



**HAL**  
open science

# Détection et segmentation de lésions dans des images cérébrales TEP-IRM

Hélène Urien

► **To cite this version:**

Hélène Urien. Détection et segmentation de lésions dans des images cérébrales TEP-IRM. Médecine humaine et pathologie. Télécom ParisTech, 2018. Français. NNT : 2018ENST0004 . tel-02156747

**HAL Id: tel-02156747**

**<https://pastel.hal.science/tel-02156747>**

Submitted on 14 Jun 2019

**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.



EDITE - ED 130

## Doctorat ParisTech

# THÈSE

pour obtenir le grade de docteur délivré par

## TELECOM ParisTech

### Spécialité « Signal et Images »

### Hélène URIEN

soutenue le 30 janvier 2018

## Détection et segmentation de lésions dans des images cérébrales TEP-IRM

Directrice de thèse : **Isabelle BLOCH**

Co-encadrement de la thèse : **Irène BUVAT et Nicolas ROUGON**

### Jury

**Mme Frédérique FROUIN**, Chargée de Recherche HDR, CEA, Orsay

**M. Laurent NAJMAN**, Professeur, ESIEE, Noisy-le-Grand

**Mme Carole LARTIZIEN**, Chargée de Recherche HDR, INSA CREATIS, Lyon

**M Nicolas PASSAT**, Professeur, CReSTIC, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examina-  
teur

**TELECOM ParisTech**

école de l'Institut Mines-Télécom - membre de ParisTech

46 rue Barrault 75013 Paris - (+33) 1 45 81 77 77 - [www.telecom-paristech.fr](http://www.telecom-paristech.fr)



# Remerciements

Je remercie tout d'abord mes encadrants durant ces trois années de thèse. Je remercie ma directrice de thèse, Isabelle Bloch, pour la confiance qu'elle m'a accordée en stage, puis en thèse. Merci Isabelle pour tes nombreux conseils, ta bienveillance, et ta disponibilité. Je remercie également Irène Buvat et Nicolas Rougon, pour avoir co-encadré ma thèse. Merci à vous tous pour votre implication du début à la fin, malgré la distance et les engagements de chacun, ainsi que vos remarques nombreuses et constructives.

Je remercie ensuite les membres de mon jury, Frédérique Frouin et Laurent Najman pour avoir accepté d'être rapporteurs, ainsi que Carole Lartizien et Nicolas Passat pour avoir accepté d'être examinateurs. Je suis particulièrement reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à mes travaux, du temps que vous avez consacré à la relecture de mon manuscrit, et de toutes les remarques constructives soulevées suite à sa lecture et lors de la soutenance.

Je remercie également Christophe Nioche, Michaël Soussan, Isabelle Chabert, Charlotte Robert, Jessica Goya Outi, Sarah Boughdad, et Frédérique Frouin pour avoir non seulement accepté de partager leurs données, mais aussi accordé un temps précieux pour les décrire et expliquer les enjeux médicaux qu'elles représentent. Je remercie aussi Baptiste Morel et Sarah Boughdad pour avoir réalisé des segmentations manuelles, et pour leurs conseils avisés pour la compréhension des données concernées.

Mes années à Télécom ont donné lieu à de jolies rencontres, qui ne resteront pas que de simples souvenirs, je l'espère. Je resterai marquée par ces semaines riches en rendez-vous ; le gâteau du mardi, la bière du vendredi, et les pots de thèse qui pouvaient surgir inopinément tels des pokémons ! Je n'oublierai pas non plus ces lieux emblématiques, la Butte aux Cailles, la salle C0 quelque chose que tout le monde cherche désespérément, haut lieu de karaokés et soirées endiablées, les bars latinos ça et là dans Paris, la cité universitaire et son parc, ainsi que le bar du rond-point de Rungis, si beau sous la neige. Je tiens à remercier celles et ceux qui ont eu la gentillesse de partager ces moments avec moi, et ont animé ces échanges multiculturels enrichissants, notamment pour mon vocabulaire. Gracias Carlito, por tu sonrisa permanente, y tus tortillas del amor. Gracias por las fiestas latinas, y los encuentros que han permitidas. Fue muy agradable encontrar a Carmen, Monica, Luis, Monica, Salchichas y Loukanikas ! Gracias también a Cristian, a quien conozco desde mis prácticas de fin de estudios, por tu amabilidad, y enseñarme letras de canciones como la cucaracha . Je remercie aussi Sonia, aussi tonique qu'un Gin et rayonnante qu'un soleil au mois d'août ! Merci aussi à l'indétrônable Sylvain, le roi du houmous et Medaille Fields de l'humour, pour ton inspiration inspirante à Thomas Pesquet. Merci aussi aux plus si jeunes recrues, à Alessio, ma qué gatto floreale, et à Clément, pour m'avoir fait découvrir le comptoir du houmous, refuge post bière. Je remercie tout particulièrement mes collègues de la C01. Merci à Yongchao pour tes conseils, Ana, pour ces discussions fun et rafraîchissantes, et à Tim, pour partager les moments où ça marche, mais surtout, où ça marche paaaaas ! Merci aussi Tim pour m'avoir fait découvrir Elodie, d'une gentillesse incomparable, et le bubble tea ! Merci enfin à Channing T., agent EDF le jour et Tequila la nuit, pour beaucoup de choses, et pas des moindres ! Dans la catégorie inclassable de Télécom, je remercie également l'armée intergalactique de grilles pains et les bovins trampolinistes qui venaient envahir mon écran afin d'égayer une simulation Matlab un peu trop longue. Merci aussi à la météo, clémente le jour tant attendu de ma soutenance !

Je tiens aussi à remercier mes amies, sur lesquelles j'ai pu compter pour me changer les idées autour d'une coupette, ou maintenir ma forme olympique au cours de séances de zumba enflammées : Bibi, Chouchou, Chouchoute, Jojo, Lulu et Soso !

Enfin, un grand merci à ma famille qui m'a soutenue au cours de ces trois dernières années, quitte à traverser l'Île-de-France, la France, et même la Manche pour assister à ma soutenance ! Je remercie donc ces petits et grands voyageurs que sont Béatrice, Christine, Diane, Yvan, Eléonore, Gautier, Marianne et Timothée. De même, je tiens à remercier Xavier, Marie-Christine et Jean-Patrick, que je considère comme ma famille, pour leur soutien et leur bienveillance permanents ! Je poursuis ce paragraphe familial par le traditionnel remerciement aux parents, qui ont été d'un soutien sans faille, notamment en me ravitaillant chez Jules. Je dédie ces dernières lignes, et ce manuscrit, à mes deux soeurs, Alix et Léa. Merci les filles.

# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Imagerie multimodale TEP-IRM : Contextes technologique et médical</b>	<b>5</b>
1.1 Contexte technologique	5
1.1.1 Imagerie par résonance magnétique	5
1.1.2 Tomographie par émission de positons	8
1.1.3 Système hybride TEP-IRM	10
1.2 Contexte médical	12
1.2.1 Intérêt de la segmentation d'images TEP-IRM en oncologie	12
1.2.2 Problématiques liées à la segmentation d'images dans un cadre multimodal	13
1.2.3 Contraintes liées à la segmentation d'images en neuro-oncologie	13
<b>2 Etat de l'art sur les méthodes de détection et de segmentation de tumeurs en imagerie TEP, IRM, TEP-IRM et TEP-TDM</b>	<b>17</b>
2.1 Méthodes de détection de tumeurs en imagerie TEP et IRM	18
2.1.1 Objectifs de la détection	18
2.1.2 Méthodes de détection en imagerie TEP et IRM	18
2.1.3 Choix d'une méthode de détection	20
2.2 Méthodes de segmentation de tumeurs en imagerie multimodale TEP-IRM et TEP-TDM	21
2.2.1 Critères d'évaluation des méthodes	21
2.2.2 Méthodes de segmentation multimodale TEP-IRM et TEP-TDM	22
2.2.3 Choix d'une méthode de segmentation	25
<b>3 Détection de tumeurs cérébrales à partir de l'IRM et de la TEP</b>	<b>27</b>
3.1 Principe général des représentations par max-tree	27
3.1.1 Création du max-tree	28
3.1.2 Critère de sélection	28
3.1.3 Sélection des nœuds	30
3.2 Méthode proposée	30
3.2.1 Conception d'un critère de pré-sélection des nœuds	30
3.2.2 Conception d'un critère de contexte	31
3.2.3 Sélection des nœuds	32
3.3 Adaptation de l'algorithme aux jeux de données	33
3.3.1 Paramètres et processus indépendants du jeu de données	34
3.3.2 Paramètres et formulations modulables en fonction des données	35
3.4 Evaluation de l'approche proposée	36
3.4.1 Validation expérimentale de la méthode	36
3.4.2 Evaluation générale	38
3.4.3 Influence des paramètres	42
3.5 Discussion et conclusion	43
3.5.1 Points forts de la méthode	43
3.5.2 Améliorations possibles	45

<b>4</b>	<b>Segmentation de tumeurs cérébrales sur l'IRM guidée par la TEP</b>	<b>49</b>
4.1	Formulation classique du problème de segmentation variationnelle orientée région . . .	50
4.1.1	Formulation du problème à deux phases . . . . .	50
4.1.2	Résolution du problème . . . . .	51
4.2	Méthode proposée . . . . .	54
4.2.1	Segmentation de l'IRM en quatre régions . . . . .	54
4.2.2	Segmentation multimodale de l'IRM en quatre phases guidée par des informations d'intensité de la TEP . . . . .	56
4.3	Adaptation de la méthode à différents jeux de données . . . . .	59
4.3.1	Paramètres et formulations adaptés au modèle de région . . . . .	60
4.3.2	Automatisation du volume d'intérêt . . . . .	61
4.4	Evaluation de l'approche proposée . . . . .	62
4.4.1	Validation expérimentale de la méthode . . . . .	63
4.4.2	Evaluation générale . . . . .	65
4.4.3	Influence des paramètres . . . . .	66
4.5	Discussion et conclusion . . . . .	74
4.5.1	Points forts de la méthode . . . . .	74
4.5.2	Améliorations possibles . . . . .	75
<b>5</b>	<b>Extension au cadre multimodal IRM</b>	<b>77</b>
5.1	Segmentation de lésions de sclérose en plaques : challenge MICCAI . . . . .	77
5.1.1	Contexte . . . . .	77
5.1.2	Matériel . . . . .	78
5.1.3	Méthode proposée . . . . .	78
5.1.4	Résultats . . . . .	79
5.1.5	Conclusion et discussion . . . . .	81
5.2	Suivi longitudinal . . . . .	82
5.2.1	Matériel . . . . .	82
5.2.2	Méthode de détection proposée pour les images acquises à la première date . . . . .	82
5.2.3	Méthode de segmentation pour les images acquises aux dates suivantes . . . . .	84
5.2.4	Conclusion . . . . .	86
<b>6</b>	<b>Discussion et conclusion</b>	<b>89</b>
	<b>Liste de publications</b>	<b>95</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>96</b>
<b>A</b>	<b>Données TEP-IRM disponibles</b>	<b>103</b>
A.1	Caractéristiques techniques des données . . . . .	103
A.2	Applications cliniques . . . . .	103
A.2.1	Méningiomes . . . . .	103
A.2.2	Gliomes . . . . .	104
A.2.3	Lésions cérébrales . . . . .	104
A.3	Exemples d'images . . . . .	105
A.3.1	Base de données de quatre patients atteints de méningiomes atypiques (cinq tumeurs) . . . . .	105
A.3.2	Base de données de dix patients atteints de gliomes (dix tumeurs) . . . . .	105
<b>B</b>	<b>Evaluation quantitative des résultats</b>	<b>107</b>
B.1	Evaluation des résultats de détection . . . . .	107
B.1.1	Taux de vrais positifs . . . . .	107
B.1.2	Valeur prédictive positive . . . . .	107
B.2	Evaluation des résultats de segmentation . . . . .	107
B.2.1	Coefficient de similarité de Dice . . . . .	107

---

B.2.2	Distance de Hausdorff . . . . .	107
B.2.3	Distance moyenne . . . . .	108
<b>C</b>	<b>Comparaison de détections visuelles de lésions cérébrales sur des images TEP <math>^{18}F</math>- FDG</b>	<b>109</b>



# Introduction

## Introduction générale

L'intérêt de l'imagerie multimodale en médecine est d'obtenir des renseignements complémentaires sur une même structure ou un même organe à partir d'images issues de modalités différentes, afin d'en obtenir une caractérisation la plus complète possible. L'imagerie multimodale est un outil indispensable aujourd'hui en oncologie, pour guider toutes les étapes de la prise en charge de patients atteints de cancer : le diagnostic précis, la mise en œuvre d'un traitement adapté, et le suivi post-traitement afin d'évaluer l'efficacité du traitement et l'adapter si nécessaire.

Les techniques d'imagerie peuvent être identifiées selon l'information qu'elles apportent. Par exemple, les modalités fonctionnelles, à l'instar de la tomographie par émission de positons (TEP) renseignent sur le métabolisme. En oncologie, une imagerie fonctionnelle et métabolique est souvent associée à une imagerie anatomique, reflétant la composition de la tumeur, comme c'est le cas de la tomodensitométrie (TDM) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces techniques d'imagerie se distinguent par les quantités mesurées, renseignant sur la composition biologique ou le fonctionnement des structures d'intérêt : l'absorption des rayons X pour la TDM, l'évolution de l'aimantation subie par un tissu pour l'IRM, ou encore la distribution d'un radiotraceur pour la TEP. Elles diffèrent aussi par la dimension des voxels des images produites, de l'ordre de  $1 \times 1 \times 1 \times mm^3$  pour les images IRM ou TDM, contre  $3 \times 3 \times 3 \times mm^3$  pour les images TEP.

Deux stratégies ont été mises en place afin de tirer parti de la complémentarité des informations anatomiques et fonctionnelles fournies par deux modalités différentes. D'une part, les images peuvent être acquises sur des machines distinctes, ce qui nécessite d'effectuer un recalage de l'image fonctionnelle sur l'image anatomique afin d'étudier les deux modalités dans un même repère spatial. La non simultanéité de l'acquisition peut aussi être un verrou dans le cas d'une tumeur très évolutive. La deuxième stratégie est de combiner plusieurs modalités en un seul appareil, ce qui a l'avantage de réduire les erreurs de recalage spatial et temporel. Cette approche prometteuse s'est accompagnée de l'émergence de machines hybrides TEP-TDM, puis récemment TEP-IRM. Cependant, si l'imagerie hybride TEP-TDM s'est imposée en imagerie clinique (81 appareils couplés installés sur le parc français en 2010<sup>1</sup>), la combinaison de la TEP à l'IRM soulève de nouveaux défis (Besson et al., 2016). En effet, si l'IRM offre un meilleur contraste que la TDM dans les tissus mous, les applications oncologiques de la TEP-IRM restent à définir. De plus, le signal IRM souffre d'une grande variabilité, et ne s'exprime pas dans une échelle normalisée comme l'unité de Hounsfield utilisée en TDM.

Le projet IDEX Physique et Ingénierie pour la médecine (PIM)<sup>2</sup> de l'Université Paris-Saclay s'est attaqué à ces défis en exploitant l'imageur hybride TEP-IRM installé au CEA-SHFJ d'Orsay depuis octobre 2015, l'un des trois systèmes hybrides TEP-IRM composant le parc français. Le but du projet PIM est de créer une synergie multidisciplinaire appliquée au domaine médical et orientée vers la médecine personnalisée. Trois objectifs sont principalement recherchés : identifier les applications cliniques, concevoir de nouveaux protocoles, et développer de nouvelles méthodes d'analyse conjointe des informations fournies par la TEP et l'IRM.

---

1. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28971346](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28971346)

2. [universite-paris-saclay.fr/fr/recherche/projet/lidex-pim](http://universite-paris-saclay.fr/fr/recherche/projet/lidex-pim)

Cette thèse se place dans le cadre du troisième objectif du projet PIM, et vise plus particulièrement à développer des méthodes de détection et de segmentation automatiques de tumeurs en imagerie multimodale TEP-IRM. Les algorithmes doivent être suffisamment génériques, mais aussi modulables, afin de s'adapter à la pluralité des pathologies étudiées et des radiotraceurs TEP utilisés dans une démarche prospective. L'application est restreinte à l'étude de lésions cérébrales, le cerveau offrant un bon contraste sur l'image IRM. Cependant, l'analyse d'images multimodales TEP-IRM de lésions cérébrales rencontre deux principales difficultés. La première limite concerne l'analyse séparée de chaque image. Comme présenté dans la suite du document, la délimitation entre tumeur et tissu sain n'est aisée ni sur les images IRM ni sur les images TEP. La deuxième limite concerne l'analyse conjointe des images issues de la TEP et de l'IRM pouvant présenter des informations discordantes à cause de leur différence de nature. C'est pour cette raison que l'objectif majeur de cette thèse est de distinguer un volume tumoral propre à chaque modalité, prenant en compte d'une part les spécificités inhérentes à chaque modalité en termes de contour tumoral, de résolution spatiale et d'intensité, et d'autre part les informations complémentaires fournies par l'autre modalité. L'approche proposée repose sur une première étape de détection des lésions en TEP, utilisée pour guider une segmentation précise en IRM.

## Structure du document

Le premier chapitre explicite les problématiques rencontrées en segmentation d'images multimodales TEP-IRM. Elles proviennent d'abord de la spécificité des deux techniques d'imagerie en termes de physique, de caractéristiques des images produites et d'applications cliniques étudiées séparément puis conjointement au sein d'un système hybride. Elles concernent d'autre part l'intérêt que présente la segmentation dans ce contexte, et les applications médicales attendues, notamment en neuro-oncologie. Ce chapitre étaye notre problématique, à savoir le développement d'une méthode de segmentation multimodale adaptée aux images TEP-IRM, distinguant un volume tumoral par modalité, et suffisamment générique pour être appliquée à différentes pathologies et radiotraceurs en TEP.

Le deuxième chapitre présente l'état de l'art des méthodes de détection et de segmentation de tumeurs en imagerie mono- ou multimodale TEP et IRM. Trois principaux critères sont définis afin d'orienter le choix d'une méthode de détection et de segmentation spécifique à nos attentes, comprenant la délimitation du volume tumoral en IRM et l'adaptabilité à différentes pathologies. Pour chaque objectif visé, nos critères d'évaluation sont explicités, puis les méthodes sont discutées en fonction de ces critères. L'approche la plus pertinente par rapport à nos objectifs est enfin soulignée.

Le troisième chapitre propose une méthode de détection de lésions cérébrales sur les images TEP ou IRM, reposant sur une approche hiérarchique et la conception d'un critère de contexte spatial. L'algorithme est fondé sur la représentation de l'image par un « max-tree », et sur l'extraction de nœuds de cette structure imputables à des lésions selon une hypothèse biologique. Nous proposons aussi un deuxième critère adapté uniquement aux images TEP afin de distinguer les régions de fixation physiologiques et pathologiques spatialement proches. Nous évaluons aussi l'analyse conjointe des volumes détectés sur les images TEP au  $^{18}F$ -FDG et IRM obtenues à l'aide du système hybride afin de ne retenir que les tumeurs les plus probables. Les résultats de la détection sont évalués visuellement et quantitativement.

