

# Problèmes de quantification en imagerie moléculaire

Irène Buvat  
U678 INSERM, Paris

[buvat@imed.jussieu.fr](mailto:buvat@imed.jussieu.fr)  
<http://www.guillemet.org/irene>

# Qu'est-ce que la quantification en imagerie moléculaire ?

Extraction de paramètres caractéristiques de processus moléculaires à partir d'images

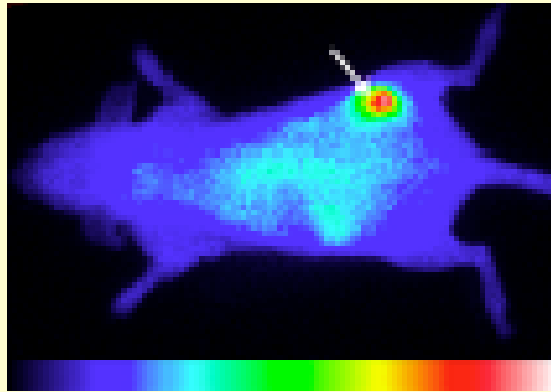
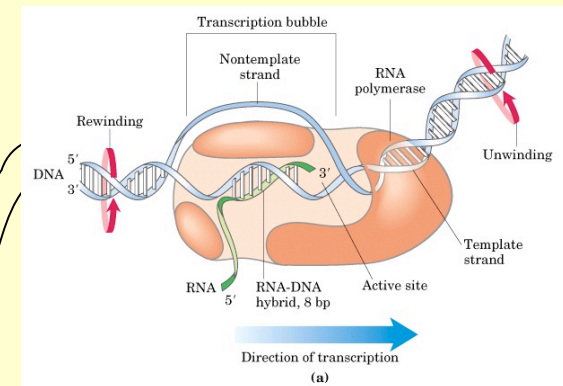


Image  
(valeurs de pixel)

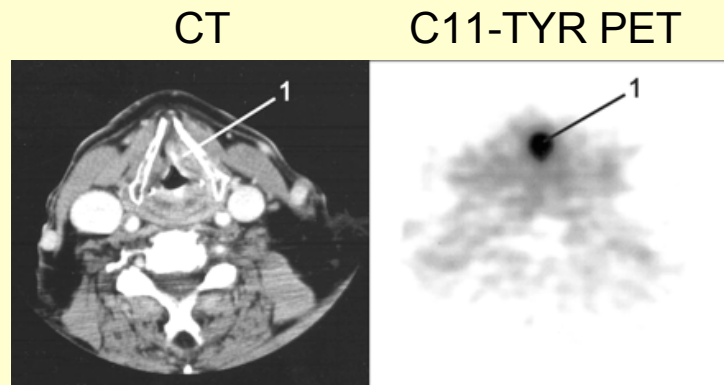


Taux d'expression  
d'un gène

# Intérêts potentiels de la quantification

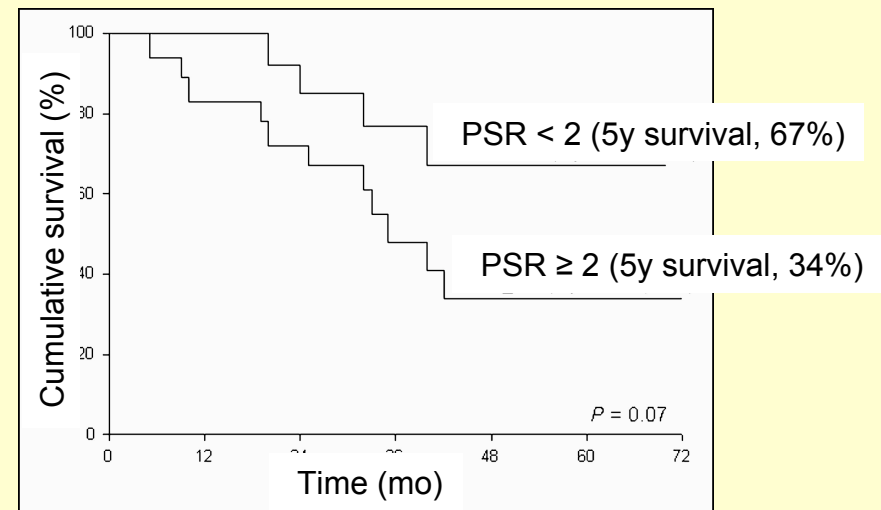
## Richesse de paramètres biologiques et physiologiques

- Compréhension et caractérisation des phénomènes moléculaires normaux et pathologiques
- Diagnostic
- Pronostic
- Prise en charge thérapeutique
- Suivi thérapeutique



Supraglottic squamous cell carcinoma

## Cumulative survival of patients with T1–T4 laryngeal carcinomas ( $n = 34$ )



PSR: protein synthesis rate from C11-TYR PET

*de Boer et al, J Nucl Med 2004*

# Etape du processus de quantification

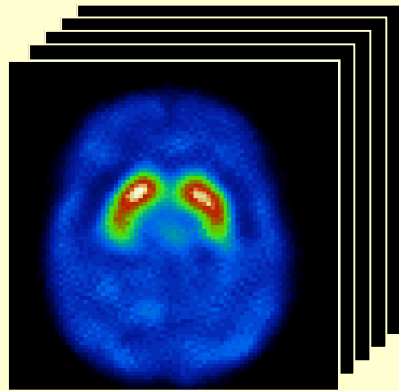
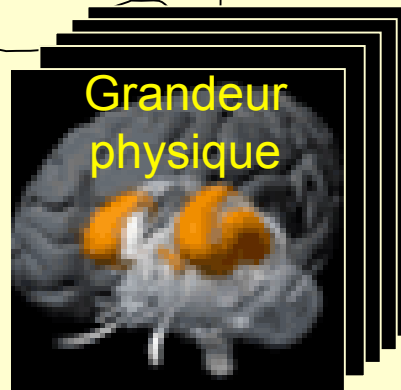
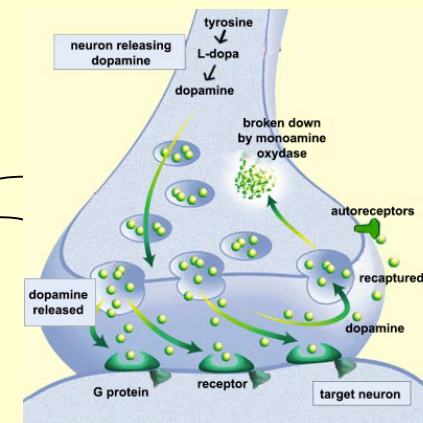


