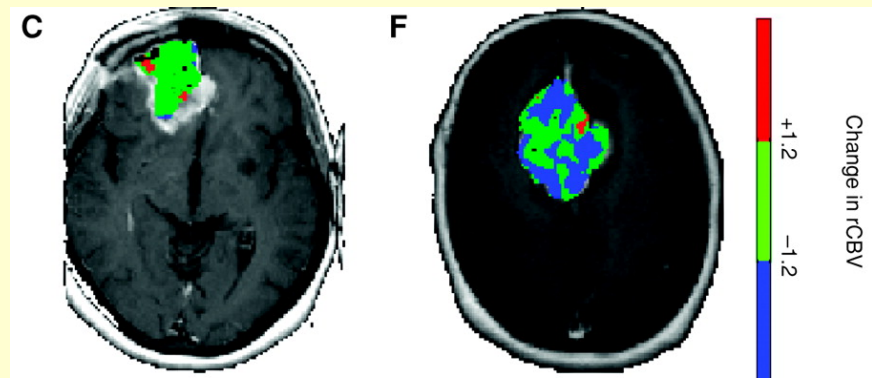
Image paramétrique de la réponse tumorale hétérogène en TEP



tumeur pulmonaire, FDG
non répondeur

Necib et al J Nucl Med 2011

Image paramétrique de la réponse tumorale en IRM



$PRM_{rCBV-} = 4\%$

répondeur
(survie 17 mois)

$PRM_{rCBV-} = 40\%$

non-répondeur
(survie 2 mois)

Galban et al, Clin Cancer Res 2011

Comment décrire la réponse thérapeutique en TEP/IRM ?



Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres

- De nouveaux concepts sont à explorer
 - ❑ caractérisation des relations spatiales multimodalité (hétérogénéité, mesures de discordance)
 - ❑ radiomique (approche régionale)
 - ❑ imagerie paramétrique multimodalité, pour interpréter les informations au niveau du voxel

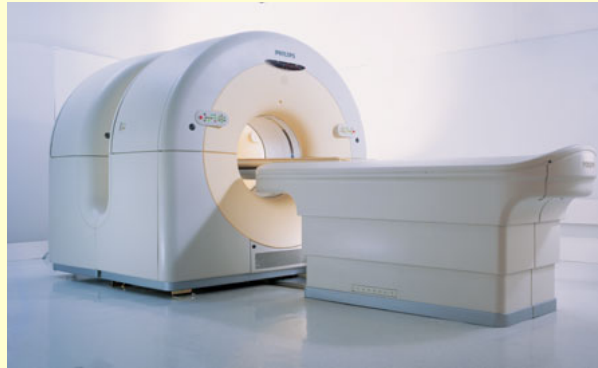
**Une énorme richesse d'informations à explorer
avec des méthodes à inventer**

Trois types de défis

- Utiliser au mieux l'approche multimodale dans le processus de création des images
- Co-analyser l'ensemble des cartographies de paramètres fonctionnelles et moléculaires
- **Dépasser les approches d'imagerie multimodalité d'aujourd'hui**

Dépasser les approches d'imagerie multimodalité d'aujourd'hui

- Motivation : aller plus loin dans la fusion d'images, en combinant encore davantage d'imageurs