Le quatrième chapitre décrit une méthode de segmentation des lésions cérébrales sur l'image IRM, initialisée par le volume tumoral précédemment détecté et guidée par des informations d'intensité de la TEP. Cette étape repose sur une approche variationnelle offrant une formulation générique et globalement convexe du problème de segmentation. Le nombre de classes et le modèle de régions sont choisis manuellement afin d'adapter la méthode au contexte tumoral sur l'image IRM ou à l'influence attendue de l'image TEP. Nous proposons aussi une méthode de segmentation automatique d'un volume d'intérêt englobant les lésions détectées et imagées sur l'appareil TEP-IRM couplé. Nous évaluons visuellement et quantitativement cette approche sur l'ensemble de nos données, et aussi l'utilité des

informations de la TEP dans cette étape.

Le cinquième chapitre fournit des pistes pour des extensions des deux méthodes proposées dans les chapitres 3 et 4 à des images acquises selon plusieurs modalités IRM et à plusieurs dates.

Enfin, l'ensemble de ces résultats est discuté dans la conclusion, ainsi que les perspectives.



# Chapitre 1

## Imagerie multimodale TEP-IRM : Contextes technologique et médical

Ce chapitre présente l'objectif de la thèse, à savoir le développement d'une méthode de segmentation multimodale adaptée aux images TEP-IRM, distinguant un volume tumoral par modalité, et suffisamment générique pour être appliquée à différentes pathologies. Les problématiques liées, d'une part, à l'imagerie hybride combinant la tomographie par émission de positons (TEP) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et, d'autre part, à la segmentation des images résultant d'une telle technologie sont présentées. Le contexte technologique est d'abord explicité afin de montrer les intérêts, mais aussi les limites, engendrés par chaque modalité séparément, puis au sein d'un système combiné. Au regard de ces spécificités, mais aussi des applications médicales attendues, les problématiques de segmentation à partir des données hybrides sont alors dégagées, principalement en oncologie, et plus particulièrement en neuro-oncologie.

### Sommaire

<b>1.1 Contexte technologique</b>	<b>5</b>
1.1.1 Imagerie par résonance magnétique	5
1.1.2 Tomographie par émission de positons	8
1.1.3 Système hybride TEP-IRM	10
<b>1.2 Contexte médical</b>	<b>12</b>
1.2.1 Intérêt de la segmentation d'images TEP-IRM en oncologie	12
1.2.2 Problématiques liées à la segmentation d'images dans un cadre multimodal	13
1.2.3 Contraintes liées à la segmentation d'images en neuro-oncologie	13

### 1.1 Contexte technologique

Cette section présente brièvement les principes physiques de la TEP et de l'IRM, les spécificités et les contraintes que ces techniques engendrent sur l'examen et les images produites. Elle décrit ensuite le principe des systèmes hybrides TEP-IRM. Si l'imagerie hybride TEP-IRM représente un véritable intérêt grâce à la complémentarité et la simultanéité des informations fournies par chacune des deux modalités impliquées, elle constitue aussi un défi technologique dû aux spécificités de chacune des deux techniques.

#### 1.1.1 Imagerie par résonance magnétique

##### Principe physique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale produisant des images anatomiques ou fonctionnelles à partir d'un champ magnétique et d'ondes radiofréquences (RF). Le principe de l'IRM est de mesurer des paramètres relatifs au noyau d'un atome. L'hydrogène,

naturellement présent dans le corps humain, est étudié pour plusieurs raisons. Il est tout d'abord le constituant majoritaire du corps humain en nombre d'atomes (Lukaski, 1987), ce qui le rend facilement détectable. Il compose aussi les molécules d'eau et de graisse, permettant d'obtenir des images précises des tissus mous. Enfin, l'hydrogène est sujet au phénomène de résonance magnétique nucléaire (Hornak, 1996), expliqué ci-dessous.

Chaque atome est composé d'un noyau, contenant au moins un proton, et contenant ou non des neutrons. Le proton est une particule chargée positivement, animée d'un mouvement de rotation autour de son axe qui est caractérisé par une grandeur appelée spin. Les particules possédant un spin, ce qui est aussi le cas des neutrons, portent un moment magnétique les rendant comparables à de petits aimants. Les noyaux pour lesquels les spins des protons et des neutrons ne s'apparient pas tous deux à deux possèdent un spin. Or le noyau d'hydrogène sous sa forme la plus courante est composé uniquement d'un proton : le noyau d'hydrogène possède ainsi un spin nucléaire.

Grâce à cette propriété, chaque proton d'hydrogène présent dans le corps humain est affecté par la présence d'un champ magnétique  $B_0$  : son axe de rotation s'aligne alors dans le même sens que  $B_0$ . L'influence du champ magnétique sur l'ensemble des protons est représentée par un vecteur d'aimantation orienté dans la même direction que  $B_0$ . En tournant autour de son axe à une fréquence de rotation spécifique, appelée fréquence de résonance  $\nu_f$ , toujours en présence de  $B_0$ , chaque proton peut être sujet au phénomène de résonance magnétique : le proton peut alors passer d'un état énergétique à un autre par absorption d'un photon de fréquence  $\nu_f$ . Il en résulte un changement d'orientation du vecteur d'aimantation.

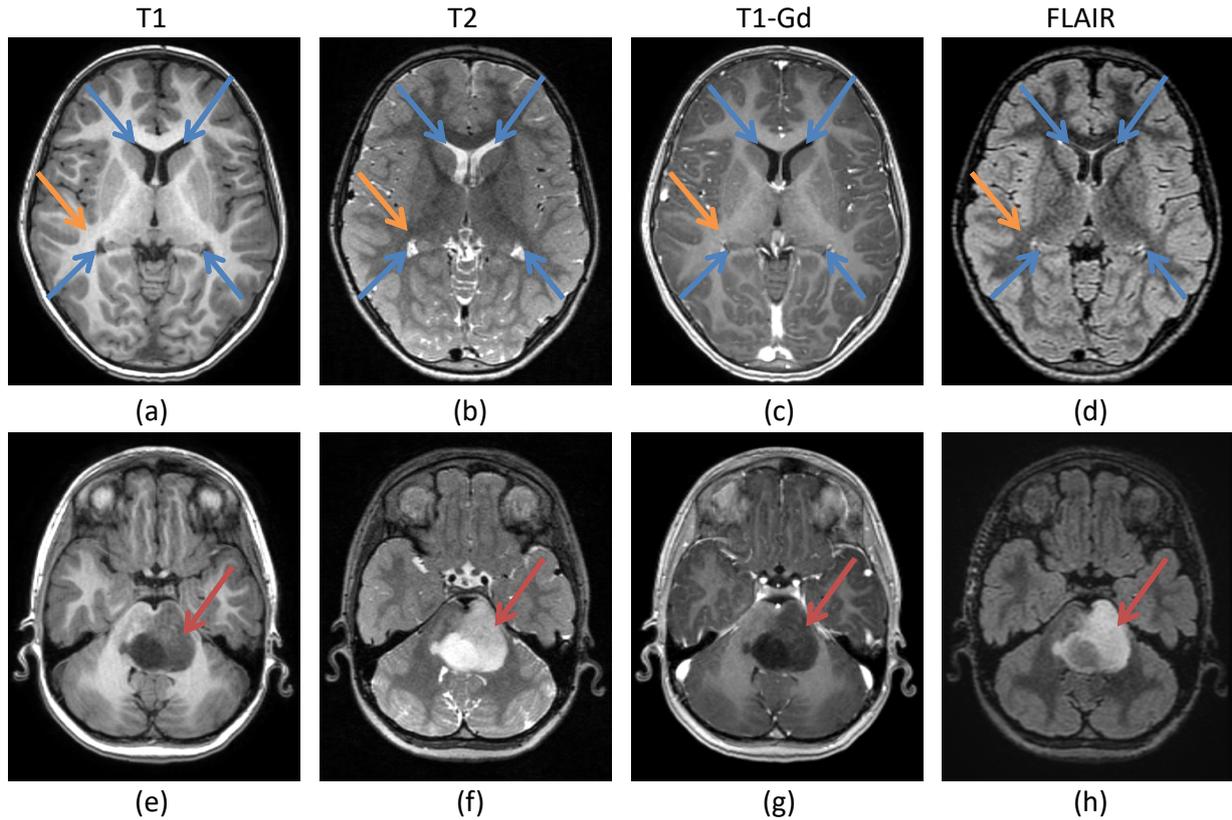
Au cours d'un examen IRM, le sujet est soumis à un champ magnétique intense  $B_0$ . Les protons d'hydrogène présents dans son corps engendrent un vecteur d'aimantation orienté dans la même direction que  $B_0$ . La résonance des protons d'hydrogène est obtenue en pratique par l'application d'une impulsion de radiofréquence (RF) de fréquence égale à la fréquence de résonance de l'hydrogène. Le vecteur d'aimantation change alors d'orientation. Après arrêt de l'impulsion RF, le vecteur d'aimantation retourne progressivement à son orientation de départ, dans la direction de  $B_0$  (Pooley, 2005). Le signal IRM est obtenu en mesurant deux paramètres relatifs à la relaxation de la composante longitudinale (paramètre T1) et transverse (paramètre T2) du vecteur d'aimantation après arrêt de l'impulsion RF. Chaque tissu a des valeurs de T1 et T2 différentes. En modulant spatialement l'intensité du champ magnétique, on peut obtenir une image dite pondérée en T1, en T2, ou en densité de protons selon les paramètres des séquences d'acquisition.

### Spécificités des images et contraintes techniques

Les images IRM en T1 ou T2 sont dites anatomiques : elles permettent de cartographier la morphologie. Il peut en particulier s'agir de tumeurs ou de structures et tissus sains. L'apparence des tissus dépend de leurs temps de relaxation caractéristiques ainsi que de la quantité de protons d'hydrogène qui les composent (Jacobs et al., 2007). La valeur de T1 d'un tissu peut avoir une influence majeure sur la valeur de son intensité moyenne sur une image IRM, selon la pondération de cette image. Par exemple sur une image IRM pondérée en T1, les ventricules possèdent un signal de faible intensité (figure 1.1a), alors que l'intensité associée à la matière blanche est élevée (figure 1.1b). Le contraste est inversé pour une image en T2. Le signal tumoral IRM T1 et T2 peut être homogène ou hétérogène, ce qui renseigne sur la composition moléculaire de la tumeur (figures 1.1e et 1.1f).

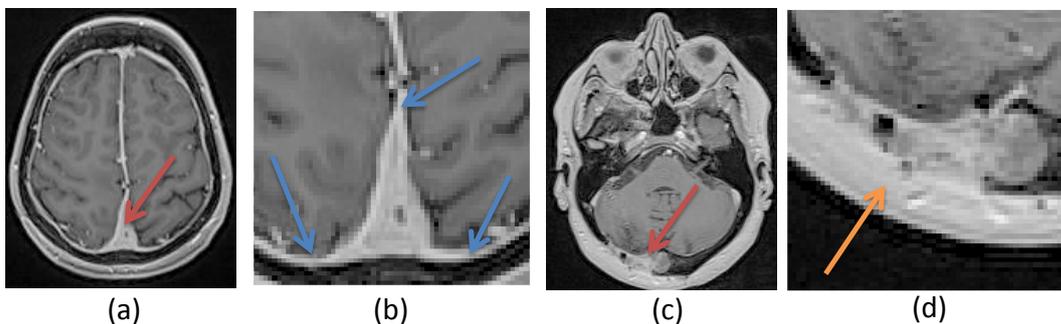
L'intérêt de l'IRM réside aussi dans la disponibilité de plusieurs séquences acquises au cours du même examen (figure 1.1), outre les images en T1 et T2. En injectant un produit de contraste paramagnétique au patient avant l'examen, il est par exemple possible de rehausser le signal tumoral sur une image pondérée en T1. L'image en T1 rehaussée au Gadolinium (Gd) (figures 1.1c et 1.1g) est l'image de référence dans le diagnostic, la planification et l'évaluation du traitement dans le cas de tumeurs cérébrales (Fink et al., 2015). La séquence FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) permet d'obtenir une image en T2 où le signal du liquide céphalo-rachidien est supprimé en modifiant des paramètres d'acquisition, et rend la présence d'œdème identifiable (figures 1.1d et 1.1h).

Si la résolution spatiale isotrope élevée\_un voxel correspondant généralement à un volume cubique de  $1\text{mm}^3$ \_et le contraste offerts par l'image IRM sont satisfaisants, différents facteurs peuvent compliquer l'interprétation de ces images. D'une part, la différenciation entre tumeur et tissu sain



**Figure 1.1** : Images de différentes séquences IRM de tumeurs cérébrales pour un même patient ayant une tumeur du tronc cérébral. Première ligne : visualisation des ventricules (en bleu) et de la matière blanche (en orange) sur une même coupe d'image. Deuxième ligne : visualisation des tumeurs (en rouge) sur une même coupe d'image.

adjacent peut être complexe s'ils sont de composition chimique similaire, et par conséquent de même intensité moyenne IRM. C'est le cas lors de l'étude de méningiomes, situés à proximité des méninges (figures 1.2a et 1.2b), et parfois du crâne (figures 1.2c et 1.2d) qui sont deux structures présentant un signal d'intensité T1-Gd élevée.



**Figure 1.2** : Images IRM T1-Gd de méningiomes (indiqués par une flèche rouge). Coupe IRM axiale (a) et zoom (b) d'un méningiome (méninges indiquées par une flèche bleue). Coupe IRM axiale (c) et zoom (d) d'un méningiome proche du tissu adipeux (indiqué par une flèche orange).

D'autre part, l'effet de volume partiel, observé lorsque les voxels d'une image IRM sont de grande dimension, nuit aussi à la qualité de l'image. Un même voxel peut contenir du signal émanant de plusieurs types de tissus. Consécutivement, les différentes structures sont moins bien délimitées. Di-

minuer la taille des voxels peut contrer l'effet de volume partiel, au prix d'une diminution du rapport signal-sur-bruit.

### 1.1.2 Tomographie par émission de positons

#### Principe physique

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale reposant sur l'évaluation de la distribution d'un radiotracer préalablement injecté au sujet (De Dreuille et al., 2004; Turkington, 2001). Le radiotracer est composé d'une molécule, appelée traceur, marquée par un isotope radioactif émetteur de positons. Le recours à un radiotracer permet de repérer une structure d'intérêt qui, selon le type de traceur utilisé, métabolise la molécule marquée ou possède des récepteurs ou des transporteurs qui la fixent. En oncologie, l'utilisation d'un traceur en adéquation avec des propriétés ou des comportements inhérents aux tumeurs permet l'obtention d'images fonctionnelles, qui renseignent sur le métabolisme tumoral. Par exemple, le choix du fluorodésoxyglucose (FDG), un dérivé du glucose communément utilisé en clinique, est motivé par la consommation excessive des cellules tumorales en glucose par rapport aux cellules saines, facteur de leur prolifération. L'examen TEP vise donc à rechercher une hyperfixation du traceur associé à un désordre métabolique, qui se traduit sur l'image par une valeur élevée de signal.

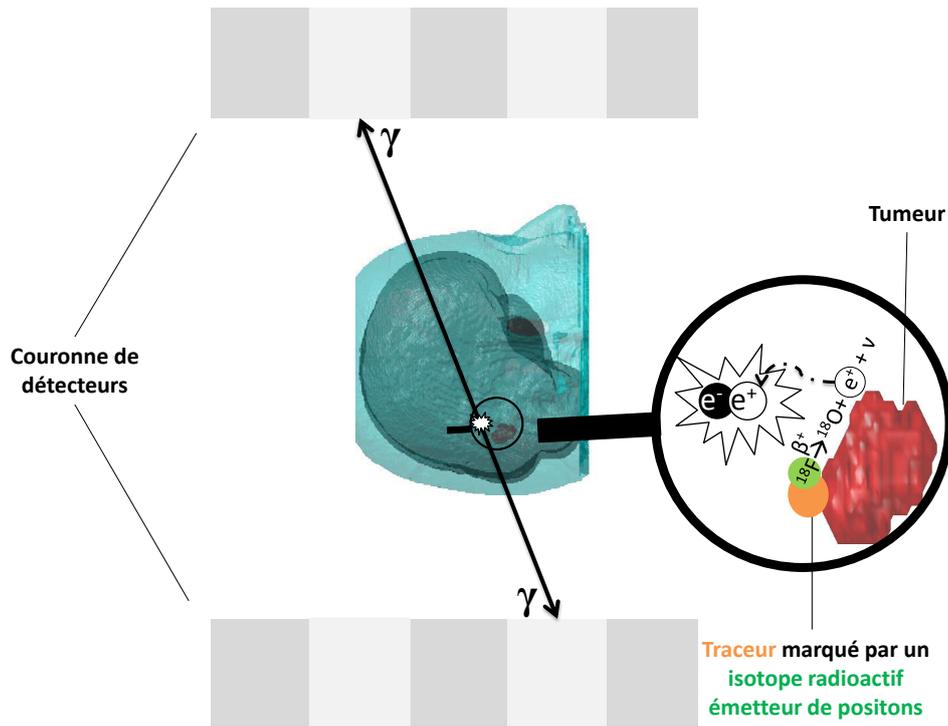
L'isotope radioactif joue un rôle clé dans l'obtention de ce signal. Une fois injecté au sujet, le radiotracer se fixe sur la structure d'intérêt. L'isotope radioactif, comme le  $^{18}\text{F}$  utilisé dans le marquage du FDG, se désintègre en un autre atome stable. Cette désintégration s'accompagne de l'émission d'un neutrino  $\nu$  et d'un positon  $e^+$ , antiparticule de l'électron chargée positivement (figure 1.3). Il s'agit d'une désintégration par émission de positons, appelée aussi désintégration  $\beta^+$ . Le positon parcourt ensuite une distance appelée libre parcours moyen, jusqu'à la perte de son énergie cinétique. Au repos, il s'annihile alors avec un électron pour donner deux photons  $\gamma$ , émis dans des directions opposées avec une énergie de 511keV chacun. La détection de ces deux photons presque simultanée par deux photodétecteurs situés de part et d'autre dans la couronne de détecteurs entourant le sujet est appelé coïncidence. Le signal TEP est obtenu en comptant l'ensemble des coïncidences survenues au cours de l'examen, chaque coïncidence indiquant qu'une annihilation s'est produite dans le tube reliant les deux détecteurs impliqués. Des méthodes de reconstruction tomographique sont ensuite mises en œuvre pour obtenir l'image TEP, en 2D ou en 3D selon le mode d'acquisition de l'appareil (Fahey, 2002).

#### Spécificités des images et contraintes techniques

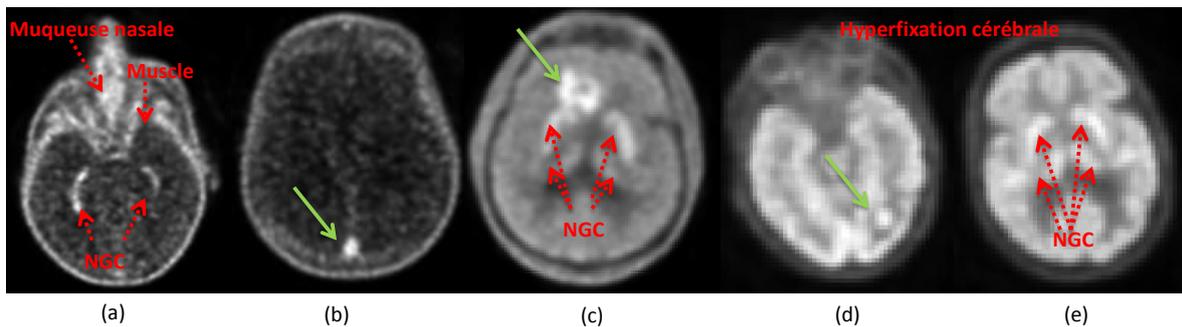
L'imagerie TEP permet de déceler avec une sensibilité inégalée la présence d'une structure d'intérêt métaboliquement active. En oncologie, il s'agit de la partie de la tumeur en pleine expansion qui métabolise le traceur, qualifiée alors de tumeur active (figure 1.4). Cependant, certains tissus ou organes sains peuvent fixer le traceur et conduire à l'obtention d'un signal élevé : on parle alors de fixation physiologique, s'opposant à la fixation pathologique, due à la tumeur active. Cette fixation physiologique est propre à chaque traceur. Par exemple, le FDG impliqué dans le métabolisme du glucose engendre une hyperfixation cérébrale ; la choline impliquée dans le métabolisme lipidique entraîne un signal élevé dans les muscles (Murphy et al., 2011) ; et la DOPA impliquée dans le métabolisme de la dopamine s'accumule dans le striatum, structure cérébrale qui compose en partie les noyaux gris centraux (NGC).