Image  
(valeurs de pixel)



Grandeur  
physique



Densité de transporteurs  
de la dopamine

# Les problèmes posés par la quantification

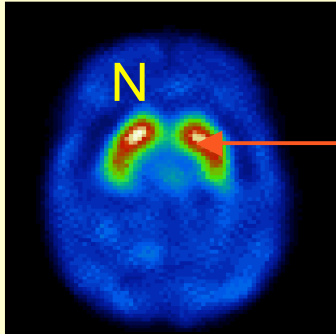
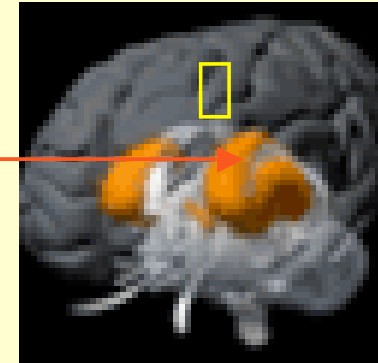
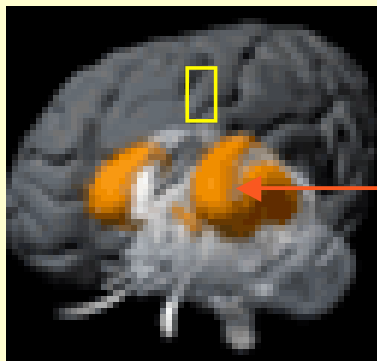


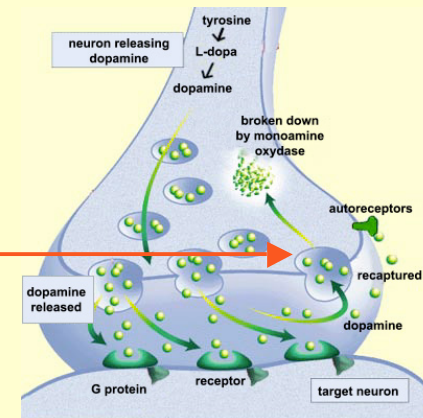
Image : intensité d'un signal



Grandeur physique bien comprise



Grandeur physique



Paramètre biologique ou physiologique

# Lien entre intensité du signal et grandeur physique

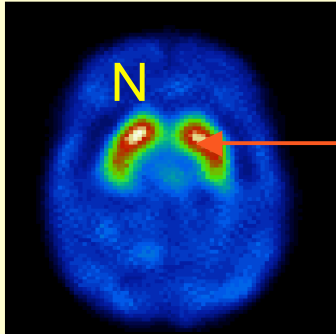
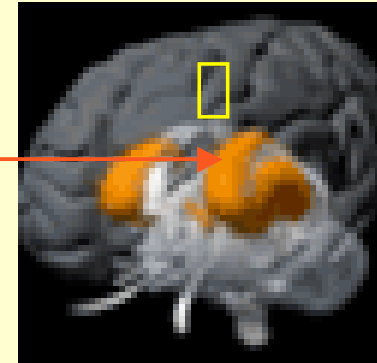


Image : intensité d'un signal



Grandeur physique bien comprise

- 1) Identifier la grandeur physique
  - Dépend de la modalité d'imagerie
- 2) Etablir la relation entre  $N$  et  $\square$ 
  - Prendre en compte des phénomènes spécifiques à la modalité
  - Corriger de problèmes génériques

# Tomographie d'émission monophotonique et de positons

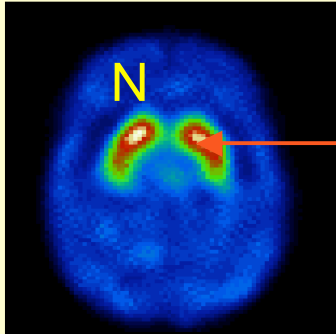
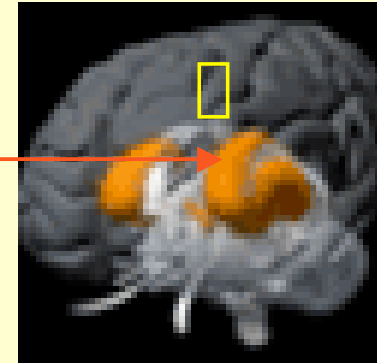


Image : nombre de « coups »

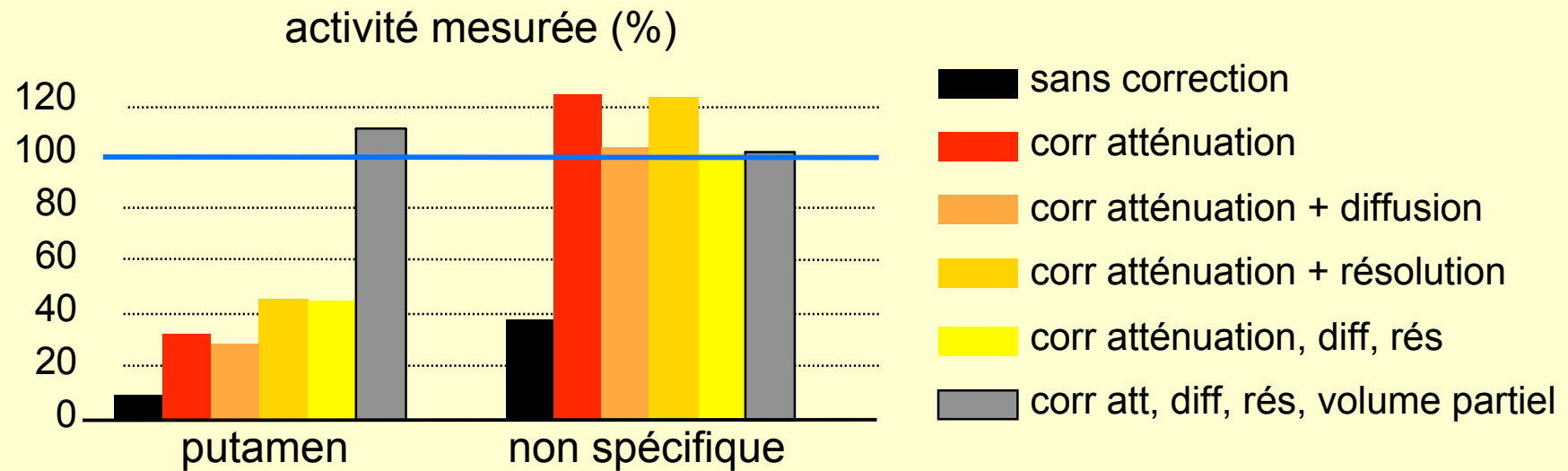
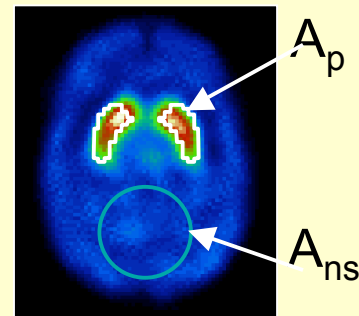