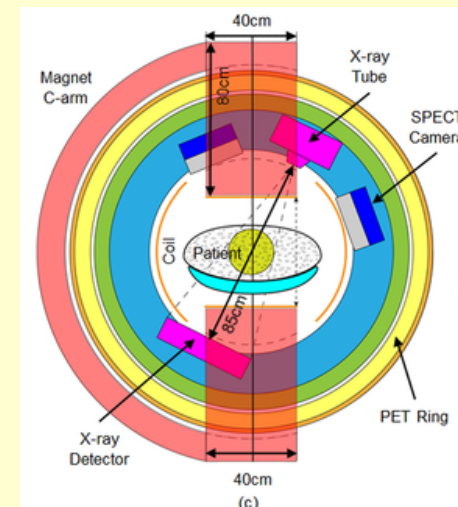
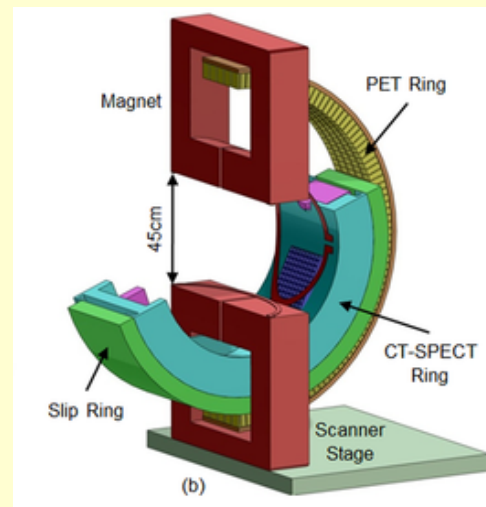
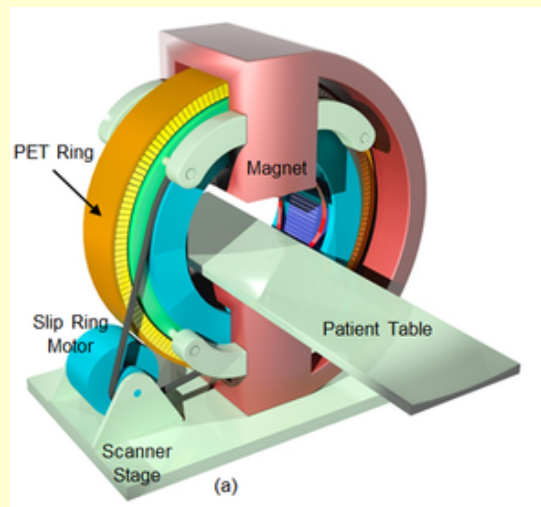
- Une solution à l'étude : la tomographie intérieure



- Contrainte : reconstruire uniquement une région d'intérêt (pas d'imagerie corps entier)

Dépasser les approches d'imagerie multimodalité d'aujourd'hui

- Principe de l'omni-tomographie
 - la reconstruction du contenu d'un volume d'intérêt est possible à partir de données tronquées sous certaines conditions acceptables (modélisation du signal par morceaux par exemple)
 - des appareils multimodaux peuvent alors être construits en réduisant l'étendue angulaire et axiale des détecteurs



Concept d'imageur TEP/TEMP/TDM/IRM (ultrasons en option !)

Multimodality In Vivo Imaging Systems: Twice the Power or Double the Trouble?

Simon R. Cherry

Department of Biomedical Engineering, Center for Molecular and Genomic Imaging, University of California, Davis, California 95616; email: srcherry@ucdavis.edu

Annual Rev Bio Eng 2006

Trouble ? Un très vaste domaine
de développements méthodologiques extrêmement stimulants

Power ? Un énorme champ d'applications potentielles
au service de la médecine personnalisée

Remerciements

Yolanda Prezado, PhD

Albertine Dubois, PhD

Sébastien Jan, PhD

Claude Comtat, PhD

Charlotte Robert, PhD

Vesna Cuplov, PhD

Didier Benoit, MSc

Pauline Huet, MSc

Fanny Orhac, MSc

Michaël Soussan, PhD

Samuel Burg, PhD

Michaël Baumgartl, Master student

Anciens : Simon Stute, Jacques Antoine Maisonobe,
Hatem Necib, Perrine Tylski, Niklas Rehfeld, Julien Bonte

Collaborateurs : Institut Jules Bordet Bruxelles,
Hôpital Avicenne, Hôpital Bichat, HIA Val de Grâce, CHU Nantes,
Centre Henri Becquerel Rouen, Guerbet, Dosisoft, Biospace ...