La connaissance de la distribution physiologique du traceur permet donc de déduire la localisation de la fixation pathologique. Cependant, la proximité spatiale des fixations physiologiques et pathologiques peut rendre difficile le contournage de la tumeur (figure 1.4c).

La résolution spatiale des images TEP est plus faible que celles des images IRM (volume d'un voxel de l'ordre de plusieurs  $\text{mm}^3$  en TEP *vs.*  $1\text{mm}^3$  en IRM). Cela peut s'expliquer en partie par les principes physiques de la TEP. En effet, la TEP détecte le lieu d'annihilation, et non de l'émission du positon. La distance entre les deux lieux, appelée le libre parcours moyen, est de 0,6 mm dans les tissus mous pour le  $^{18}\text{F}$ . La projection de cette distance sur la ligne de réponse, ligne joignant les deux détecteurs définissant la coïncidence, limite la précision spatiale de la détection. Les deux photons



**Figure 1.3 :** Principe physique de la TEP : illustration en neuro-oncologie en utilisant le  $^{18}\text{F}$ -FDG comme radiotracteur.



**Figure 1.4 :** Fixation observée sur des images TEP en fonction du traceur injecté. Fixation pathologique (flèches vertes) et physiologique (flèches rouges) montrées sur des images TEP  $^{18}\text{F}$ -choline (a et b),  $^{18}\text{F}$ -dopa (c), et  $^{18}\text{F}$ -FDG (d et e).

peuvent aussi être émis de manière non colinéaire, si le positon n'a pas entièrement perdu son énergie cinétique au moment de l'annihilation. L'angle moyen entre les deux photons est de  $180 \pm 0,5^\circ$ . La finesse de la résolution spatiale est cependant principalement conditionnée par une contrainte technologique, à savoir la taille des détecteurs (cristaux scintillants, de  $3,95 \times 5,3 \times 25\text{mm}^3$  dans la machine que nous avons utilisée), la diminution de la taille des détecteurs augmentant la résolution spatiale. Cette résolution limitée entraîne un effet de volume partiel : l'activité radioactive est sous-estimée pour les tumeurs de faible dimension (inférieure à trois fois la résolution spatiale des images TEP environ (Hoffman et al., 1982)). A contrario, l'activité peut être surestimée dans des régions nécrosées des tumeurs, dans lesquelles l'activité environnante « déborde » du fait de la résolution spatiale limitée. Le phénomène de sous-estimation, couplé à la fixation physiologique du radiotracteur, rend particulièrement difficile la détection de tumeurs cérébrales de petite taille dans le cadre de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Enfin, la réalisation d'un examen TEP requiert la proximité d'un cyclotron afin de produire des isotopes radioactifs et de les utiliser rapidement si leur demi-vie est courte. Pour le  $^{18}\text{F}$  de demi-vie

de 110 minutes, ce problème de proximité est réduit. L'examen clinique suit ensuite un protocole d'acquisition spécifique au radiotracer, et débutant après accumulation dans les tissus tumoraux. On recommande par exemple 60 minutes d'attente à partir de l'injection de  $^{18}\text{F}$ -FDG avant l'acquisition des images TEP (Bonardel et al., 2016).

### 1.1.3 Système hybride TEP-IRM

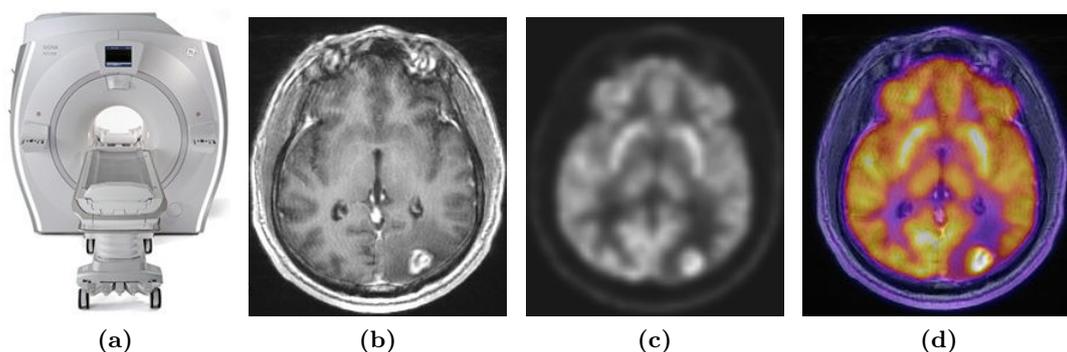
#### Présentation générale

La pertinence de l'imagerie multimodale autorisant la combinaison d'informations complémentaires, plus précisément moléculaires et anatomiques, est démontrée en oncologie (Sauter et al., 2010). Si les images sont acquises séparément, une première étape de recalage visant à aligner ces images dans un même repère est nécessaire en vue d'évaluer l'extension spatiale de la tumeur et d'y effectuer des mesures quantitatives. L'intérêt grandissant pour l'approche multimodale en oncologie s'est accompagné de la mise au point de systèmes d'acquisition simultanée. Ces systèmes ont d'une part l'avantage de faciliter la visualisation dans un même repère d'une même structure sur deux images apportant des informations différentes. D'autre part, la simultanéité de l'acquisition offre des avantages logistiques, mais permet aussi d'évaluer la maladie à un instant donné, dans un état physiopathologique strictement identique pour les deux modalités.

Cependant, combiner TEP et IRM en un seul système présente un défi technologique, et doit prendre en considération des contraintes de différentes natures (Sauter et al., 2010). La première contrainte est spatiale, puisque les photodétecteurs nécessaires à l'acquisition de l'image TEP sont insérés entre les bobines de radiofréquence et du champ magnétique propres au système IRM.

La deuxième contrainte concerne les interférences entre les deux systèmes : la technologie de l'un ne doit pas altérer l'autre. Par exemple, les photomultiplicateurs, qui sont les détecteurs de photons utilisés habituellement dans un système TEP, ne peuvent pas être installés dans un système intégrant une IRM car ils sont sensibles aux champs magnétiques. Inversement, le champ magnétique nécessaire à l'acquisition d'une image IRM doit être préservé de toute onde radiofréquence émise par le système électronique TEP, afin de garantir son homogénéité.

Toutes ces contraintes technologiques doivent être prises en compte lors de la conception d'un système hybride, à l'instar de la machine TEP-IRM GE 3T (figure 1.5a). Un premier aperçu des images IRM (figure 1.5b) et TEP (figure 1.5c) d'un même patient fournies par la machine hybride permet de vérifier visuellement que ces deux images se superposent particulièrement bien dans un même repère, notamment lorsque l'on visualise la tête (figure 1.5d).



**Figure 1.5 :** Présentation du système hybride TEP-IRM. (a) Machine GE SIGNA 3T. (b) Image IRM T1-Gd. (c) Image TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG. (d) Superposition des images TEP et IRM.

#### Intérêts et problématiques de la TEP-IRM : comparaison à la TEP-TDM

L'intérêt de l'imagerie multimodale réside dans le confort pour le patient, en réduisant le nombre d'exams qu'il subit, et dans l'acquisition d'images anatomiques et fonctionnelles dans un même

	TEP-IRM	TEP-TDM
Diversité des images anatomiques	Plusieurs séquences IRM dans plusieurs plans	Acquisition de coupes axiales
Toxicité	Pas d'exposition à des radiations ionisantes	Exposition aux rayons $X$
Correction d'atténuation en TEP	Pas de carte d'atténuation native	Carte d'atténuation fournie par la TDM
Contraste de l'image anatomique	Bonne visualisation des tissus mous Mauvaise visualisation des os sur les séquences classiques	Faible caractérisation des tissus mous Bonne visualisation des os
Echelle standardisée	Absence : imagerie de contrastes	Unités Hounsfield

**Tableau 1.1 :** Comparaison entre les systèmes TEP-TDM et TEP-IRM.

repère. Si la TEP-IRM et l'imagerie hybride combinant la TEP à la tomодensitométrie (TDM) présentent toutes deux ces avantages, cette dernière, de durée d'acquisition et de coût moindres par rapport à la TEP-IRM, est utilisée depuis plus longtemps et est actuellement l'imagerie standard en oncologie. L'utilisation de l'IRM offre des avantages et des inconvénients par rapport à la TDM, dont les principaux sont répertoriés dans le tableau 1.1, notamment en termes de qualité et de diversité d'images. Ainsi, le contraste dans les tissus mous, localisés notamment dans le cerveau (figure 1.5b), est meilleur dans les images IRM. Plusieurs séquences sont disponibles en imagerie IRM, et les images peuvent être acquises directement dans les trois plans (axial, sagittal et coronal) à l'aide des bobines de gradient. L'acquisition des images TDM est réalisée dans le plan axial, mais il est possible de visualiser une image TDM dans le plan coronal et sagittal par changement de repère. L'un des autres avantages de l'IRM concerne la toxicité, puisque le patient n'est pas soumis à des rayons ionisants, contrairement à la TDM qui recourt aux rayons  $X$ .

Si l'utilisation conjointe de la TEP et l'IRM est prometteuse, elle engendre cependant des contraintes supplémentaires par rapport à la TEP-TDM, et les méthodologies précédemment mises en place pour l'exploitation des images TEP-TDM ne s'appliquent pas directement. La raison majeure provient de la nature des images TDM, pour lesquelles l'intensité s'exprime dans une échelle standardisée, l'unité Hounsfield, reflétant directement la grandeur physique qu'est le coefficient d'atténuation du tissu à l'énergie des rayons  $X$  utilisés pour la mesure, contrairement aux images IRM qui sont des images de contraste. Cette différence a des répercussions sur la correction d'atténuation des images TEP. En effet, la disponibilité des images TDM permet de créer des cartes d'atténuation, les unités Hounsfield pouvant être converties simplement en coefficients d'atténuation linéaires à 511keV. Dans le système TEP-IRM, ces cartes ne sont pas directement disponibles, et d'autres stratégies doivent être mises en œuvre prenant en compte une autre difficulté qui est l'absence de signal dans l'os sur les images IRM avec les séquences classiquement utilisées, qui induit une incomplétude des cartes (Wagenknecht et al., 2013; Khalifé et al., 2017). L'absence de standardisation des images IRM complique l'étape de quantification, notamment en radiomique qui consiste à extraire de nombreux paramètres à partir de données de natures différentes afin d'obtenir des informations sur la tumeur, comme son stade, ou prédire sa réponse au traitement (Yip et Aerts, 2016). L'enjeu est alors d'évaluer la stabilité des paramètres radiomiques IRM pour un même patient sur une même machine, estimés à partir d'images acquises à des instants différents.

Ainsi, les imageries TEP et IRM, reposant sur des principes physiques bien distincts, conduisent à l'obtention d'images fournissant des informations différentes et complémentaires. Une première vue des données issues de la machine combinée TEP-IRM permet de confirmer l'intérêt de combiner des images TEP et IRM acquises simultanément dans un même repère dans le cadre d'étude de tumeurs cérébrales. Nous allons maintenant expliciter les problématiques liées à la segmentation de ces images TEP et IRM dans un cadre multimodal, en oncologie, et plus particulièrement en neuro-oncologie.

## 1.2 Contexte médical

### 1.2.1 Intérêt de la segmentation d'images TEP-IRM en oncologie

#### Généralités sur la segmentation d'images

La segmentation d'images consiste à délimiter précisément les contours ou le support d'un objet d'intérêt, préalablement localisé. La manière la plus intuitive de réaliser une segmentation est de le faire manuellement. Outre son caractère chronophage, la segmentation manuelle possède un inconvénient majeur concernant la variabilité inter- et intra- opérateur : non seulement le contourage de l'objet peut varier d'un expert à l'autre, mais il peut aussi différer pour un même spécialiste au cours du temps. Des méthodes automatiques de segmentation ont donc été proposées, notamment en imagerie médicale, afin d'améliorer la reproductibilité du contourage (elles feront l'objet du chapitre 2 dans le cadre de la segmentation multimodale impliquant la TEP et l'IRM ou la TDM). En oncologie, la segmentation manuelle ou automatique d'images médicales présente un intérêt dans diverses applications, par exemple pour améliorer la planification thérapeutique ou l'évaluation de la réponse d'une tumeur au traitement. En pratique, le médecin ne base pas ses conclusions sur un seul type d'examen, mais en combinant plusieurs modalités qui fournissent des informations de natures complémentaires. Plus particulièrement, l'intérêt d'une approche multimodale TEP-IRM avait déjà été étudié pour des données acquises séparément (Torigian et al., 2013), notamment dans le cas de tumeurs cérébrales à partir de segmentations manuelles (Fink et al., 2015). Nous allons maintenant expliciter l'objet à segmenter, *i.e.* la lésion en elle-même ou une région l'englobant, en fonction des modalités d'imagerie étudiées dans cette thèse, c'est-à-dire TEP ou IRM, et de l'application clinique envisagée.

#### Segmentation d'images IRM : applications en oncologie

L'IRM est la modalité de référence pour le diagnostic et la planification de traitement, notamment en neuro-oncologie (Fink et al., 2015). Le diagnostic repose sur l'observation d'une région de forme ou de signal anormaux en termes d'intensité ou de texture. Le radiologue cherche des informations dans l'image de manière différentielle, en comparant la région suspecte au tissu environnant, ou à la région symétrique par rapport au plan inter-hémisphérique pour des images de tumeurs cérébrales en vue axiale, mais aussi à partir de connaissances anatomiques préalables. La présence d'une tumeur peut aussi être caractérisée par une modification du tissu environnant et un effet de masse en oncologie, et une déviation de la ligne médiane en neuro-oncologie. Une fois la tumeur détectée, son contourage précis est effectué en fonction de l'application clinique recherchée. Dans le cadre de la planification de traitements par exemple, l'un des volumes tumoraux à segmenter est le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume* (GTV)), visible sur toutes les modalités. Le contourage de la tumeur sur les images IRM peut être effectué manuellement, en visualisant coupe par coupe et en ne retenant que celles où les contours de la tumeur sont clairement délimités (Gordillo et al., 2013). Parmi les différentes séquences IRM, l'image T1-Gd est la référence pour de nombreuses pathologies cérébrales, telles que les méningiomes, les gliomes, et les métastases, car on observe un fort rehaussement de contraste après injection. L'image T2 FLAIR est cependant privilégiée pour la détection de lésions de sclérose en plaques, du fait du bon contraste qu'elle offre entre la lésion et la matière blanche ou grise environnante (Zwanenburg et al., 2010). L'un des intérêts de l'IRM est la possibilité d'observer la tumeur dans différents plans. L'observation dans un plan particulier peut être privilégiée en fonction des caractéristiques de la pathologie étudiée. L'utilisation du plan axial est fréquente parce qu'il permet de visualiser la symétrie des hémisphères cérébraux (Parizel et al., 2010).

#### Segmentation d'images TEP : applications en oncologie

L'existence d'une région de forte intensité sur l'image TEP, si elle n'est pas due à une fixation physiologique, révèle la présence d'une tumeur caractérisée par un métabolisme anormalement élevé. L'examen TEP peut être prescrit en oncologie pour émettre un premier diagnostic, planifier le traitement, évaluer la réponse thérapeutique ou en cas de suspicion de récurrence. Cet examen est aussi extrêmement utilisé pour réaliser des bilans d'extension, qui consistent à détecter des ganglions en-

vahis et des métastases à distance de la tumeur primaire. Si le médecin nucléaire évalue les résultats de l'examen visuellement, une approche quantitative lui permet de compléter son analyse. L'indice quantitatif le plus communément utilisé est le SUV (*Standardized Uptake Value*) (Buvat, 2007), défini comme le rapport entre la concentration de radiotracteur dans la tumeur et la répartition supposée uniforme du radiotracteur dans tout le corps du patient :

$$\text{SUV}(x) = \frac{\text{AC}(x)}{\text{Dose injectée/ poids du patient}} \quad (1.1)$$

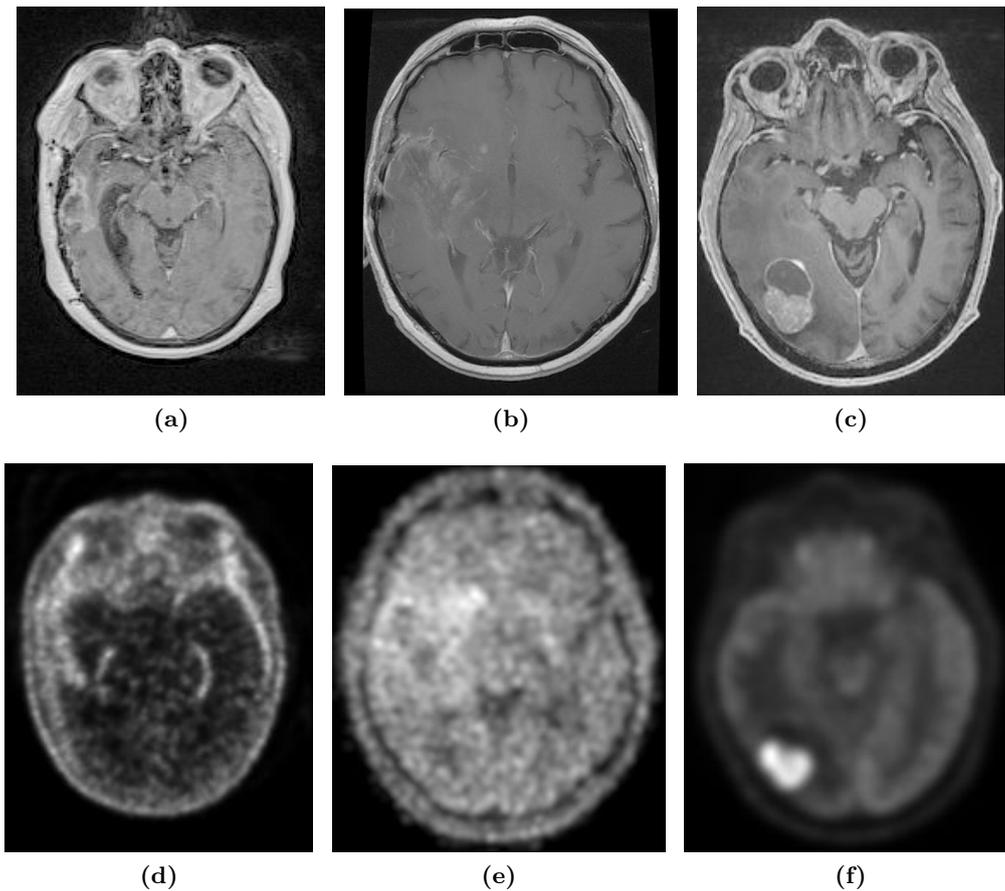
où  $x$  est un voxel du volume d'intérêt incluant la tumeur et AC la concentration de radiotracteur à un instant donné (en KBq/ml). La dose de radiotracteur injectée s'exprime en KBq, et le poids du patient en ml (en considérant vraie la relation 1g=1ml). L'un des intérêts du SUV, sans dimension, réside dans sa simplicité de calcul et d'interprétation. Si la valeur de SUV est égale à 1 dans tout le volume d'intérêt, le radiotracteur s'y répartit uniformément. Dans le cas où le SUV prend des valeurs supérieures à 1 au sein du volume d'intérêt, on considère que la répartition du radiotracteur n'y est plus uniforme, et on peut suspecter la présence d'une tumeur ou d'une fixation physiologique. Le calcul de la valeur maximale ou moyenne de SUV au sein d'un volume d'intérêt, tracé généralement manuellement, est utilisé en pratique pour caractériser la concentration de traceur dans la tumeur.