Concentration du radiotracteur

- 1) Grandeur physique : concentration d'un radiotracteur
- 2)  $\square = f(N)$  ? Prendre en compte :
  - l'atténuation du rayonnement gamma dans les tissus ●
  - la diffusion du rayonnement gamma dans les tissus ●
  - le processus de reconstruction tomographique ●
  - + problèmes génériques ●

# Exemple

Mesure de la concentration de radiotraceur en TEMP cérébral



Soret et al, J Nucl Med 2003:1184-1193



# Imagerie optique

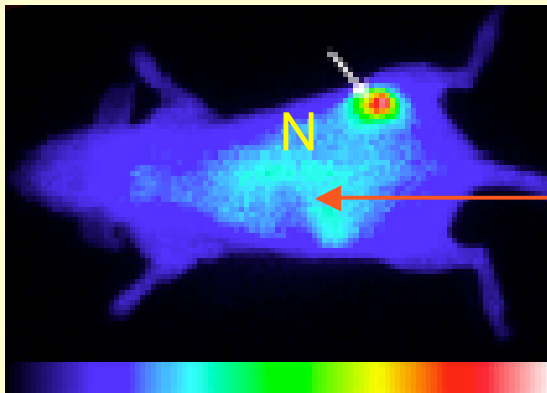
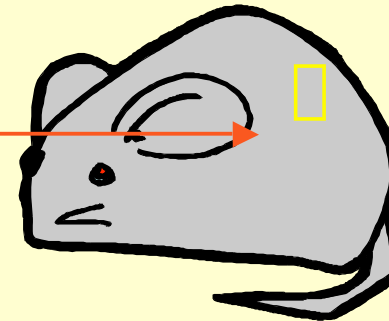


Image : intensité lumineuse



Signal lumineux émis

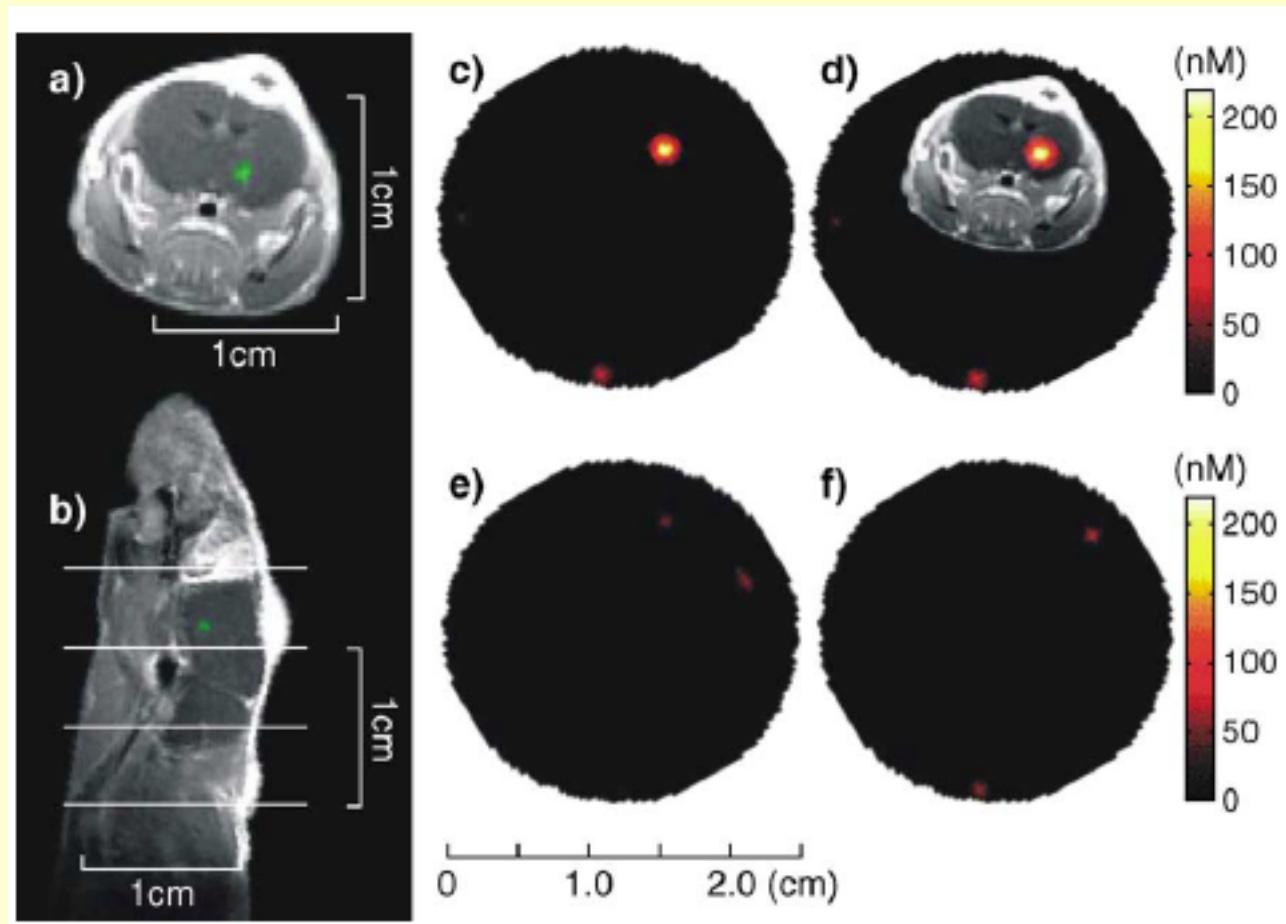
1) Grandeur physique : signal lumineux émis