### 1.2.2 Problématiques liées à la segmentation d'images dans un cadre multimodal

L'analyse conjointe d'images issues de différentes modalités rend bien compte de l'intérêt de les combiner afin de conforter un diagnostic, comme le montrent les images TEP et IRM d'une tumeur cérébrale dans la figure 1.5. Dans cet exemple, la tumeur est caractérisée par une région d'intensité plus élevée par rapport au tissu environnant et à la région symétrique sur l'hémisphère cérébral opposé, à la fois sur les images TEP et IRM (figures 1.5c et 1.5b). La concordance entre les informations fournies par les images TEP et IRM permet ici de conforter la présence d'une tumeur. En revanche, la segmentation de la lésion est rendue plus difficile par la différence de résolution et de nature des informations apportées entre les deux images. Ainsi, en superposant les images TEP et IRM (figure 1.5d), on constate que l'extension spatiale de la tumeur semble plus importante sur l'image TEP que sur l'image IRM, essentiellement du fait de la résolution spatiale différente des deux modalités. Cette discordance entre les signaux TEP et IRM est plus flagrante, et problématique, dans le cas de tumeurs dont le signal IRM est hétérogène (figure 1.6), car constituées d'une partie charnue, de signal IRM élevé, et d'une partie nécrosée, de signal IRM faible (figure 1.6c). L'image TEP permet surtout de visualiser la partie charnue, de fort métabolisme (figure 1.6f). La segmentation peut aussi être compliquée en cas de tumeurs infiltrantes, pour lesquelles la séparation tissu sain/tumeur n'est pas aisée sur les images IRM (figure 1.6b) et TEP (figure 1.6e). Enfin, la discordance de signal entre les images TEP et IRM est aussi renforcée dans le cas de patients déjà traités, ce qui peut entraîner des réarrangements de tissus sur les images IRM (figure 1.6a). En cas de rémission, la segmentation sur l'image IRM vise à délimiter le lit tumoral, qui correspond à la région opérée, pour vérifier qu'il ne reste pas d'atteinte microscopique qui pourrait entraîner une récurrence ultérieure. La région correspondante sur l'image TEP a alors un métabolisme différent (figure 1.6d).

### 1.2.3 Contraintes liées à la segmentation d'images en neuro-oncologie

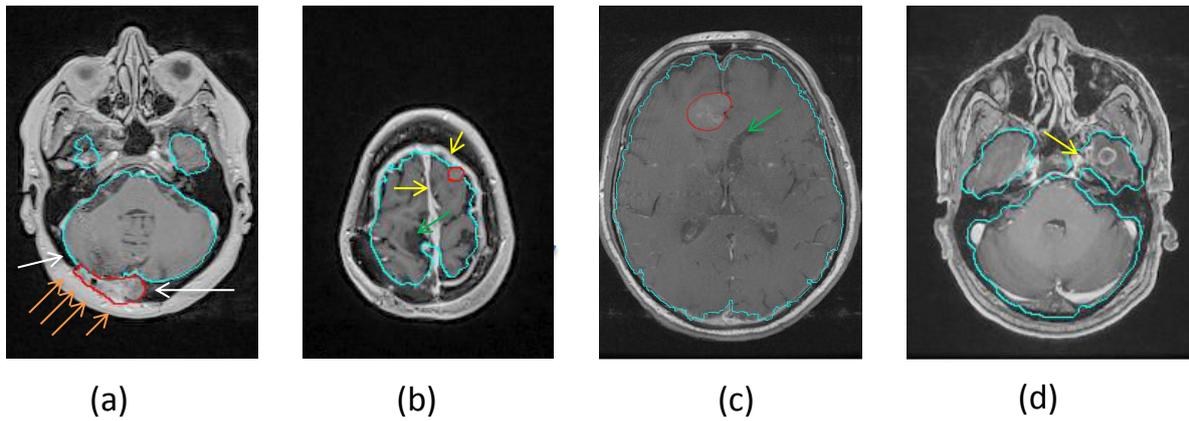
Comme évoqué dans la section 1.1.3, l'une des applications cliniques prometteuses d'imagerie TEP-IRM est la neuro-oncologie, grâce à la bonne différenciation des tissus mous sur les images IRM. Dans ce contexte, la problématique de segmentation est rendue complexe par une variabilité importante affectant la nature, la localisation et l'apparence des tumeurs cérébrales. Ainsi, on distingue les tumeurs intracrâniennes des tumeurs extra-crâniennes. Parmi les tumeurs intracrâniennes, deux types de pathologies cérébrales coexistent. D'une part, les tumeurs dites intra-axiales se développent à partir du tissu cérébral composé des substances blanche et grise, et regroupe des pathologies telles que les gliomes et les métastases cérébrales (figures 1.7c et 1.7d). D'autre part, les tumeurs dites extra-axiales ne se développent pas à partir du parenchyme cérébral. C'est le cas des méningiomes (figures 1.7a et 1.7b), qui se développent à partir des méninges, constituées d'un ensemble de membranes entourant



**Figure 1.6** : Images TEP et IRM d'un même patient. Images IRM T1-Gd (a) et  $^{18}\text{F}$ -choline TEP (d) d'un méningiome. Images IRM T1-Gd (b) et  $^{18}\text{F}$ -DOPA TEP (e) d'un gliome. Images IRM T1-Gd (c) et  $^{18}\text{F}$ -FDG TEP (f) d'une métastase cérébrale.

le cerveau. Le contexte tumoral varie aussi en fonction de la pathologie. Les gliomes et les métastases cérébrales sont adjacentes au tissu cérébral, et peuvent l'être aussi au liquide céphalo-rachidien (LCR) (région hypointense en T1-Gd située à l'intérieur du cerveau et indiquée par des flèches vertes sur la figure 1.7) et aux méninges (régions hyperintenses en T1-Gd accolées aux bords du cerveau et indiquées par des flèches jaunes sur la figure 1.7). Les méningiomes sont adjacents aux méninges, et peuvent l'être aussi aux tissus adipeux (régions hyperintenses en T1-Gd indiquées par des flèches oranges sur la figure 1.7), au crâne (structure hypointense en T1-Gd indiquée par des flèches blanches sur la figure 1.7) et au LCR. Enfin, il existe aussi une grande variabilité en termes de nombre de tumeurs, intensité moyenne du signal tumoral et hétérogénéité du signal IRM, non seulement d'une base de données à une autre, mais aussi au sein d'une même base de données (exemple des méningiomes de deux patients différents dans les figures 1.7a et 1.7b). Cette variabilité peut aussi exister pour un même patient au cours d'un même examen (exemple des deux méningiomes du même patient dans les figures 1.2a et 1.7b).

Par ailleurs, l'objectif de la segmentation dépend de la pathologie étudiée. Pour des tumeurs volumineuses, l'objectif principal du médecin est de délimiter précisément leur frontière, en vue d'une planification et/ou d'une évaluation de traitement. Cette tâche est particulièrement difficile pour les tumeurs dont l'intensité du signal IRM ou TEP est proche de celle du tissu adjacent. Le médecin détecte visuellement et facilement la tumeur, en particulier en cas de tumeur déjà traitée, et donc de localisation connue. En revanche, les tumeurs de faible volume ne sont pas facilement localisables, et leur recherche peut être fastidieuse si elles sont nombreuses. C'est le cas des métastases cérébrales, qui correspondent à des tumeurs secondaires provoquées par la migration de cellules cancéreuses d'une tumeur primaire. L'enjeu de détection de métastases est alors primordial afin d'évaluer l'agressivité du cancer. L'image IRM, et particulièrement l'image T1-Gd, est privilégiée pour la détection de métastases



**Figure 1.7 :** Contexte tumoral de différentes pathologies cérébrales. (a) et (b) Méningiomes. (c) Gliome. (d) Métastase cérébrale. Superposition des contours de la délimitation manuelle de la tumeur (en rouge) et automatique du cerveau (en bleu) à l'image IRM T1-Gd. Le crâne, les tissus adipeux, les méninges et le liquide céphalo-rachidien sont indiqués par des flèches respectivement blanches, oranges, jaunes et vertes.

cérébrales (Naggara et al., 2006). En revanche, l'image TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est pas recommandée, à cause de la fixation intense du radiotraceur dans le cerveau qui empêche de distinguer les lésions de faible volume.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous placerons dans le cas où les lésions étudiées sont bien visibles sur les images IRM. Ce contexte permet de restreindre la délimitation de la tumeur au volume tumoral IRM.

### Conclusion du chapitre

L'imagerie hybride TEP-IRM est une rupture technologique majeure car elle permet d'acquérir simultanément et dans un même repère des images fournissant des informations différentes et complémentaires (anatomiques et fonctionnelles) pour une même structure. L'intérêt et les problématiques de la TEP-IRM sont nouveaux par rapport à ceux de l'imagerie hybride TEP-TDM comme indiqué dans le tableau 1.1.

L'une des applications prometteuses de l'imagerie TEP-IRM concerne la segmentation de structures cérébrales pathologiques, pour lesquelles l'exploitation de la complémentarité des informations disponibles constitue aussi un défi dû aux discordances des volumes tumoraux TEP et IRM, justifiant la nécessité de distinguer un volume tumoral par modalité.

La variabilité des pathologies cérébrales constitue un défi supplémentaire. La segmentation met en jeu différentes étapes en fonction de la pathologie étudiée : à la délimitation précise des lésions se rajoute la détection pour les métastases cérébrales, potentiellement plus nombreuses et de plus faible volume. L'étape de délimitation précise des contours des lésions, dénommée segmentation dans la suite du manuscrit, a été limitée au volume tumoral IRM.

Cette contextualisation conforte bien l'objectif de la thèse qui consiste à développer un processus de segmentation multimodale adaptée aux images TEP et IRM, impliquant une méthode de segmentation précise du volume tumoral IRM et/ou une détection des volumes tumoraux TEP et IRM. Ce processus doit être suffisamment générique pour s'appliquer à différentes pathologies cérébrales.



## Chapitre 2

# Etat de l'art sur les méthodes de détection et de segmentation de tumeurs en imagerie TEP, IRM, TEP-IRM et TEP-TDM

Ce chapitre présente l'état de l'art des méthodes de détection et de segmentation de tumeurs en imagerie TEP et IRM. L'enjeu de la discussion est d'identifier parmi les méthodes évoquées celles qui s'adaptent aux données exploitées et aux objectifs de la thèse. L'argumentation s'articule d'abord autour des méthodes de détection, puis autour des méthodes de segmentation, qui selon nos critères doivent aboutir à la délimitation du volume tumoral en IRM. Les deux types de méthodes doivent être applicables à différentes pathologies cérébrales, même dans le cas de données peu nombreuses. Pour chaque objectif visé, nos critères d'évaluation sont explicités, puis les méthodes sont discutées en fonction de ces critères. L'approche la plus pertinente par rapport à nos objectifs est enfin soulignée.

### Sommaire

---

<b>2.1 Méthodes de détection de tumeurs en imagerie TEP et IRM . . . . .</b>	<b>18</b>
2.1.1 Objectifs de la détection . . . . .	18
2.1.2 Méthodes de détection en imagerie TEP et IRM . . . . .	18
2.1.3 Choix d'une méthode de détection . . . . .	20
<b>2.2 Méthodes de segmentation de tumeurs en imagerie multimodale TEP-IRM et TEP-TDM . . . . .</b>	<b>21</b>
2.2.1 Critères d'évaluation des méthodes . . . . .	21
2.2.2 Méthodes de segmentation multimodale TEP-IRM et TEP-TDM . . . . .	22
2.2.3 Choix d'une méthode de segmentation . . . . .	25

---

L'utilisation de l'imagerie multimodale en oncologie, facilitée par l'émergence des systèmes hybrides TEP-TDM puis TEP-IRM, a aussi incité à la mise en œuvre de nouvelles méthodes d'analyse conjointe des informations produites par des images de natures différentes. Nous privilégierons des méthodes non supervisées, compte-tenu de nos bases de données, qui correspondent à peu de patients et à des pathologies et radiotraceurs TEP différents. Certaines de ces méthodes sont explicitées dans ce chapitre, en distinguant les approches de segmentation de celles de détection, que nous allons présenter en premier.

## 2.1 Méthodes de détection de tumeurs en imagerie TEP et IRM

### 2.1.1 Objectifs de la détection

L'intérêt de la détection de tumeurs en imagerie varie en fonction de l'application clinique recherchée. Pour les tumeurs volumineuses, la détection permet d'initialiser un algorithme de segmentation. Le contourage de la tumeur à l'étape de détection ne doit pas être alors nécessairement précis, mais peut en revanche influencer la vitesse de convergence de l'algorithme de segmentation et le résultat final si la méthode de segmentation est sensible à l'initialisation. Pour les tumeurs de faible volume, l'enjeu de la détection est de toutes les identifier et les localiser. Si le contour obtenu pour chaque lésion n'est pas suffisamment précis, il peut être affiné par une méthode de segmentation. Cependant, la détection de lésions n'est pas aisée sur toutes les images. Par exemple, les tumeurs de faible volume ou faible métabolisme sont difficilement détectables sur des images TEP  $^{18}F$ -FDG à cause de la forte hyperfixation physiologique du cerveau. Aussi, l'objectif est recentré sur la détection du plus grand nombre de tumeurs possible, plus précisément de celles visibles sur toutes les modalités disponibles pour chaque patient. De plus, nos données étant limitées en nombre, et ayant une forte variabilité inter- et intra-base de données, la détection doit limiter l'usage d'informations préalables sur les lésions, notamment en ce qui concerne leur nombre, leur forme, leur texture ou leur intensité moyenne sur les images disponibles. Enfin, pour les méthodes de détection reposant sur la TEP, il peut aussi être intéressant de noter celles qui distinguent fixation pathologique et fixation physiologique, même si cette dernière dépend fortement du radiotracteur utilisé.

### 2.1.2 Méthodes de détection en imagerie TEP et IRM

#### Généralités

Différentes méthodes de détection sont utilisées en imagerie monomodale TEP et IRM, et multimodale IRM, TEP-TDM et TEP-IRM. D'une part, la détection peut être réalisée manuellement. En imagerie multimodale TEP-IRM et TEP-TDM, l'image servant de référence à une détection manuelle n'est pas toujours mentionnée (Markel et al., 2013; Leibfarth et al., 2015; Xu et al., 2015). Certains articles suggèrent cependant l'utilisation d'une image en particulier, l'image TEP (Han et al., 2014) ou la modalité anatomique impliquée (Guo et al., 2014). Enfin, des travaux énoncent clairement l'image sur laquelle est détectée la tumeur, par exemple l'image fusionnant la TEP à la modalité anatomique dans (Song et al., 2013). D'autre part, la détection peut être automatique. En imagerie TEP-TDM ou TEP-IRM, elle est réalisée uniquement sur l'image TEP (Bagci et al., 2013a,b; Rundo et al., 2017), et peut être guidée par des informations de la modalité anatomique (Grossiord et al., 2017). En imagerie multimodale IRM, elle est réalisée à partir de toutes les séquences disponibles (Ho et al., 2002; Menze et al., 2010). Enfin, d'autres approches n'explicitent tout simplement pas la méthode de détection, l'enjeu de la détection étant plus ou moins important en fonction de l'objectif et de la méthode de segmentation. Ainsi, les travaux de (Wojak et al., 2010) ne mentionnent pas l'initialisation de leur méthode, qui bénéficie d'une formulation convexe du problème de segmentation, et donc peu sensible à l'initialisation. Cette initialisation est en revanche explicitée dans (Wojak, 2010), et peut correspondre soit à une boîte englobant la tumeur, soit au masque du poumon atteint segmenté par approche variationnelle. La tumeur est dans les deux cas repérée visuellement.

Aussi, chaque tumeur peut être identifiée par un ou des objets de natures différentes qui peuvent dépendre de la méthode de segmentation utilisée ultérieurement. D'une part, chaque lésion peut être repérée par des voxels localisés à l'intérieur ou à l'extérieur de celle-ci (Bagci et al., 2013a,b; Han et al., 2014; Xu et al., 2015; Rundo et al., 2017). L'objectif est alors d'obtenir des marqueurs initialisant une méthode de segmentation par graphe. D'autre part, chaque lésion peut être localisée par un volume d'intérêt l'englobant (Markel et al., 2013; Guo et al., 2014; Leibfarth et al., 2015). Une méthode réunit les deux approches, en demandant à l'utilisateur de donner un voxel  $M$  et deux rayons  $r_1 < r_2$  pour chaque lésion (Song et al., 2013) afin d'initialiser une méthode de segmentation par graphe. Tous les voxels à l'intérieur la sphère de centre  $M$  et de rayon  $r_1$  correspondent alors à des marqueurs de la tumeur, alors que tous les voxels à l'extérieur de la sphère de centre  $M$  et de rayon  $r_2$  sont des marqueurs extérieurs à la tumeur.

Enfin, l'objet détecté peut correspondre à la tumeur segmentée grossièrement (Ho et al. (2002); Prastawa et al. (2004); Khotanlou et al. (2009)) ou finement (Grossiord et al., 2015, 2017).

### Approches monomodales TEP ou IRM

Nous allons maintenant étudier les méthodes de détection développées en imagerie IRM puis en TEP, répertoriées dans le tableau 2.1. Les méthodes de détection appliquées sur des images IRM en oncologie sont nombreuses, notamment dans le cas de tumeurs cérébrales (Gordillo et al., 2013). Il existe aussi des méthodes de détection appliquées à des lésions cérébrales spécifiques, comme les lésions de sclérose en plaques (García-Lorenzo et al., 2013), qui utilisent des méthodes proches de celles utilisées pour segmenter des tumeurs cérébrales et ne feront pas l'objet de cet état de l'art. Deux approches de détection automatique ont été identifiées, utilisées afin d'initialiser une méthode de segmentation non supervisée. D'une part, la détection peut être effectuée en comparant statistiquement l'image IRM à un atlas recalé sur cette image (Prastawa et al., 2004), les lésions étant les différences significatives. Le recours à un atlas, qui correspond dans cet article à une image IRM d'un cerveau sain segmenté manuellement en plusieurs classes, n'est cependant pas approprié dans le cas de tumeurs déformant les structures environnantes, et de nombreux faux positifs peuvent être détectés pour des patients déjà opérés. D'autre part, la détection peut être réalisée en comparant statistiquement les deux hémisphères cérébraux sur une image IRM (Khotanlou et al., 2009). L'avantage de cette méthode par rapport à la première est que les informations nécessaires à la détection ne sont extraites que de l'image IRM du patient. En revanche, cette approche repose sur une hypothèse forte, à savoir la présence d'une tumeur dont le signal IRM est très différent de celui de sa région symétrique par rapport au plan de symétrie qui sépare les deux hémisphères. L'hémisphère contenant la ou les tumeur(s) est détecté visuellement. Elle n'est donc pas généralisable à tout patient. Les travaux de (Khotanlou et al., 2009) proposent une deuxième méthode, partitionnant l'IRM du cerveau en plusieurs classes par une méthode de classification (Fuzzy possibilistic c-means, FPCM). La tumeur est alors associée à la plus grande composante connexe de l'image binaire de la classe d'intensité IRM la plus élevée, ce qui repose sur une hypothèse d'unicité et d'intensité moyenne de la lésion non généralisable à toute tumeur et tout patient.

En imagerie TEP, de nombreuses méthodes de segmentation non supervisées ne mentionnent pas la détection, ou l'effectuent manuellement, souvent en délimitant une région d'intérêt englobant la ou les lésion(s) (Foster et al., 2014). L'intérêt de la détection est alors d'initialiser une méthode de segmentation, notamment le seuillage utilisé en clinique. Une méthode a cependant retenu notre attention (Grossiord et al., 2015). Il s'agit d'une méthode de détection et de segmentation de lymphomes par approche hiérarchique sur des images TEP au  $^{18}F$ -FDG, plus précisément par max-tree. Il s'agit d'une représentation hiérarchique d'une image, associant un nœud à chacune des composantes connexes des seuillages successifs de l'image à tous ses niveaux de gris. Ces nœuds sont reliés par des arcs, qui renseignent sur les relations d'inclusion spatiale entre ces nœuds (le principe du max-tree est plus amplement expliqué au chapitre 3). La détection est effectuée en sélectionnant les nœuds selon un critère de forme, plus précisément leur élongation.

### Approches multimodales

Nous allons maintenant étudier les méthodes de détection développées en imagerie multimodale IRM, puis TEP-TDM et TEP-IRM répertoriées dans le tableau 2.2.

Les méthodes de segmentation multimodales appliquées sur des images IRM en oncologie sont nombreuses, notamment dans le cas de tumeurs cérébrales (Menze et al., 2015). Deux approches de détection automatique sont évoquées afin d'initialiser une méthode de segmentation non supervisée. D'une part, la détection automatique peut reposer sur l'utilisation d'un atlas (Menze et al., 2010). Les limitations sont les mêmes que celles évoquées précédemment en imagerie IRM monomodale. D'autre part, la détection d'une tumeur peut être réalisée par comparaison statistique entre une image T1 et une image T1-Gd d'un même patient, acquises au même moment (Ho et al., 2002). Cette méthode n'est applicable que dans le cas de tumeurs dont le signal se rehausse en T1-Gd.

Parmi les méthodes de détection présentées en imagerie multimodale TEP-IRM et TEP-TDM,

Références	Imagerie impliquée	Objectif	Méthode	Objet détecté	Information préalable	Distinction entre fixation pathologique et fixation physiologique
Grossiord et al. (2015)	TEP $^{18}F$ -FDG	Détection et segmentation	Max-tree	Tumeur	Forme	Automatique
Khotanlou et al. (2009)	IRM T1-Gd	Initialisation	Analyse de symétrie et FCPM	Tumeur	Localisation et nombre	Absence d'image TEP
Prastawa et al. (2004)	IRM T2	Initialisation	Statistique	Tumeur	Atlas	Absence d'image TEP

**Tableau 2.1** : Caractéristiques de méthodes de détection automatique en imagerie TEP et IRM.

celles qui sont automatiques sont appliquées sur les images SUV, créées à partir des images TEP. Dans ces méthodes, la détection est généralement effectuée en vue d'initialiser une étape de segmentation (Bagci et al., 2013a,b; Rundo et al., 2017). Le choix de l'utilisation exclusive de l'image TEP en détection peut se comprendre par la simplicité des informations fournies par cette modalité, qui permet de distinguer les régions qui fixent de celles qui ne fixent pas un radiotracteur, par rapport à celles fournies par l'IRM, comme évoqué au chapitre 1.

Ces méthodes reposent sur l'étude de l'image SUV. La première méthode développée par Bagci et al. (2013a), puis reprise dans (Bagci et al., 2013b), seuille l'image SUV en ne gardant que les voxels d'intensité comprise entre la valeur maximale du SUV  $SUV_{max}^{global}$  et  $\frac{SUV_{max}^{global}}{N}$ , avec  $N$  un paramètre positif fixé par l'utilisateur. Toutes les composantes connexes de l'image binaire résultante correspondent alors à des lésions potentielles. Pour chacune de ces lésions, les voxels d'intensité SUV égale à l'intensité maximale au sein de la lésion détectée  $SUV_{max}^{local}$  correspondent à des marqueurs internes à la tumeur. L'approche développée dans (Bagci et al., 2013b), appliquée à des patients contrairement à celle de (Bagci et al., 2013a), filtre d'abord l'image SUV et la restreint à un masque du corps entier segmenté automatiquement par morphologie mathématique. La deuxième méthode (Rundo et al., 2017) recherche automatiquement sur l'image SUV la valeur d'intensité SUV maximale  $SUV_{max}^{global}$ . Les voxels dont l'intensité est supérieure à 95 % de  $SUV_{max}^{global}$  correspondent alors à des marqueurs internes à la tumeur. La distinction entre fixation physiologique et fixation pathologique est faite manuellement par l'utilisateur dans (Rundo et al., 2017), où la méthode est appliquée à des cas de métastases cérébrales, alors qu'elle n'est pas mentionnée dans (Bagci et al., 2013a,b), dans des cas de cancer du sein et du poumon. Si ces deux méthodes permettent une détection rapide, elles ne sont en revanche pas adaptées à des cas de patients possédant des tumeurs de métabolismes et donc d'intensités SUV différents.

En revanche, la méthode hiérarchique proposée dans (Grossiord et al., 2017) et appliquée à des lymphomes est utilisée dans un contexte de lésions multiples de métabolismes potentiellement différents. De plus, il s'agit de la seule méthode de détection multimodale faisant automatiquement la distinction entre fixation physiologique et pathologique. Cependant, il s'agit d'une méthode par apprentissage nécessitant un nombre élevé de données.

### 2.1.3 Choix d'une méthode de détection

Parmi les méthodes de détection citées, l'approche développée dans (Grossiord et al., 2015) respecte nos critères de sélection. En effet, elle permet de détecter toutes les lésions sur des images TEP, sans information préalable sur le nombre ou la localisation des lésions. Elle permet aussi de détecter des lésions de métabolismes et donc d'intensités moyennes en TEP différentes, contrairement aux méthodes

Références	Imageries impliquées	Image(s) utilisée(s)	Objectif	Méthode	Objet détecté	Information préalable	Distinction entre fixation pathologique et fixation physiologique
<a href="#">Rundo et al. (2017)</a>	TEP $^{11}C$ -Méthionine et IRM	SUV	Initialisation	Seuillage	Voxels	Non	Manuelle
<a href="#">Grossiord et al. (2017)</a>	TEP $^{18}F$ -FDG et TDM	SUV	Détection et segmentation	Arbre de formes	Tumeur	Paramètres de texture	Automatique
<a href="#">Bagci et al. (2013b)</a>	TEP $^{18}F$ -FDG, IRM et TDM	SUV	Initialisation	Seuillage	Voxels	Non	Non mentionnée
<a href="#">Bagci et al. (2013a)</a>	TEP $^{18}F$ -FDG et IRM	SUV	Initialisation	Seuillage	Voxels	Non	Non mentionnée
<a href="#">Menze et al. (2010)</a>	IRM T1, T1-Gd, T2, FLAIR	IRM T1, T1-Gd, T2, FLAIR	Initialisation	Statistique	Tumeur	Atlas	Absence d'image TEP
<a href="#">Ho et al. (2002)</a>	IRM T1, T1-Gd	IRM T1, T1-Gd	Initialisation	Statistique	Tumeur	Atlas	Absence d'image TEP

**Tableau 2.2** : Caractéristiques de méthodes de détection en imagerie multimodale TEP-TDM et TEP-IRM.

reposant sur un seuillage du SUV ([Bagci et al., 2013b,a](#); [Rundo et al., 2017](#)). De plus, il s'agit de la seule méthode monomodale parmi celles présentées faisant automatiquement la distinction entre fixation physiologique et fixation pathologique. En revanche, cette méthode est appliquée à l'image TEP, et repose sur l'hypothèse d'une forme spécifique de la lésion, ce qui n'est pas toujours adaptable à tout type de tumeurs cérébrales ni aux images IRM. De plus, la méthode n'utilise que les images TEP et ne prend pas en compte d'information provenant de la modalité anatomique, ce qui a cependant été réalisé dans ([Grossiord et al., 2017](#)) mais nécessite un nombre plus élevé de données. La détection par max-tree peut cependant être facilement modifiée pour l'adapter à nos données, en définissant de nouveaux critères de sélection, comme nous le verrons au chapitre 3.

## 2.2 Méthodes de segmentation de tumeurs en imagerie multimodale TEP-IRM et TEP-TDM

### 2.2.1 Critères d'évaluation des méthodes

Parmi les méthodes de segmentation en imagerie multimodale utilisant la TEP, celles combinant la TEP à la TDM sont antérieures et plus nombreuses que celles impliquant l'IRM en phase avec l'évolution des techniques d'acquisition. Il est possible d'exploiter l'ensemble de ces méthodes, en prenant en compte les spécificités et les différences entre les modalités anatomiques impliquées, et notamment l'absence d'échelle standardisée en imagerie IRM, au contraire de l'unité Hounsfield de la TDM qui permet de caractériser les différents tissus en fonction de leur intensité, comme évoqué section 1.1.3. Aussi, la méthodologie d'évaluation des méthodes de segmentation présentées dans cette section s'articule autour de trois principaux critères en accord avec l'objectif de la thèse : la nature

du volume tumoral segmenté, la spécificité de la méthode en termes de modalités et de pathologies. Plus précisément, les approches doivent respecter trois exigences :

- l'obtention d'un volume tumoral propre à la modalité anatomique ;
- l'utilisation d'une méthode compatible avec les caractéristiques des images IRM ;
- la généralisation possible de la méthode à plusieurs types de pathologies.

Au regard de ces critères, différents types de méthodes de segmentation peuvent être envisagés. Chaque méthode peut aboutir soit à la segmentation du volume tumoral IRM, soit à la segmentation des deux volumes tumoraux TEP et IRM. Les méthodes de segmentation jointe, où un unique volume tumoral est délinéé à partir des deux modalités, ne satisfont pas le premier critère. Enfin l'adaptation possible de la méthode à d'autres pathologies, et aux images IRM si elle a été formulée initialement pour la TDM, doit être avérée, ce qui limite dans notre cas l'efficacité de certaines méthodes supervisées. De plus, le peu de données disponibles dans nos bases, chacune étant aussi associée à des pathologies et radiotraceurs TEP différents, n'assure pas la robustesse d'une approche de segmentation supervisée dans notre cas, ce qui nous a conduits à écarter les méthodes par apprentissage. Nous allons maintenant présenter les grands principes des méthodes de segmentation de tumeurs en imagerie multimodale impliquant la TEP. Nous les discuterons ensuite selon les trois critères évoqués.

## 2.2.2 Méthodes de segmentation multimodale TEP-IRM et TEP-TDM

### Généralités

Les méthodes de segmentation de tumeurs multimodales TEP-IRM et TEP-TDM se divisent principalement en deux catégories, comme illustré dans le schéma de la figure 2.1. D'une part, les méthodes de segmentation supervisées extraient préalablement des paramètres caractéristiques tumoraux d'une base de données d'apprentissage. Ces paramètres sont ensuite appliqués à de nouvelles données pour validation. Ce type de méthode nécessite une base de données d'apprentissage conséquente pour décrire la variabilité des tumeurs observées chez les patients, et doit être différente pour chaque pathologie étudiée. Par exemple, l'analyse de texture se base sur l'utilisation de marqueurs statistiques afin de distinguer la tumeur des tissus sains par des méthodes de classification (Markel et al., 2013; Grossiord et al., 2017).

D'autre part, les méthodes de segmentation non supervisées ne nécessitent pas d'information préalable sur les tumeurs à délinéer, et impliquent pour la plupart un processus d'optimisation énergétique.

Le problème de segmentation peut être par exemple formulé dans un cadre de champ de Markov (Markov Random Field, MRF), où une énergie discrète incorporant des informations de région et de contour est minimisée afin de délinéer la tumeur (Guo et al., 2014; Han et al., 2014; Song et al., 2013). Des méthodes probabilistes peuvent aussi être employées, reposant soit sur une formulation par maximum a posteriori (MAP), où chaque voxel est attribué à la classe (tumeur ou non) qui maximise une énergie probabiliste (Guo et al., 2014), soit sur la construction d'une carte de probabilités à partir des données anatomiques et fonctionnelles (Leibfarth et al., 2015). Le problème peut être résolu par des méthodes de graphes, comme dans les travaux de (Guo et al., 2014; Song et al., 2013) où les énergies markoviennes sont minimisées par coupure de graphe.

D'autres méthodes supervisées s'appuient directement sur des graphes, à l'instar de la segmentation par marche aléatoire (Random Walk, RW) (Bagci et al., 2013a,b; Rundo et al., 2017). Chaque voxel est alors représenté par un nœud du graphe, et le coût pour passer d'un voxel à un autre est représenté par un arc. La segmentation par connexité floue est une autre manière d'obtenir une énergie optimale étant donné un coût élémentaire pour passer d'un voxel à un autre (Xu et al., 2015).

Enfin, les méthodes variationnelles se basent sur l'évolution d'un contour initial par minimisation d'une fonctionnelle énergétique continue incorporant des informations de région ou de contour (suivant les modèles) et de régularisation (Wojak et al., 2010).

Si les méthodes non supervisées ne nécessitent pas de base de données d'apprentissage, elles sont en revanche paramétrées, notamment pour pondérer les informations de régularisation ou le coût pour passer d'un voxel à l'autre. De plus, étant incorporée dans un processus d'optimisation, la segmentation obtenue peut dépendre de l'initialisation, qui s'avère alors une étape cruciale.

D'autres méthodes de classification non supervisées existent, comme les C-moyennes floues (Fuzzy C-Means, FCM), attribuant à chaque voxel une classe en prenant uniquement en compte des informations d'intensité (Rundo et al., 2017). Chaque voxel a la possibilité d'appartenir à plusieurs classes, et l'attribution sélective n'est effectuée qu'en fin d'algorithme, en optimisant une fonctionnelle énergétique qui permet de calculer pour chaque voxel une fonction d'appartenance à chacune des classes.

Parmi les méthodes évoquées, nous allons maintenant discuter celles qui répondent à nos critères, et plus particulièrement la spécificité du volume tumoral segmenté.

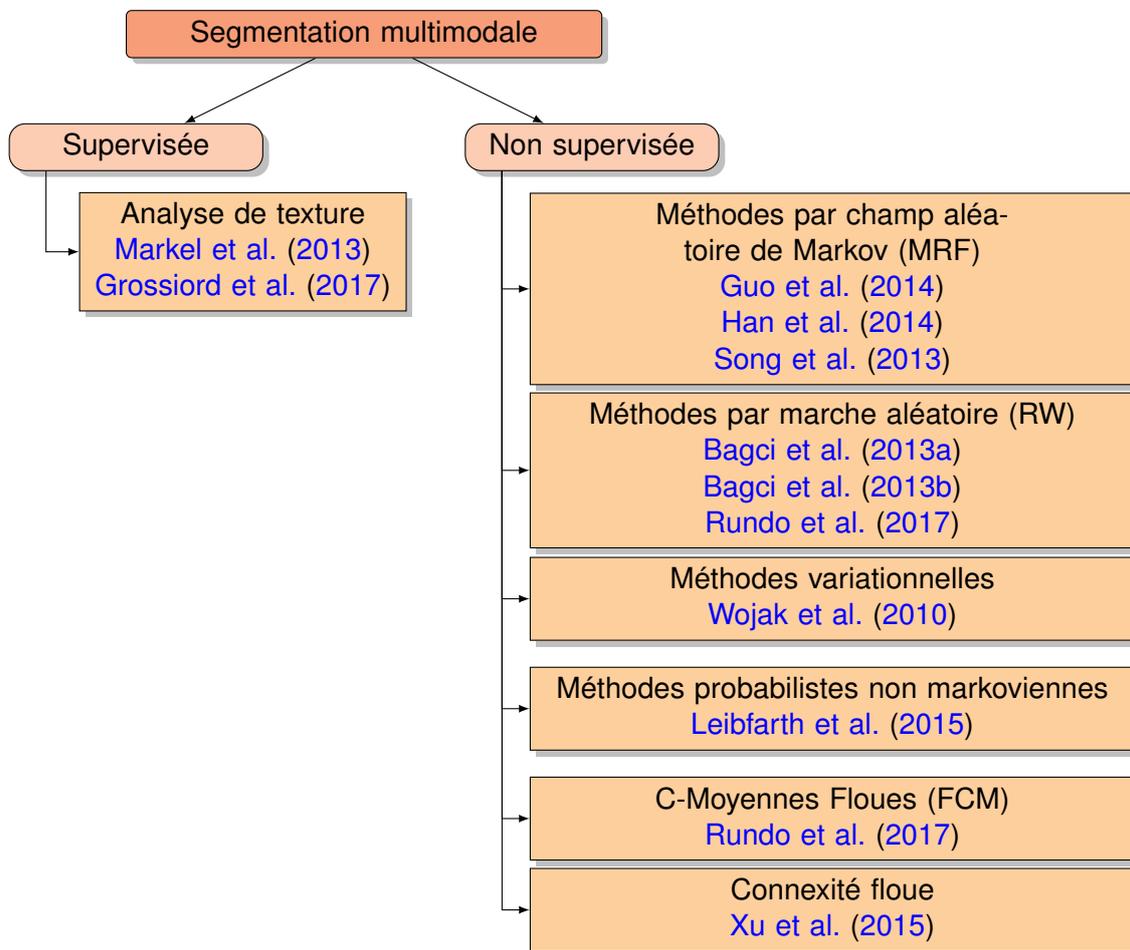


Figure 2.1 : Principales méthodes de segmentation multimodale en imagerie TEP-IRM et TEP-TDM.

### Méthodes de segmentation multimodale TEP-TDM

Parmi les méthodes présentées, deux approches délimitent un volume tumoral au moins propre à l'image anatomique sans apprentissage préalable. La première méthode (Song et al., 2013) formule la segmentation comme un problème de minimisation énergétique markovienne résolu par coupure de graphe. Deux sous-graphes sont construits, l'un pour la TEP et l'autre pour le TDM, pour prendre en compte les informations de région et de régularisation propres à chaque modalité. De plus, une information de contexte pénalisant la différence de segmentation entre la TEP et la TDM pour chaque voxel est prise en compte, mais suppose une correspondance voxel à voxel entre les deux modalités. Cette méthode nécessite aussi une initialisation manuelle. La deuxième méthode (Wojak et al., 2010) utilise les informations d'intensité de la TEP pour guider la segmentation d'une tumeur pulmonaire sur la TDM par une approche variationnelle, mais ne segmente pas la tumeur sur la TEP. L'un des avantages de cette méthode est la formulation convexe du problème de segmentation, qui est alors moins sensible à l'initialisation. Cette méthode sera plus amplement explicitée au chapitre 4.