2)  $I = f(N)$  ? Prendre en compte

- l'absorption (rayonnement fluorescent incident et émis)
- la diffusion de la lumière dans les tissus
- le signal de fond (autofluorescence) (sauf bioluminescence)
- la perte de fluorescence (sauf quantum dots)
- la profondeur (sauf en tomographie de fluorescence)
- + problèmes génériques



# Exemple



Tomographie de fluorescence  
Cathepsin B-activated probe

*Ntziachristos et al, Nat Med 2002: 757-776*

# Echographie

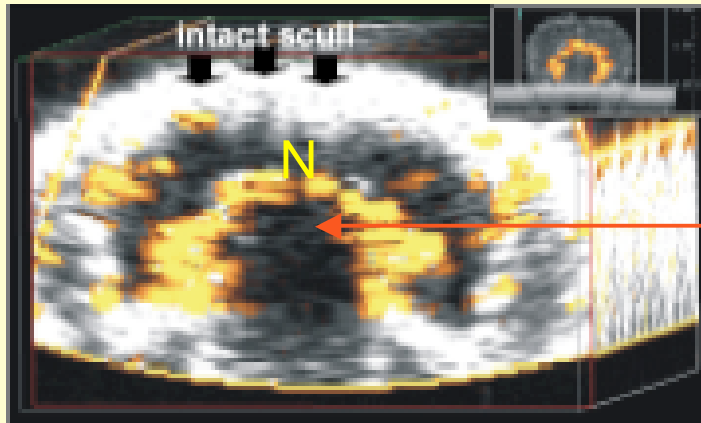
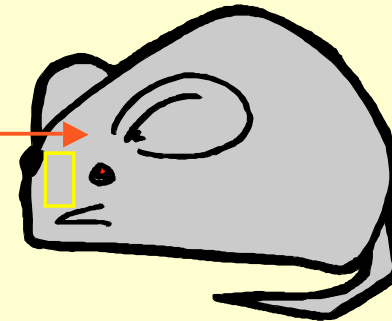


Image : intensité de l'écho  
déplacement de fréquences (Doppler)

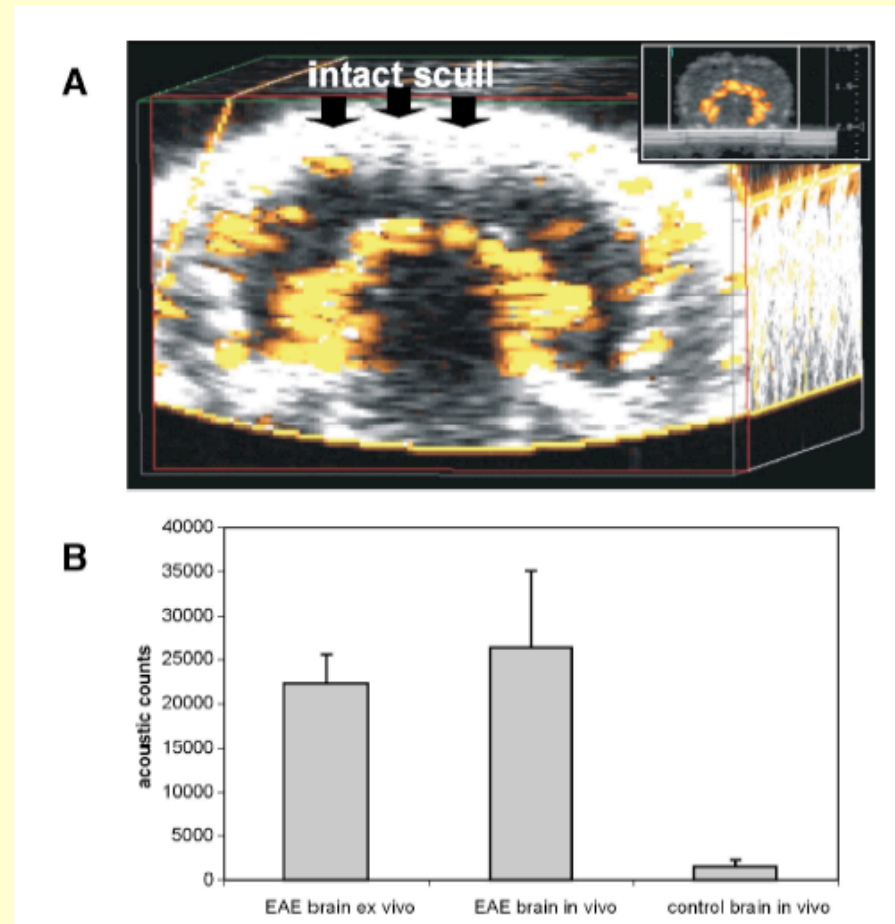


Concentration de microbulles  
ou microparticules

- 1) Grandeur physique : concentration de microparticules
- 2)  $\square = f(N)$  ? Prendre en compte
  - la non linéarité du signal (masquage)
  - la possible destruction des bulles
  - l'atténuation
  - + problèmes génériques