Références	<a href="#">Leibfarth et al. (2015)</a>	<a href="#">Guo et al. (2014)</a>	<a href="#">Song et al. (2013)</a>	<a href="#">Bagci et al. (2013b)</a>	<a href="#">Han et al. (2014)</a>	<a href="#">Wojak et al. (2010)</a>
Données						
Nombre de patients	10	7	23 (évaluation segmentation TDM) + 2 (3 lésions pour évaluation segmentation TEP)	15 (75 lésions)	16	6
Pathologies	Cancer des voies aéro-digestives supérieures	Cancer du poumon	Cancer du poumon	Cancer du poumon	Cancer des voies aéro-digestives supérieures	Cancer du poumon et lymphome
Traceur TEP	$^{18}F$ -FDG	Non mentionné	$^{18}F$ -FDG	$^{18}F$ -FDG	$^{18}F$ -FDG	$^{18}F$ -FDG
Méthodes						
Segmentation	Probabiliste	Probabiliste + MRF	MRF	RW	MRF	Méthode variationnelle
Détection	Manuelle	Manuelle	Manuelle	Automatique	Manuelle	Non mentionné
Performances quantitatives par comparaison à au moins une segmentation manuelle						
DSC moyen $\pm$ écart-type	$0,75 \pm 0,12$	$0,85 \pm 0,013$	$0,81 \pm 0,080$ (TDM) $0,761 \pm 0,106$ (TEP)	0,91	$0,86 \pm 0,051$	$0,81 \pm 0,060$
Performances par rapport à nos critères						
Segmentation	<b>Jointe</b>	<b>Jointe</b>	<b>Volumes tumoraux TEP et TDM</b>	<b>Jointe</b>	<b>Jointe</b>	<b>Volume tumoral TDM</b>
Extension possible à l'IRM	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>
Adaptabilité à toute pathologie cérébrale	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>

**Tableau 2.3 :** Caractéristiques de méthodes non supervisées de segmentation multimodale TEP-TDM.

### Méthodes de segmentation multimodale TEP-IRM

Parmi les méthodes de segmentation TEP-IRM présentées, celles appliquées à des données acquises sur des systèmes séparés sont les seules à contourner un volume tumoral au moins spécifique à l'IRM. La première méthode concernée ([Bagci et al., 2013a](#)) utilise des informations d'intensité de la TEP pour initialiser le processus, afin d'extraire des marqueurs internes et externes à la tumeur, puis segmente le volume tumoral en IRM par marche aléatoire contrainte par ces marqueurs. La seconde approche ([Rundo et al., 2017](#)) délimite un volume tumoral par modalité, et se distingue de la méthode de ([Song et al., 2013](#)) appliquée à la TEP-TDM car elle utilise deux approches bien distinctes pour y parvenir, la marche aléatoire en IRM, et les FCM en TEP. Plus précisément, cette méthode segmente successivement le volume tumoral TEP, le volume tumoral IRM, et le volume tumoral TEP guidé par le volume tumoral IRM. La méthode est donc implémentée au sein d'un processus global, qui segmente

les volumes tumoraux successivement, en initialisant ou guidant la segmentation de chaque volume tumoral par celui précédemment segmenté. En revanche, la segmentation du volume tumoral IRM, réalisée en 2D et initialisée par le volume tumoral TEP, est sensible à l'initialisation et n'incorpore pas d'information spatiale au cours du processus d'optimisation. De plus, si la FCM, n'utilisant que des informations d'intensité, peut bien s'appliquer dans le cas de métastases cérébrales entourées de tissu sain d'aspect hypointense à l'IRM, cette méthode ne donnera pas de bons résultats pour d'autres pathologies cérébrales, comme les méningiomes de signal élevé à l'IRM, adjacents aux méninges elles-aussi hyperintenses à l'IRM.

Références	Rundo et al. (2017)	Leibfarth et al. (2015)	Xu et al. (2015)	Bagci et al. (2013b)	Bagci et al. (2013a)
Données					
Nombre de patients	19	10	9	21	30 (souris)
Pathologies	Métastases cérébrales	cancer des voies aérodigestives supérieures	cancer du poumon, paragangliome, maladie de Von-Hippel-Lindau	cancer du côlon et rénaux	cancer du sein (souris)
Traceur TEP	$^{11}\text{C}$ -Méthionine	$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{18}\text{F}$ -FDG
Système hybride	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Méthodes					
Segmentation	RW et FCM	Probabiliste	FC	RW	RW
Détection	Automatique	Manuelle	Manuelle	Automatique	Automatique
Performances quantitatives par comparaison à au moins une segmentation manuelle					
DSC moyen $\pm$ écart-type	-	$0,75 \pm 0,12$	0,85	0,93	-
Performances par rapport à nos critères					
Segmentation	Volumes tumoraux TEP et IRM	Jointe	Jointe	Jointe	Volume tumoral IRM
Adaptabilité à toute pathologie cérébrale	Non	Oui	Oui	Oui	Oui

**Tableau 2.4 :** Caractéristiques de méthodes non supervisées de segmentation multimodale TEP-IRM.

### 2.2.3 Choix d'une méthode de segmentation

Les méthodes de segmentation multimodale non supervisées développées pour la TEP-TDM ou la TEP-IRM conduisent donc à trois types de segmentation. La première consiste à segmenter un unique volume tumoral, obtenu en combinant des informations provenant de la TEP et de la modalité anatomique impliquée. Il s'agit de l'approche la plus présente dans l'état de l'art actuel (Leibfarth et al., 2015; Xu et al., 2015; Bagci et al., 2013b; Guo et al., 2014; Han et al., 2014). Cette approche ne respecte cependant pas notre premier critère et a donc été écartée. La seconde approche délimite un volume tumoral par modalité (Song et al., 2013; Rundo et al., 2017). Cependant, la méthode de (Song et al., 2013) pénalise la différence entre les segmentations de chaque modalité, qui présentent pourtant des divergences par la différence des deux techniques d'imagerie, tandis que la méthode de (Rundo et al., 2017) n'incorpore pas d'information spatiale, ce qui la rend difficilement applicable à tout type de pathologie cérébrale, notamment les méningiomes d'intensité moyenne IRM proche de celle des

méninges environnantes. La dernière approche consiste à délimiter le volume tumoral anatomique en incorporant des informations de la TEP. Cette dernière approche a été retenue afin de réaliser une segmentation de la tumeur sur l'IRM respectueuse des contours anatomiques et qui n'est pas sensible aux problèmes de recalage, les premières données disponibles étant obtenues par des machines différentes. De plus, les données de la machine combinée utilisées au cours de la thèse incorporant des images TEP marquée au  $^{18}\text{F}$ -FDG, sur lesquelles les petites tumeurs ne sont pas localisables et précisément contourables ont fait que la segmentation du volume tumoral TEP n'a pas été retenue comme objectif de la thèse. Parmi les deux méthodes citées (Bagci et al., 2013a; Wojak et al., 2010), seule la deuxième repose sur une formulation convexe et utilise des informations relatives à la TEP tout au long du processus, ce qui a retenu notre attention. Enfin, toutes les méthodes présentées, celle de (Wojak et al., 2010) incluse, divisent l'image ou une région d'intérêt en deux régions, la tumeur et le volume non tumoral, ce qui peut être suffisant par exemple dans le cas de cancers du poumon ou de métastases cérébrales, pour lesquels la distinction entre tumeur et tissus adjacents est bien visible sur l'IRM ou la TDM, mais pas pour toutes les tumeurs cérébrales, pour lesquelles la variabilité du signal environnant, ou même intra-tumoral, est plus forte. La modification de la méthode de (Wojak et al., 2010) afin de prendre en compte la variabilité du signal IRM environnant la tumeur est présentée au chapitre 4.

### Conclusion du chapitre

L'essor de l'imagerie multimodale TEP-TDM puis TEP-IRM s'est accompagné du développement de nouvelles méthodes d'analyse conjointe en oncologie, certaines ayant été présentées dans ce chapitre. Si plusieurs critères propres à chaque objectif visé, à savoir la détection et la segmentation de tumeurs cérébrales, ont été dégagés, il y en a cependant un valable pour les deux objectifs, plus précisément l'adaptation possible des méthodes étudiées à nos données, chacune de nos bases ayant peu de patients et étant associée à une pathologie distincte. Nous nous sommes d'une part intéressés à la détection, qui selon nos critères doit limiter les informations préalables sur les lésions recherchées, notamment en termes de localisation et de nombre. Cependant, les algorithmes de segmentation en imagerie multimodale TEP-TDM et TEP-IRM traitent cette étape soit manuellement, soit automatiquement mais uniquement par seuillage du SUV, ce qui est inadapté en cas de présence de tumeurs de métabolismes différents et nous a conduits à étudier des méthodes de détection reposant uniquement sur l'image TEP ou IRM. Parmi ces méthodes, celle reposant sur une approche hiérarchique développée dans (Grossiord et al., 2015) répond à tous nos critères, et peut s'adapter à nos données et aux images IRM, comme nous le verrons au chapitre 3.

D'autre part, nous nous sommes intéressés aux méthodes de segmentation qui, selon nos critères, doivent aboutir à un volume tumoral propre à la modalité anatomique et être adaptables aux images IRM si conçues initialement pour les images TDM. Parmi les méthodes étudiées, celle de (Wojak et al., 2010) répond à nos critères de sélection, et se différencie de plus par la formulation convexe du problème de segmentation, qui est alors moins sensible à l'initialisation. Cette méthode sera plus amplement explicitée chapitre 4.

# Chapitre 3

## Détection de tumeurs cérébrales à partir de l'IRM et de la TEP

Ce chapitre présente une méthode de détection de lésions cérébrales dans l'objectif d'initialiser une méthode de segmentation qui sera explicitée au chapitre 4. La méthode de détection que nous proposons repose sur une représentation hiérarchique de l'image TEP ou IRM par max-tree et sur la formulation d'un critère de sélection des nœuds fondé sur le contexte spatial. Le principe général du max-tree est d'abord présenté, de l'étape de création de l'arbre à celle de l'obtention finale d'une détection. Nous présentons ensuite la méthode proposée, et plus particulièrement un critère reposant sur le contexte spatial des nœuds, conçu plus spécifiquement pour les images TEP et IRM, qui peut être précédé d'un critère de pré-sélection, conçu pour les images TEP. Nous explicitons ensuite le socle générique de notre algorithme, et les choix adaptables aux données. Les résultats obtenus sur l'ensemble des données sont ensuite présentés puis discutés afin de souligner les performances, mais aussi des limites de notre méthode.

### Sommaire

<b>3.1 Principe général des représentations par max-tree</b>	<b>27</b>
3.1.1 Création du max-tree	28
3.1.2 Critère de sélection	28
3.1.3 Sélection des nœuds	30
<b>3.2 Méthode proposée</b>	<b>30</b>
3.2.1 Conception d'un critère de pré-sélection des nœuds	30
3.2.2 Conception d'un critère de contexte	31
3.2.3 Sélection des nœuds	32
<b>3.3 Adaptation de l'algorithme aux jeux de données</b>	<b>33</b>
3.3.1 Paramètres et processus indépendants du jeu de données	34
3.3.2 Paramètres et formulations modulables en fonction des données	35
<b>3.4 Evaluation de l'approche proposée</b>	<b>36</b>
3.4.1 Validation expérimentale de la méthode	36
3.4.2 Evaluation générale	38
3.4.3 Influence des paramètres	42
<b>3.5 Discussion et conclusion</b>	<b>43</b>
3.5.1 Points forts de la méthode	43
3.5.2 Améliorations possibles	45

### 3.1 Principe général des représentations par max-tree

Nous présentons le déroulement d'un algorithme de max-tree, appliqué pour la segmentation aussi bien que pour le filtrage. La méthode se divise en trois étapes : la création de l'arbre, la sélection des nœuds d'intérêt, et la reconstruction finale de l'image à partir de ces nœuds.

### 3.1.1 Création du max-tree

Soit  $\Omega$  le domaine de l'image ( $\Omega \subset \mathbb{Z}^3$  pour la formulation discrète et  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$  pour la formulation continue). Une image est définie comme une fonction  $I$  de  $\Omega$  dans  $\mathbb{N}$  ou  $\mathbb{R}^+$  dans le cas d'images à valeurs continues. Dans ce chapitre,  $I$  représente l'image TEP ou IRM, et  $I(x)$  l'intensité de l'image  $I$  en un voxel  $x$ . L'ensemble de niveau  $n$  de  $I$  est défini par  $L_n(I) = \{x \in \Omega \mid I(x) \geq n\}$ . Le max-tree, utilisé en segmentation ou en filtrage d'images (Salembier et al., 1998), est une représentation hiérarchique des composantes connexes des ensembles de niveau d'une image, conçue pour faire ressortir les régions de plus fortes intensités. Il s'agit plus particulièrement d'un arbre composé de nœuds, associés aux régions uniformes d'une image  $I$ , aussi appelées zones plates (figure 3.1a), et reliées par des arcs symbolisant les relations spatiales d'inclusion, que nous allons maintenant expliciter.

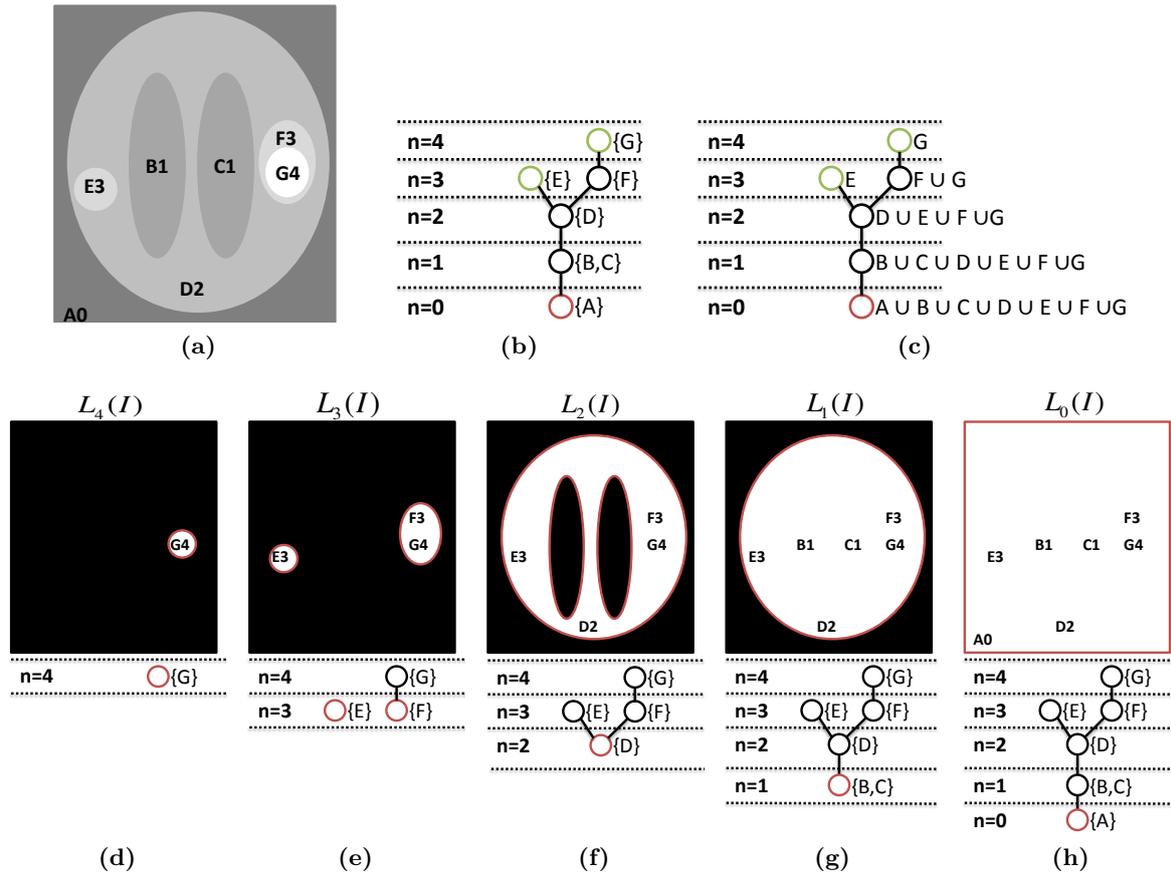
La première étape de tout processus impliquant un max-tree est la création de l'arbre. La méthode la plus classique repose sur l'algorithme *union find* (Tarjan, 1975). D'autres méthodes ont été développées afin d'optimiser la création de l'arbre (Carlinet et Géraud, 2014), mais ne seront pas décrites ici pour simplifier l'exposé. L'idée générale de cette étape consiste à rechercher des relations d'inclusion spatiale entre chaque composante connexe d'un ensemble de niveau donné et une composante connexe d'un ensemble de niveau inférieur, en effectuant séquentiellement la recherche de la plus forte à la plus faible valeur d'intensité  $n$  (figure 3.1). Plus précisément, un nœud  $N$  de niveau  $n$  est relié à un nœud  $M$  de niveau  $m$ , avec  $n < m$ , si la composante connexe de  $L_m$  associée à  $M$  est spatialement incluse dans la composante connexe de  $L_n$  associée à  $N$ , et si c'est la première fois dans le processus itératif que le volume de la composante connexe de l'ensemble de niveau associé à  $M$  augmente. Cette dernière contrainte confère au graphe résultant une structure d'arbre. Par exemple, l'étude de  $L_3$  sur la figure 3.1e permet de relier les nœuds  $F$  et  $G$ , car non seulement les régions associées sont incluses dans une même composante connexe de  $L_n$  au niveau  $n = 3$ , mais c'est aussi la première fois dans le processus itératif que la composante connexe incluant la région homogène  $G$  augmente de volume. En revanche, si les régions homogènes  $D$  et  $G$  sont bien incluses dans la même composante connexe sur la figure 3.1f, le volume de la composante connexe incluant  $G$  avait déjà augmenté comme évoqué précédemment, ce qui justifie que les nœuds  $D$  et  $G$  ne soient pas directement reliés dans l'arbre. Le max-tree ainsi créé, que l'on note  $MT$  dans la suite du chapitre, est orienté de la racine qui est le nœud de plus bas niveau, et correspond au fond dans une image TEP ou IRM (nœud  $A$  sur la figure 3.1b), vers les feuilles qui sont les nœuds associés aux régions de plus fortes intensités (nœuds  $E$  et  $G$  sur la figure 3.1b), associées aux tumeurs potentielles.

Il est possible de définir plus précisément les relations hiérarchiques entre deux nœuds. Ainsi, un nœud  $M$  de niveau  $m$  est un descendant d'un nœud  $N$  de niveau  $n$  si  $n < m$  et s'il existe un chemin, alternant des nœuds et des arcs, reliant  $M$  à  $N$  et ne passant pas par au moins un nœud de niveau inférieur à  $n$ . L'ensemble des descendants d'un nœud  $M$  est noté  $\mathcal{D}(M)$  (par exemple  $\mathcal{D}(D) = \{E, F, G\}$  sur la figure 3.1a). Parmi les descendants de  $M$ , on qualifie de directs ceux qui lui sont directement reliés dans l'arbre, et on notera  $\mathcal{DD}(M)$  l'ensemble des descendants directs de  $M$  (par exemple,  $\mathcal{DD}(D) = \{E, F\}$  sur la figure 3.1a). À l'inverse, le nœud  $N$  est dit ancêtre du nœud  $M$ . L'ensemble des ancêtres d'un nœud  $M$  est noté  $\mathcal{A}(M)$ . Dans la suite du chapitre, on désignera par branche tout chemin allant d'une feuille à la racine. Enfin, le max-tree est représenté par l'un des deux formalismes équivalents existant dans l'état de l'art (figures 3.1b et 3.1c). Pour ne pas alourdir la notation, nous utiliserons le premier, mais il convient de garder à l'esprit qu'un nœud de l'arbre à un niveau  $n$  correspond à une composante connexe de  $L_n$ , ce qui est plus clair dans le second formalisme.