# Exemple



Notion de « coups acoustiques » en émission acoustique simultanée

*Reinhardt et al, Neuroimage 2005: 267-278*

# Imagerie par Résonance Magnétique

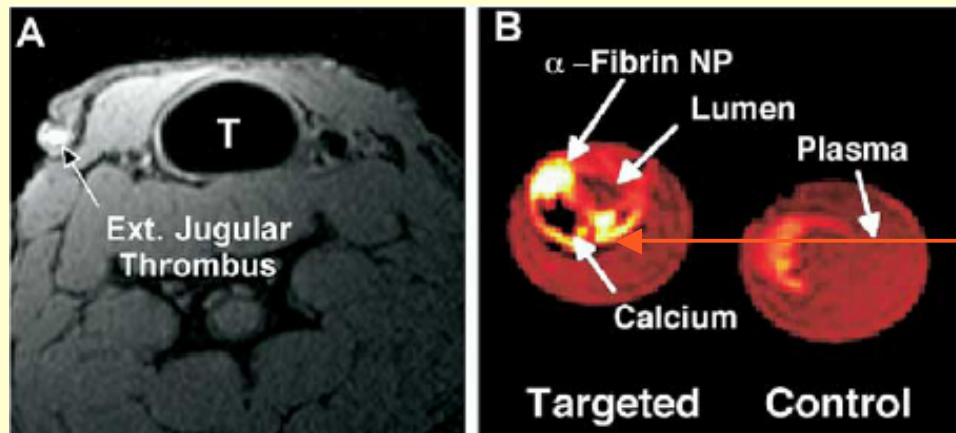


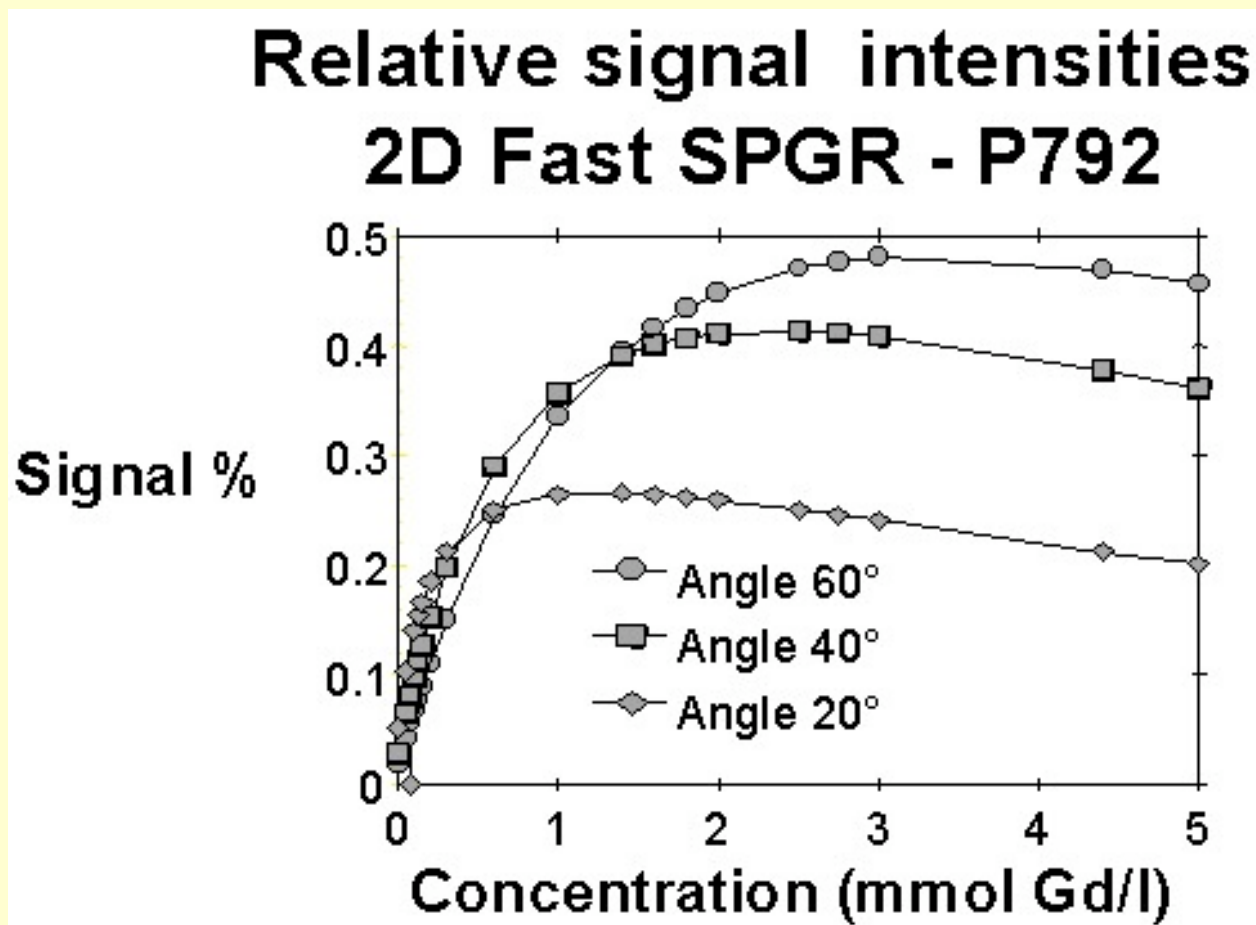
Image : contraste  
temps de relaxation

Concentration de  
nanoparticules ou produit de  
contraste

- 1) Grandeur physique : concentration de nanoparticules
- 2)  $\square = f(N)$  ? Prendre en compte
  - la non linéarité du signal
  - la séquence



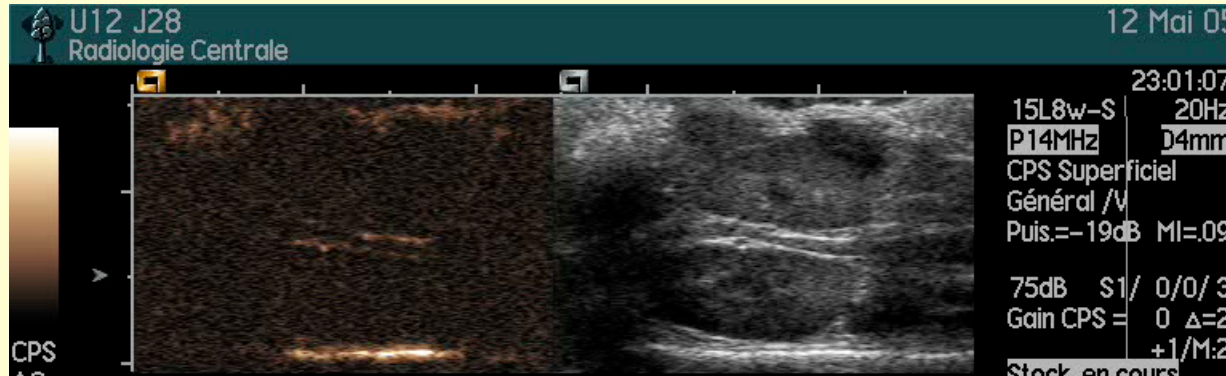
# Exemple



*Illustration O. Clément*

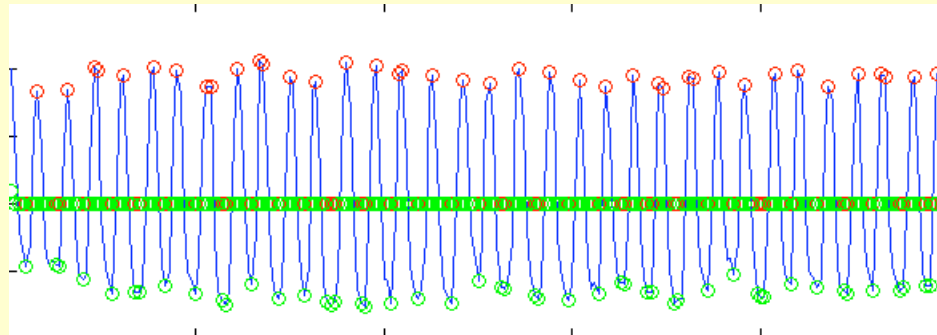
# Problèmes génériques à toutes les modalités

Le mouvement des organes (e.g., cardiaque et respiratoire)



Reins de souris

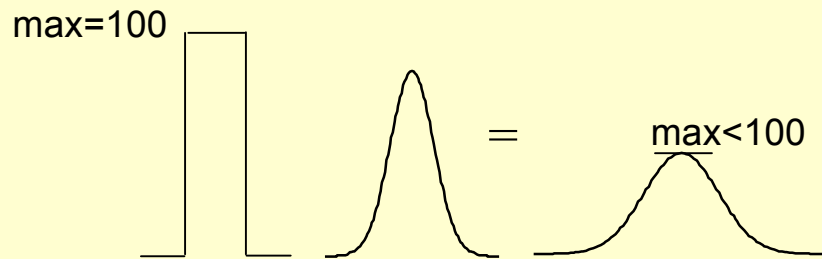
CPS sequence  
25 Hz over 20s



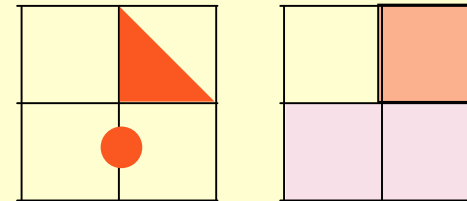
Détecter et rejeter les images affectées par le mouvement (US)  
Synchroniser et corriger du mouvement (TEP)

# Problèmes génériques à toutes les modalités

## L'effet de volume partiel



Résolution spatiale limitée



Echantillonnage

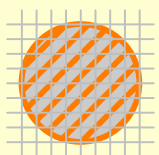


Tendre vers une meilleure résolution spatiale  
Echantillonner avec un pas suffisamment fin  
Appliquer des coefficients de recouvrement (TEP, TEMP)

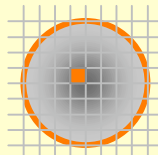


# Problèmes génériques à toutes les modalités

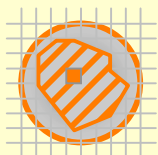
Impact de la méthode de mesure (tracé de régions d'intérêt)



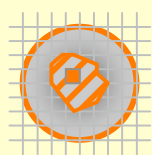
$TNR_{moy}$



$TNR_{max}$

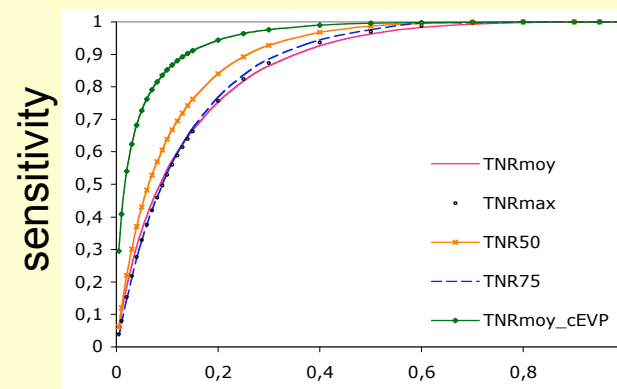


$TNR_{50}$



$TNR_{75}$

Détection de la réponse à une  
thérapie en TEP via la mesure  
de la fixation du traceur



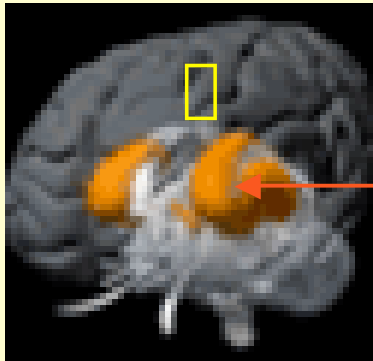
1 - specificity

*Feuardent et al, SNM 2005*

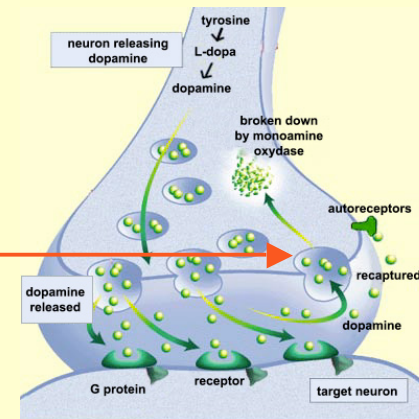


Approches empiriques le plus souvent  
Nouveaux développements nécessaires  
e.g., segmentation fonctionnelle

# De la grandeur physique au paramètre physiologique

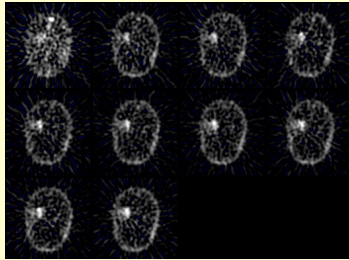


Grandeur physique

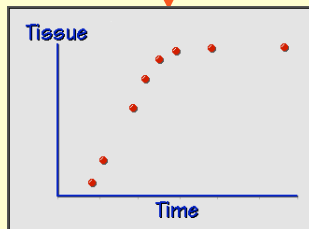


Paramètre biologique ou physiologique

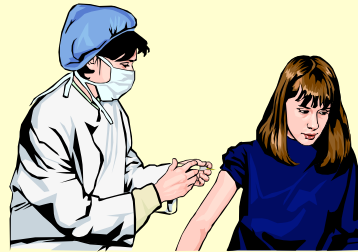
# Approche générale



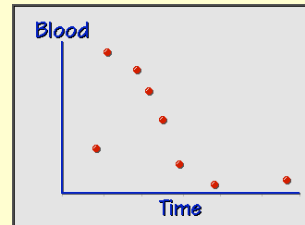
Acquisition dynamique  
des images



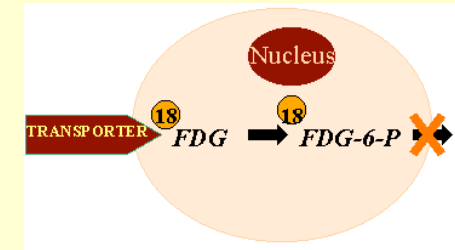
Evolution temporelle  
du « traceur »