### 3.1.2 Critère de sélection

La représentation d'une image par max-tree permet de mettre en œuvre des approches hiérarchiques de segmentation morphologique. Celles-ci reposent sur l'attribution d'un critère pertinent à chaque nœud. Plus précisément, un critère sélectionne un nœud s'il vérifie une propriété attendue de l'objet recherché dans l'image. On appelle attribut une mesure de cette propriété.

Trois catégories de critères de sélection des nœuds se dégagent de l'état de l'art portant sur des attributs géométriques (Vincent, 1993, 1994; Salembier et al., 1998; Westenberg et al., 2007; Xu et al., 2013b; Grossiord et al., 2015), des informations d'intensité (Salembier et al., 1998)



**Figure 3.1 :** Principe de création du max-tree. (a) Image synthétique  $I$  composée de régions uniformes (identifiées par une lettre) d'intensité  $n$  (par exemple  $F3$  indique que la région  $F$  a le niveau 3). (b) et (c) Max-tree de  $I$  représenté dans les deux formalismes de l'état de l'art, en orientant les nœuds de la racine (en rouge) vers les feuilles (en vert). (d) à (h) Construction itérative du max-tree de  $I$ , reposant sur l'étude des composantes connexes des ensembles de niveau de  $I$  (contourées en rouge).

et/ou spatiales (Naegel et Wendling, 2010; Xu et al., 2012, 2013a).

Les critères géométriques reposent sur l'hypothèse que l'objet recherché n'a pas de forme complexe, et privilégient des nœuds de forme plus ou moins compacte (ronde ou allongée). Des paramètres de forme sont alors calculés pour chaque nœud, en se basant sur l'aire (Vincent, 1993, 1994), la simplicité (Salembier et al., 1998), l'ellipse englobante minimale (Xu et al., 2013b), ou les moments d'inertie (Westenberg et al., 2007; Grossiord et al., 2015).

Les critères fondés sur l'intensité décrivent l'objet recherché par la distribution de son intensité. L'un de ces attributs est l'entropie (Salembier et al., 1998), de valeur proche de 0 pour les nœuds représentant un objet d'intensité homogène, et proche de 1 pour les nœuds associés à une région hétérogène en intensité.

Si les deux premiers types de critères reposent sur des propriétés inhérentes au nœud lui-même, le dernier prend en compte des informations relatives à son environnement spatial. L'une des manières de procéder est d'utiliser un critère de contraste (Naegel et Wendling, 2010), permettant de distinguer le nœud de son volume environnant, s'inspirant de méthodes classiques de segmentation par recherche de seuil optimal (Otsu, 1979). Il est aussi possible d'utiliser une approche d'inspiration variationnelle, en prenant comme attribut une fonctionnelle énergétique incorporant des informations de région et de contour, comme celle du modèle de Mumford-Shah utilisée en segmentation (Mumford et Shah, 1989), que nous évoquerons au chapitre 4. Contrairement à la formulation énergétique dans une approche de segmentation globale, où la partition optimale de l'image minimise cette fonctionnelle, chaque nœud a une valeur énergétique locale, d'autant plus faible que le nœud en question correspond à un

objet d'intérêt. Contrairement à la méthode développée dans (Xu et al., 2013a), celle de (Xu et al., 2012) remplace les informations de région par des informations de contexte, et définit trois volumes par nœud : une couronne intérieure, une couronne extérieure, et la réunion des deux. L'attribut proposé permet de décider si l'interface entre les deux premiers volumes mentionnés définit un contour statistiquement significatif. L'intérêt de cette dernière formulation est de prendre en compte le contexte spatial du nœud considéré. Si la plupart de ces critères est calculée à partir d'un seul nœud, certaines méthodes proposent d'attribuer à un nœud une fonction basée sur la différence entre la valeur de l'attribut calculé en ce nœud et celle calculée en un autre nœud de la même branche, sa feuille par exemple (Grossiord et al., 2015).

### 3.1.3 Sélection des nœuds

L'étape finale est la sélection des nœuds de l'arbre selon l'attribut choisi. Les méthodes de sélection envisagées dépendent d'une propriété appelée croissance. Plus précisément, un critère  $\chi$  est dit croissant si  $X \leq Y$  implique  $\chi(X) \leq \chi(Y)$ . En appliquant cette définition aux relations hiérarchiques entre nœuds, construites à partir de l'inclusion, un critère  $\chi$  est dit croissant si sa valeur est plus faible pour un nœud fils que pour un nœud parent. C'est le cas de l'aire, qui est par exemple de plus faible valeur pour le nœud  $G$  que pour le nœud  $F$  sur la figure 3.1a. Pour un critère croissant, la décision classique consiste à garder tous les nœuds de valeur de critère supérieure ou égale à une valeur  $s$ , et donc à élaguer l'arbre à partir des feuilles de valeur de critère inférieure à  $s$ .

En revanche, pour des critères qui ne sont pas croissants, et qui peuvent alors prendre des valeurs supérieures ou inférieures au seuil  $s$  à n'importe quel niveau de l'arbre, la démarche précédente n'est pas envisageable. Trois stratégies classiques ont été décrites pour des critères non croissants (Salembier et al., 1998; Salembier et Wilkinson, 2009) : la décision directe, min, et max. La décision directe ne garde que les nœuds dont la valeur de critère est supérieure ou égale à une valeur  $s$ . Si cette méthode sélectionne rapidement les nœuds, elle n'exploite pas les relations hiérarchiques. La décision min garde un nœud si la valeur de son critère est supérieure ou égale à  $s$  et si tous ses ancêtres ont aussi été sélectionnés. Enfin, la décision max ne choisit pas un nœud si la valeur de son critère est inférieure à  $s$  et si tous ses descendants n'ont pas été sélectionnés non plus. D'autres stratégies plus complexes existent, comme la formulation de la décision de la sélection des nœuds comme un problème d'optimisation (Salembier et al., 1998), ou la transformation de l'arbre afin d'obtenir un critère de sélection croissant (Xu et al., 2013a, 2016; Grossiord et al., 2015).

## 3.2 Méthode proposée

Nous présentons maintenant la méthode de détection de lésions en imagerie TEP-IRM. L'application de la méthode aux images TEP exclusivement a fait l'objet d'une publication (Urien et al., 2017).

### 3.2.1 Conception d'un critère de pré-sélection des nœuds

Une fois le max-tree créé, les nœuds les plus pertinents sont sélectionnés selon un critère défini. Dans notre algorithme de détection, on s'attend à ce que ces nœuds correspondent à des tumeurs potentielles et soient sélectionnés à un niveau proche d'une feuille. Cependant, il peut être compliqué de séparer sur une image TEP une tumeur d'une région adjacente de fixation physiologique du radiotracer, notamment les noyaux gris centraux, ou toute autre partie du cerveau sur les images TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG. Nous proposons d'appliquer préalablement un critère de pré-sélection  $\chi_{ps}$  pénalisant les nœuds associés à un volume englobant à la fois une tumeur potentielle et une région de fixation physiologique de radiotracer TEP. Nous faisons deux hypothèses :

- Un nœud correspondant à la situation décrite ci-dessus devrait avoir plusieurs descendants directs.
- La différence de volume entre ce nœud et au moins un de ces descendants direct doit être remarquable.

Nous notons  $\widehat{N}$  le volume de la composante connexe de  $L_n(I)$ , l'ensemble de niveau  $n$  de  $I$ , associée à un nœud  $N$  du max-tree, et  $|\widehat{N}|$  son cardinal.

Nous définissons un premier critère de pré-sélection  $\chi_{ps}^1$ , qui prend ses valeurs dans  $[0, 1]$  :

$$\chi_{ps}^1(N) = \max_{N^i \in DD(N)} \frac{|\widehat{N}| - |\widehat{N}^i|}{|\widehat{N}|} \quad (3.1)$$

De plus, la fusion d'une région associée à une tumeur potentielle et d'une région de fixation physiologique ne devrait pas concerner les nœuds de trop grand volume, associé à la combinaison de toute la fixation physiologique et pathologique. Le critère résultant  $\chi_{ps}^2$  est défini de la manière suivante :

$$\chi_{ps}^2(N) = e^{-\left(\frac{|\widehat{N}|}{K_{ps}|I_b|}\right)^2} \quad (3.2)$$

où  $K_{ps}$  est un paramètre positif et  $I_b$  le masque binaire de la tête ou du cerveau.

Le critère de pré-sélection finalisé  $\chi_{ps}$  résulte de la combinaison conjonctive des deux critères précédents :

$$\chi_{ps}(N) = \chi_{ps}^1(N)\chi_{ps}^2(N) \quad (3.3)$$

L'intérêt de l'agencement des différents termes dans la conception de  $\chi_{ps}$  est illustré sur un patient dans le paragraphe 3.4.1.

### 3.2.2 Conception d'un critère de contexte

Nous présentons maintenant l'étape clé de notre méthode de détection : la conception du critère de sélection des nœuds. Parmi les catégories d'attributs décrits dans le paragraphe 3.1.2, celle prenant en compte l'environnement spatial est bien adaptée à la recherche de tumeurs, pour lesquelles le signal se distingue au moins de celui d'une partie du tissu sain environnant en TEP et en IRM. Pour les méthodes impliquant directement le volume contextuel spatial (Naegel et Wendling, 2010; Xu et al., 2012), le critère est conçu pour prendre une faible valeur pour les nœuds tels que leur volume environnant forme une classe distincte de celle constituée d'une partie ou de la totalité du nœud. En revanche, la valeur de ce critère pourrait varier d'un nœud à l'autre, en assimilant un nœud à une tumeur potentielle, ce qui a des répercussions dans l'étape de sélection des nœuds, faisant souvent intervenir une valeur seuil de critère. Le choix de dédier le critère spatial à la recherche de tumeurs est aussi motivé par l'idée de lui donner un sens biologique. De plus, le max-tree remplit ici un objectif de détection, qui doit être rapide, et permettre de trouver un maximum de tumeurs potentielles, tout en évitant des faux positifs trop nombreux.

Au regard de ces différents objectifs, nous proposons un critère de contexte spatial  $\chi_c$  appliqué à chaque nœud  $N$  de  $MT$ , reposant sur l'hypothèse que l'intensité  $I$  de la tumeur est supérieure à celle de son volume environnant. Plus précisément, notre critère repose sur la comparaison entre l'intensité moyenne d'une région et de son contexte spatial, chaque région correspondant à une composante connexe d'un ensemble de niveau  $n$  de l'image  $I$ ,  $L_n(I)$ , et notée comme précédemment  $\widehat{N}$ . Le volume contextuel de la région associée au nœud  $N$ , noté  $C_{\widehat{N}}$ , est défini en utilisant la carte de distance à  $\widehat{N}$ , associant à chaque voxel  $x$  de l'image  $I$  la valeur  $D_{\widehat{N}}(x) = \min_{y \in \widehat{N}} d(x, y)$  où  $d$  est la distance entre deux voxels (nous avons choisi la distance euclidienne). Le volume contextuel  $C_{\widehat{N}}$  est obtenu en seuillant cette fonction, ce qui s'écrit  $C_{\widehat{N}} = \{x \in \Omega \mid 0 < D_{\widehat{N}}(x) \leq s\}$ , avec  $s$  une valeur positive.

Nous construisons alors le critère à valeurs positives  $\chi_c^1$ , de valeur supérieure à 1 pour des nœuds associés à des tumeurs potentielles qui, d'après notre hypothèse, ont un signal plus intense que celui de leur volume environnant :

$$\chi_c^1(N) = \frac{\mu(I, \widehat{N})}{\mu(I, C_{\widehat{N}})} \quad (3.4)$$

où  $\mu(I, V)$  représente la valeur de l'intensité moyenne de l'image  $I$  au sein du volume  $V$ .

Cependant, ce critère prend aussi des valeurs élevées pour des nœuds associés à des régions volumineuses. Si  $I = I_{TEP}$ , ce cas est possible pour des nœuds associés à la quasi-totalité de la fixation physiologique et pathologique du radiotraceur. Si  $I = I_{IRM}$ , cette situation correspond à la détection de structures hyperintenses volumineuses comme les méninges. Nous avons donc conçu un deuxième critère  $\chi_c^2$ , pénalisant les nœuds de trop grand volume en prenant dans ce cas des valeurs positives faibles :

$$\chi_c^2(N) = e^{-\left(\frac{|\widehat{N}|}{K_c^1 |I_b|}\right)^2} \quad (3.5)$$

où  $K_c^1$  est un paramètre positif.

Enfin, les régions de trop faible volume peuvent être détectées à tort, ce qui augmente aussi considérablement le nombre de tumeurs détectées et le temps de calcul. Notre troisième critère  $\chi_c^3$  prend des valeurs positives élevées dans ce genre de situation :

$$\chi_c^3(N) = \frac{K_c^2}{|\widehat{N}|} \quad (3.6)$$

où  $K_c^2$  représente un paramètre positif.

Notre critère de contexte finalisé  $\chi_c$  résulte de la combinaison des trois critères évoqués précédemment :

$$\forall N \in MT, \quad \chi_c(N) = \chi_c^1(N) \chi_c^2(N) - \chi_c^3(N) \quad (3.7)$$

Nous justifions la combinaison effectuée de la manière suivante :

- Le produit des deux premiers critères est d'abord réalisé afin de garantir la conjonction de ces critères. Si  $\chi_c^1(N) < 1$ , la valeur de ce produit est inférieure à 1. Dans le cas contraire, cette valeur dépend du volume de la région associée au nœud  $N$ . La formulation exponentielle permet de pénaliser de manière forte les nœuds correspondant à la quasi-totalité du cerveau ou de la tête, pour lesquels  $\chi_c^1(N)$  est très élevée. La valeur du produit est alors inférieure à 1.
- Notre critère de contexte spatial est obtenu en soustrayant le troisième critère du produit des deux premiers. Si  $\chi_c^1(N) \chi_c^2(N)$  est inférieur à 1, la soustraction permet d'obtenir un critère de valeur aussi inférieure à 1. Pour un nœud  $N$  associé à une région de faible volume, le produit  $\chi_c^1(N) \chi_c^2(N)$  a une valeur proche de  $\chi_c^1(N)$ . Si le volume de cette région est inférieur à  $K_c^2$ ,  $\chi_c^3(N)$  est supérieure à 1, ce qui a davantage de chance de rendre  $\chi_c$  inférieur à 1, la valeur de  $\chi_c^1(N)$  associée à une tumeur potentielle étant expérimentalement comprise entre 1 et 1,5. La pénalisation des nœuds associés à des régions de faible volume n'est pas formulée à l'aide d'un produit comprenant une fonction exponentielle, contrairement à la pénalisation des nœuds associés à des régions de fort volume, car cette option conduit à une diminution importante de la valeur du critère.

Ainsi, seuls les nœuds pour lesquels  $\chi_c$  est supérieur à 1 sont sélectionnés pour la dernière étape. L'intérêt de l'agencement des différents termes dans la conception de  $\chi_c$  est illustré sur un patient dans le paragraphe 3.4.1.

### 3.2.3 Sélection des nœuds

La détection des tumeurs potentielles est effectuée en appliquant d'abord le critère de pré-sélection, puis le critère de sélection des nœuds.

D'une part, le critère de pré-sélection  $\chi_{ps}$  n'est appliqué qu'aux nœuds ayant plus d'un descendant direct. Le processus de pré-sélection à l'aide du critère  $\chi_{ps}$  est itératif, et favorise les nœuds pour lesquels  $\chi_{ps}$  est élevée (voir algorithme 1). Parmi ces nœuds, celui de valeur maximale  $\chi_{ps}$  et tous ses ancêtres ne sont plus éligibles ni à la pré-sélection ni à la sélection. Les nœuds descendants du nœud de valeur de critère  $\chi_{ps}$  maximale restent éligibles à la sélection, mais ne sont plus pris en compte à l'étape de pré-sélection. L'étape de pré-sélection s'arrête lorsqu'il ne reste plus de nœuds ayant au moins un descendant direct éligible à la pré-sélection (figure 3.2c).

Ces principes sont illustrés sur la figure 3.2. Le seul nœud du max-tree montré sur la figure 3.2a ayant plus d'un descendant direct est le nœud  $D$  représenté en rouge figure 3.2b, pour lequel  $\mathcal{DD}(D) =$

$\{E, F\}$ . Si  $D$  et tous ses ancêtres ( $\mathcal{A}(D) = \{A, B, C\}$ ) ne sont plus pris en compte ni dans l'étape de pré-sélection ni dans l'étape de sélection des nœuds, ce qui est indiqué en pointillés figure 3.2b, les descendants de  $D$  ( $\mathcal{D}(D) = \{E, F, G\}$ ) le restent, ce qui est indiqué par des nœuds verts figure 3.2b. L'étape de pré-sélection des nœuds est alors terminée, car le seul nœud possédant plus d'un descendant direct a été traité.

---

**Algorithme 1** Pré-sélection de nœuds à l'aide du critère  $\chi_{ps}$

---

**Entrées :**  $I, k = 0, MT^k = MT$

**Sorties :**  $MT$  (max-tree obtenu après application de  $\chi_{ps}$ )

**Tant que**  $\exists N \in MT^k \mid |\mathcal{D}(N)| \geq 2$  **faire**

$k = k + 1$

$N^k = \arg \max_N \chi_{ps}(N)$

$MT^k = MT^{k-1} \setminus \{N^k \cup \mathcal{A}(N)\}$

**Fin tant que**

$MT = MT^k$

---

D'autre part, la sélection des nœuds est effectuée parmi ceux qui ont été retenus à l'étape de pré-sélection. L'idée de cette étape est de sélectionner au plus un nœud par branche, et de favoriser la sélection des nœuds de plus forte valeur de critère  $\chi_c$ . La détection est obtenue selon le processus itératif décrit par l'algorithme 2, et qui procède de la manière suivante. Le max-tree initial  $MT^0$  est composé de nœuds de valeur de  $\chi_c$  supérieure ou égale à 1, et donc potentiellement associés à des tumeurs. A chaque itération  $k$ , le nœud  $N^k$  de valeur maximale  $\chi_c$  parmi les nœuds de  $MT^k$  est sélectionné. Si cette valeur maximale est atteinte en plusieurs nœuds, l'algorithme sélectionne arbitrairement l'un de ces nœuds, plus précisément celui le plus haut et le plus à gauche dans l'arbre  $MT^k$ . Le nœud sélectionné ainsi que tous ses ancêtres et descendants sont supprimés de l'arbre  $MT^k$ . Le volume associé au nœud sélectionné, qui correspond à l'une des composantes connexes d'un ensemble de niveau de  $I$  est ajouté à la détection binaire  $T^k$ . La sélection est terminée lorsque l'arbre  $MT^k$  ne contient plus de nœuds.