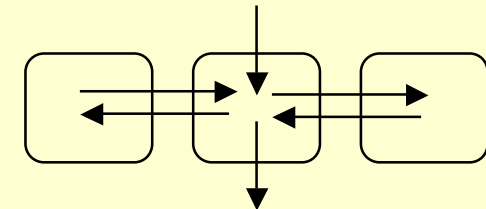
Prélèvement  
ou contrôle de l'activation



Fonction d'entrée

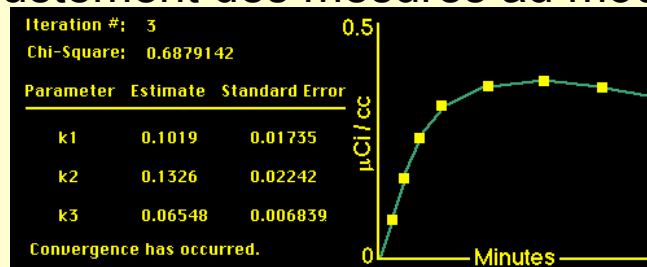


Connaissances  
biochimiques



Modèle

Ajustement des mesures au modèle



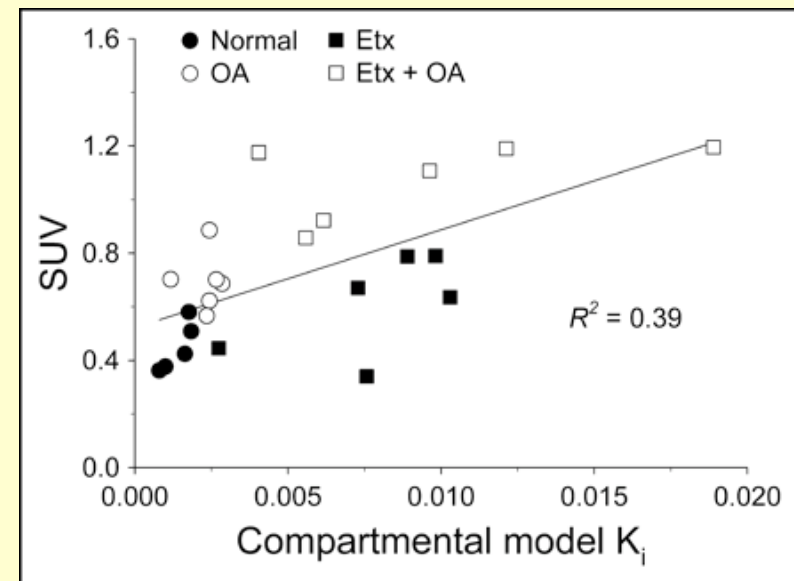
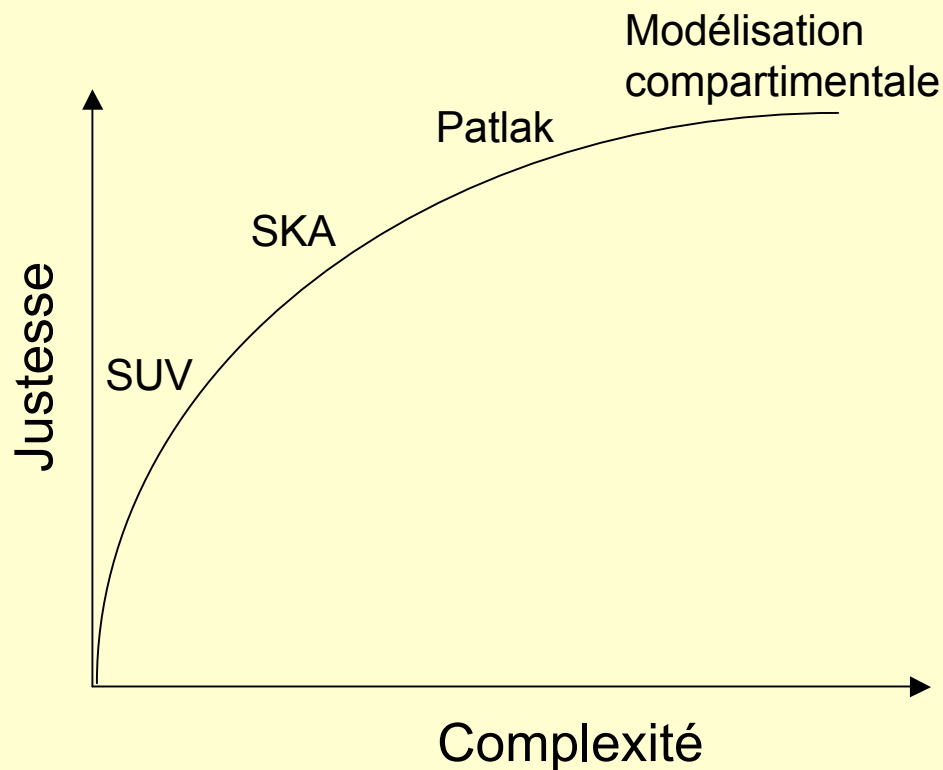
Paramètres physiologiques ou biologiques  
e.g., taux de métabolisation du glucose, taux d'expression d'un gène, etc

# Approche pragmatique

- Simplification de l'approche générale pour atteindre un compromis satisfaisant entre faisabilité et pertinence

Exemple de la TEP au F18-FDG

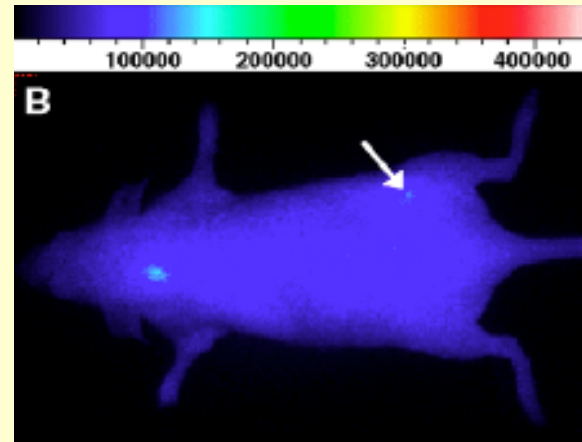
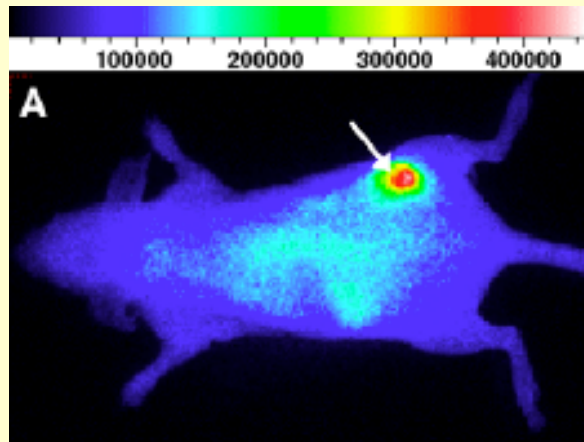
Taux de métabolisation du glucose



Chen et al, J Nucl Med 2004:1583-1590

# Imagerie optique

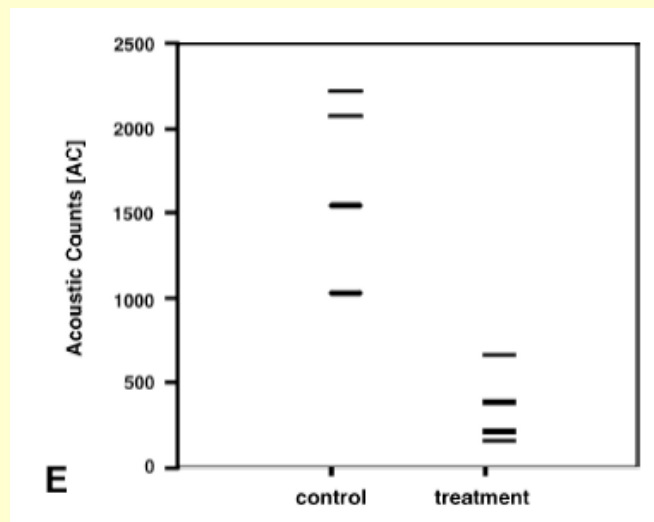
- Paramètres potentiellement accessibles :
  - concentration en oxy et déoxyhémoglobine
  - microcirculation, perméabilité capillaire
  - temps passé depuis l'expression d'un gène rapporteur
  - taux de l'expression d'un gène
  - ...
- Pas encore au stade de la résolution de modèles
- Analyse semi-quantitative au mieux



*Lewin et al, Nat Biotechnol 2000: 410-414*

# Echographie

- Paramètres potentiellement accessibles :
  - microcirculation, flux, volume sanguin, temps de transit, densité de microvaisseaux
  - élasticité, viscosité
  - ...
- Pas encore au stade de la résolution de modèles
- Analyse semi-quantitative au mieux

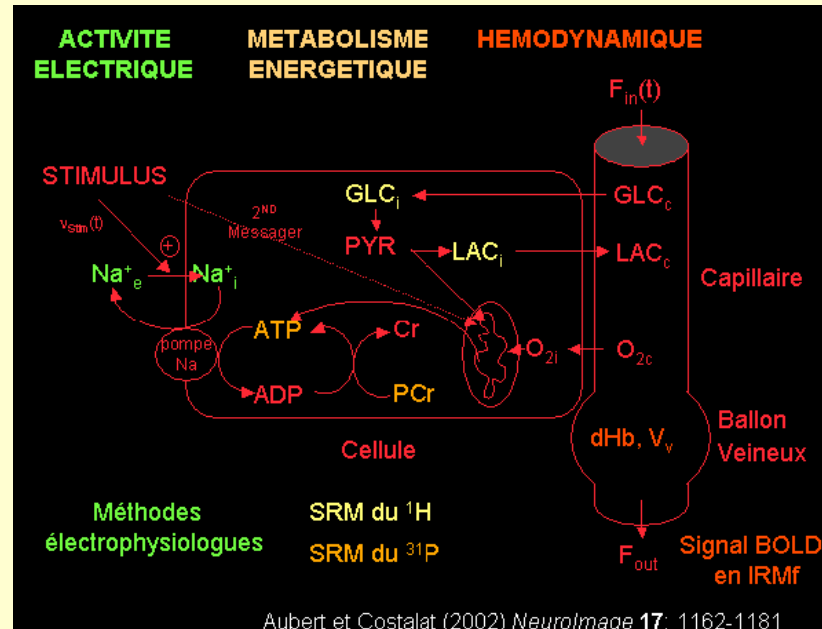


ex-vivo

Reinhardt et al, Neuroimage 2005: 267-278

# Imagerie par Résonance Magnétique

- Paramètres potentiellement accessibles :
  - perfusion (imagerie de diffusion) : temps de transit, time-to-peak, volume sanguin
  - microcirculation, perméabilité capillaire
  - niveau d'oxygénation du sang (BOLD)
  - ...
- Résolution de modèles de perfusion
- Modélisation du signal BOLD



# Conclusions

---



- La quantification en imagerie moléculaire est un processus complexe
- Les méthodes de tomographie d'émission TEP et TEMP sont celles pour lesquelles les développements en termes de quantification sont les plus avancés (quantification absolue possible, modélisation compartimentale), même si la résolution spatiale reste pénalisante
- Les autres modalités d'imagerie moléculaire permettent essentiellement une quantification relative (déjà fort utile)



# Conclusions

- La quantification des signaux physiologiques est un objectif majeur des techniques d'imagerie moléculaire, pour assurer une interprétation objective et reproductible des observations, et une meilleure caractérisation des processus mis en évidence
- La précision de la quantification doit impérativement être caractérisée, pour permettre des études comparatives et des méta-analyses