Ce processus est illustré sur la figure 3.2. On applique aux nœuds  $E, F$  et  $G$  sélectionnés à l'étape de pré-sélection le critère  $\chi_c$  (figure 3.2d). Ils sont tous admissibles à l'étape de sélection car de valeur  $\chi_c$  supérieure à 1, ce qui est représenté en vert sur la figure 3.2d. Parmi ces nœuds,  $F$  est celui de valeur maximale  $\chi_c$ , ce qui est indiqué en rouge sur la figure 3.2e. Il est retenu pour la segmentation (figure 3.2g), mais lui et ses descendants n'interviennent plus dans l'étape de sélection, ce qui est indiqué en pointillé sur la figure 3.2e. Le seul nœud restant est alors  $E$ , qui est pris en compte dans la segmentation (figure 3.2g).

---

**Algorithme 2** Sélection de nœuds à l'aide du critère  $\chi_c$

---

**Entrées :**  $I, MT, k = 0, MT^k = \{N \in MT \mid \chi_c(N) \geq 1\}, T^k = \emptyset$

**Sorties :**  $T$  (nœuds sélectionnés)

**Tant que**  $MT^k \neq \emptyset$  **faire**

$k = k + 1$

$N^k = \arg \max_{N \in MT^k} \chi_c(N)$

$MT^k = MT^{k-1} \setminus \{N^k \cup \mathcal{A}(N) \cup \mathcal{D}(N)\}$

$T^k = T^{k-1} \cup \{N^k \cup \mathcal{D}(N)\}$

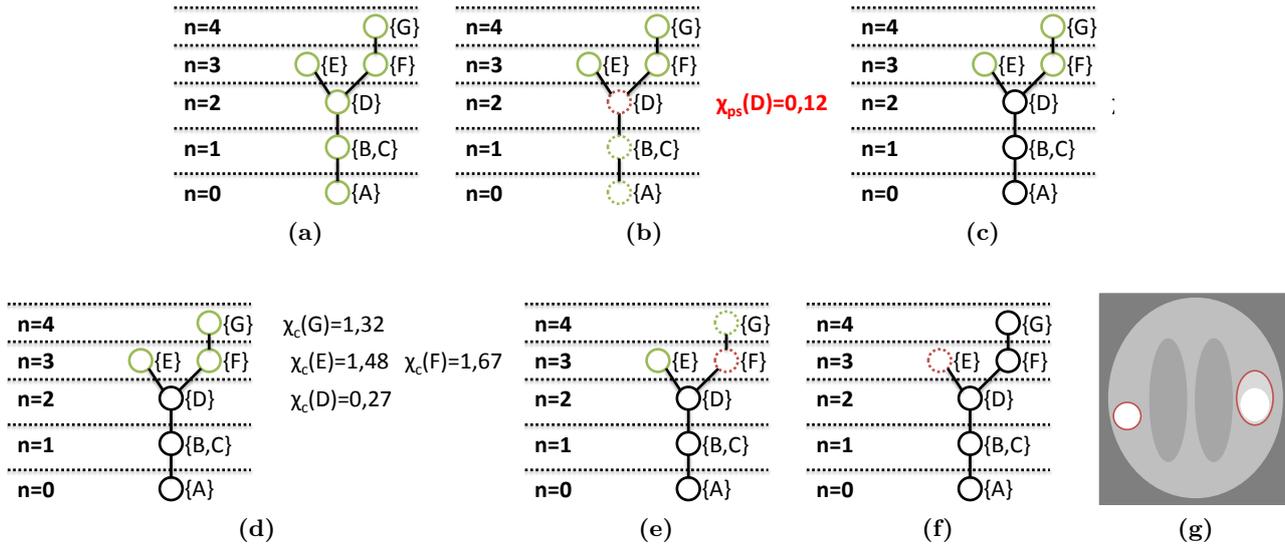
**Fin tant que**

$T = T^k$

---

### 3.3 Adaptation de l'algorithme aux jeux de données

La méthode de détection a été testée sur les données présentées dans l'annexe A. Si l'enjeu de l'étape de la détection est crucial pour les lésions cérébrales (nommées  $LC$  dans l'annexe A), qui sont



**Figure 3.2 :** Principe de sélection des nœuds. A chaque étape sont indiqués les nœuds qui sont potentiellement sélectionnables (en vert), et parmi ces nœuds, celui de valeur de critère maximale (en rouge) et ceux qui ne seront par conséquent plus sélectionnables à partir de l'étape suivante (en pointillés). (a-c) Pré-sélection des nœuds en appliquant le critère de pré-sélection  $\chi_{ps}$  à tous les nœuds possédant plusieurs descendants directs. (d-f) Sélection des nœuds en appliquant le critère de contexte  $\chi_c$  aux nœuds retenus en (c). Parmi ces nœuds, la recherche n'est effectuée qu'en considérant ceux pour lesquels  $\chi_c$  est supérieure à 1. (g) Contours de la détection obtenue par max-tree superposés à l'image synthétique.

potentiellement nombreuses, de faible volume, et peu visibles sur les images  $^{18}F$ -FDG si elles ont un faible métabolisme, il est moindre pour les tumeurs volumineuses et potentiellement peu nombreuses comme les méningiomes ( $M$  dans l'annexe A) et les gliomes ( $G$  dans l'annexe A). Aussi l'évaluation de la détection sera privilégiée sur les données  $LC$ , mais sera aussi effectuée sur les données  $M$  et  $G$  afin d'initialiser l'algorithme de segmentation.

### 3.3.1 Paramètres et processus indépendants du jeu de données

Le but de notre approche est de détecter des tumeurs tout en respectant la spécificité de chaque modalité impliquée, comme les dimensions des voxels et les contours des tumeurs. La première étape de notre processus global de segmentation est la sélection de marqueurs des lésions. Cette première sélection est réalisée par une détection par max-tree sur l'image SUV restreinte au masque  $I_b$  et dont les valeurs d'intensité sont arrondies afin d'obtenir des zones plates. Le critère de sélection des nœuds  $\chi_c$  utilise en revanche l'intensité de l'image TEP. De plus, le critère de pré-sélection des nœuds  $\chi_{ps}$  n'est pas préalablement appliqué pour s'assurer qu'on détecte des lésions potentielles de volume suffisamment grand pour passer l'étape de sur-échantillonnage. En effet, une fois cette étape réalisée, l'image binaire (DetTEP) de cette détection est sur-échantillonnée à la résolution de l'IRM à l'aide d'une interpolation au plus proche voisin, l'intérêt de cette interpolation résidant dans l'obtention d'une image binaire pouvant être exploitée directement sans seuillage préalable. Si les images TEP et IRM ne sont pas issues de la même machine, la transformation estimée par recalage de l'image TEP sur l'image IRM est appliquée à DetTEP avant rééchantillonnage.

La détection est ensuite réalisée sur l'image TEP rééchantillonnée à la résolution de l'IRM ou sur l'image IRM, comme mentionné dans la section suivante. Le max-tree n'est pas créé sur toute l'image, mais seulement à partir des nœuds ayant une intersection non vide avec la détection DetTEP recalée et/ou rééchantillonnée à la résolution de l'IRM. Chaque lésion détectée sur DetTEP rééchantillonnée ne doit pas être forcément entièrement incluse dans l'un des nœuds du max-tree de l'image TEP rééchantillonnée ou IRM afin de prendre en compte les différences de résolution, mais aussi de volume tumoral entre les deux modalités. L'image binaire de la détection sur l'IRM est notée DetIRM, et celle de la détection sur l'image TEP rééchantillonnée DetTEPr.

Les valeurs des hyperparamètres sont les mêmes pour l'ensemble des données. Les hyperparamètres intervenant dans le critère de sélection  $\chi_c$  sont fixés empiriquement à  $s = 1$  voxel,  $K_c^1 = 0,5$  et  $K_c^2 = 25\text{mm}$ . Le choix de  $s$  permet de s'assurer qu'il y a toujours au moins un voxel dans le volume environnant la lésion réelle détectée, les tailles des voxels des images TEP et IRM variant d'une cohorte à l'autre, voire au sein d'une même cohorte pour les images IRM (annexe A). De plus, une fois le volume environnant la lésion potentielle calculé, il est restreint au masque du cerveau, même dans le cas de méningiomes, car on suppose que chaque lésion est en contact avec le cerveau. Le seul hyperparamètre intervenant dans le critère de sélection  $\chi_{ps}$  est fixé à  $K_{ps} = 0,5$ .

L'influence de la valeur de ces hyperparamètres sur le résultat de détection est évaluée à la section 3.4.3.

### 3.3.2 Paramètres et formulations modulables en fonction des données

Les choix de paramètres ou d'images propres aux données sont répertoriés dans le tableau 3.1.

Afin d'étudier conjointement l'image TEP et l'image IRM dans la détection, mais aussi par la suite dans la segmentation, une première étape de rééchantillonnage et/ou de recalage est nécessaire. Pour les données  $LC$  pour lesquelles les images TEP et IRM sont issues du système hybride, l'image TEP est rééchantillonnée à la taille de voxels de l'IRM par interpolation trilineaire via le logiciel 3D Slicer<sup>1</sup>. Pour les données  $M$  et  $G$ , pour lesquelles les images TEP et IRM d'un même patient proviennent de deux machines distinctes, l'image TEP est recalée sur l'image IRM en utilisant un critère d'information mutuelle normalisée via le logiciel MIPAV<sup>2</sup>.

L'étape principale de détection peut être effectuée sur l'image IRM ou l'image TEP rééchantillonnée à la résolution de l'IRM, en fonction de l'image privilégiée pour distinguer la tumeur des tissus adjacents. Pour les méningiomes, la détection est réalisée sur l'image TEP car elle permet de bien visualiser la tumeur, et l'image IRM ne permet pas d'obtenir par max-tree une lésion bien distincte des méninges ou des tissus adipeux de signal hyperintense à l'IRM T1-Gd. Pour les lésions intra-cérébrales, la détection est réalisée sur l'image IRM, car on suppose que le signal tumoral se distingue bien du tissu adjacent sur l'image IRM T1-Gd.

Le masque  $I_b$  appliqué à l'image utilisée pour la détection dépend du type de pathologie et de la résolution considérée. Pour la détection sur l'image TEP,  $I_b$  correspond au masque de la tête dans le cas de méningiomes et de gliomes, et celui du cerveau dans le cas de lésions cérébrales. Le masque du cerveau est calculé pour les images TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG de lésions cérébrales, sur lesquelles le cerveau fixant fortement le radiotracer se distingue bien du reste de la tête. Le cerveau est segmenté par seuillage de l'image SUV, la première étape étant la segmentation de la tête. Pour les méningiomes et les gliomes imagés avec la  $^{18}\text{C}$ -choline et la  $^{18}\text{F}$ -DOPA respectivement, le masque de la tête est obtenu à partir de la segmentation de l'image SUV.

Le critère de sélection préalable des nœuds peut être appliqué sur l'image TEP rééchantillonnée, mais n'a pas été conçu pour s'appliquer à l'image IRM.

De plus, on peut améliorer la détection en ajoutant une étape de post-traitement. On choisit de ne pas formuler de critères reposant sur des propriétés propres à chaque lésion (forme, volume, symétrie, etc.) sur l'image TEP ou IRM afin de limiter la dépendance de cette étape aux jeux de données, mais plutôt d'utiliser conjointement les volumes détectés DetTEP et DetIRM s'ils sont disponibles. Cette étape repose sur l'hypothèse que les faux positifs de DetTEP et DetIRM sont différents. De plus, on s'attend à ce qu'un vrai positif de DetIRM et de DetTEP associés à la même lésion aient des volumes proches. On calcule un indice de Dice entre chaque lésion de DetTEP et chaque lésion de DetIRM. Si le recouvrement est trop faible, on supprime la lésion attribuée au volume TEP de DetTEP et celle attribuée au volume IRM de DetIRM. Expérimentalement, on considère qu'un tel recouvrement correspond à une valeur de Dice inférieure à 0,1. Le choix de ce seuil et le bien fondé de notre hypothèse de similarité entre les volumes tumoraux TEP et IRM, sont discutés dans la section 3.4.1.

Lorsque la détection est réalisée sur l'image IRM, on utilise l'image IRM préalablement lissée par un noyau gaussien de taille  $3 \times 3 \times 3$  voxels puis requantifiée linéairement sur 60 niveaux de gris afin de diminuer le nombre de nœuds du max-tree associé et le temps de calcul. L'intensité utilisée dans le

1. slicer.org  
2. mipav.cit.nih.gov

critère de sélection des nœuds  $\chi_c$  reste celle de l'image IRM originale. Lorsque la détection est réalisée sur l'image TEP, les nœuds du max-tree peuvent être créés à partir de l'image SUV arrondie, ou de l'image TEP rééchantillonnée préalablement lissée par un noyau gaussien de taille  $3 \times 3 \times 3$  voxels puis requantifiée linéairement sur 60 niveaux de gris. Dans tous les cas, l'intensité utilisée dans le critère de sélection des nœuds  $\chi_c$  reste celle de l'image TEP rééchantillonnée.

BDD	Image de détection	Requantification de l'image TEPr	Masque $I_b$ utilisé pour DetTEP	Masque $I_b$ utilisé pour DetTEPr	Post-traitement
M	TEPr	Linéaire	Tête	Tête	Non
LC	IRM	SUV	Cerveau	Cerveau	Dice
G	IRM	SUV	Tête	Cerveau	Non

**Tableau 3.1 :** Adaptation de la méthode de détection générique aux données disponibles.

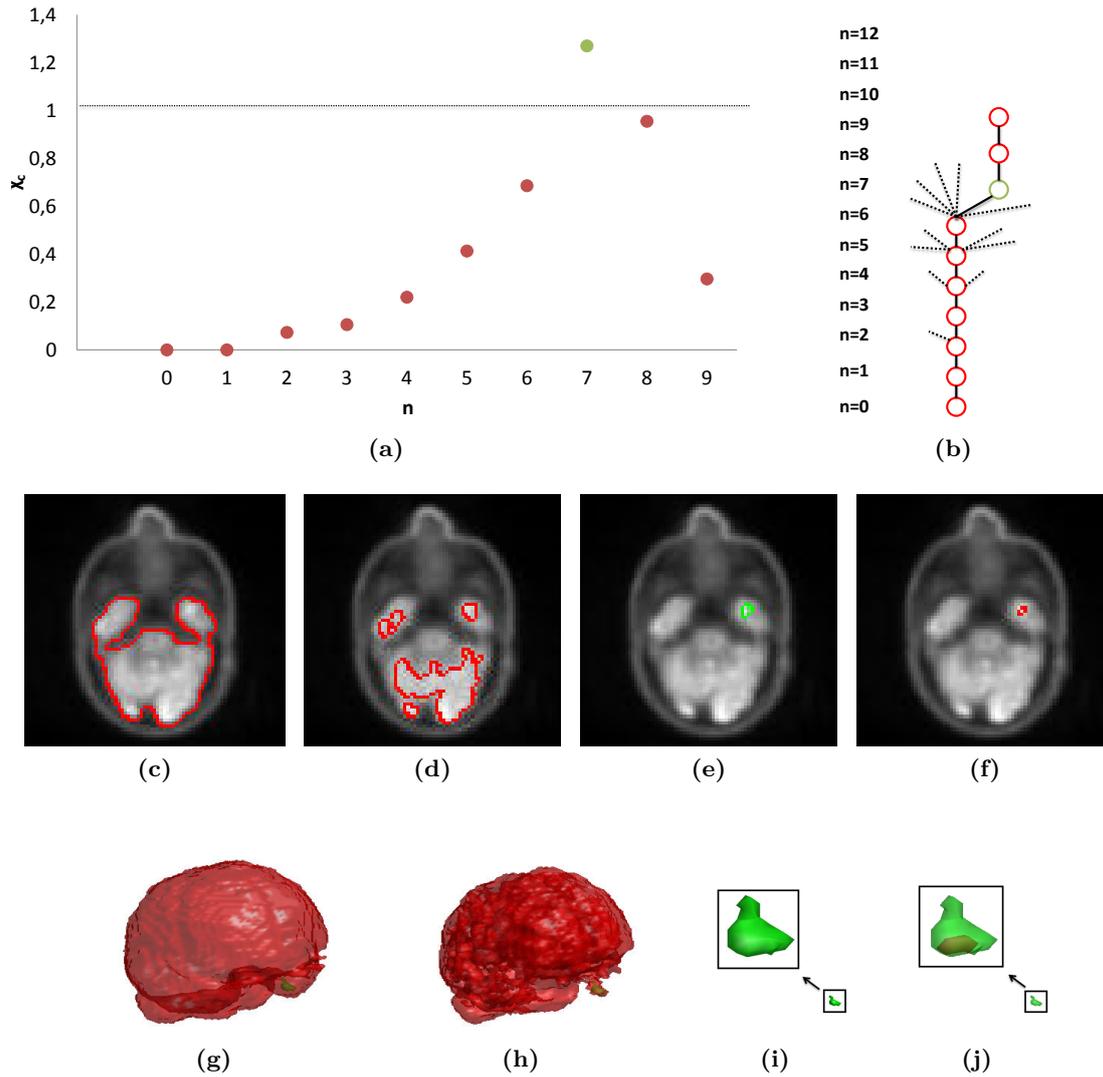
### 3.4 Evaluation de l'approche proposée

#### 3.4.1 Validation expérimentale de la méthode

Nous proposons d'évaluer le modèle de détection sur le patient *LC3*. Le principe de notre critère de sélection des nœuds est illustré dans le cas de détection sur l'image TEP sur la figure 3.3. Pour ce patient, on constate qu'il n'y a qu'un seul nœud de valeur de critère supérieure à 1 sur la branche associée à la lésion *L1*, indiqué en vert sur la figure 3.3a. De plus, le critère conçu n'est pas croissant, et permet de créer un maximum local sur la branche, le critère pénalisant les nœuds associés à une région de trop grand ou trop faible volume. Ce nœud est proche du nœud feuille situé au niveau  $n = 9$  comme on peut le voir sur la figure 3.3b. Visuellement, le seul nœud vérifiant notre critère est associé à une région décrivant bien la tumeur, ce qui est visible sur la figure 3.3e. Il s'agit ici du nœud situé au niveau  $n$  le plus bas possible de la branche associée à *L1*, permettant d'obtenir la région tumorale de plus grand volume possible sans sursegmentation avec l'ensemble du cerveau, comme visible sur une coupe de l'image IRM (figures 3.3c, 3.3d, 3.3e et 3.3f) mais surtout en 3D (figures 3.3g, 3.3h, 3.3i et 3.3j). La grande différence de volume entre les régions associées aux nœuds situés aux niveaux  $n = 6$  (figure 3.3h) et  $n = 7$  (figure 3.3i) du max-tree s'explique par le fait qu'on effectue la détection en 3D et qu'il y a une forte fixation cérébrale du  $^{18}F$ -FDG.

Par ailleurs, on s'attend à ce que le nœud situé au niveau  $n = 6$  de la branche potentiellement tumorale soit fortement pénalisé par notre critère de pré-sélection, pénalisant les nœuds dont la différence de volume est élevée comparée à ses descendants directs. C'est le cas, comme on peut le constater sur la figure 3.4. L'analyse du profil de  $\chi_{ps}$  visible sur la figure 3.4a montre que la comparaison seule entre le volume du nœud et celui de ses descendants directs, effectuée par le critère  $\chi_{ps}^1$ , n'est pas suffisante. Sur cet exemple, la valeur  $\chi_{ps}^1$  est proche de 1 pour l'ensemble des nœuds concernés, ce qui s'explique par le fait qu'on compare le volume du nœud associé à la quasi-totalité du cerveau à celui de nœuds de volume beaucoup plus faible, comme on peut le voir sur les figures 3.4b, 3.4c, 3.4d et 3.4e. La conception complète de notre critère de pré-sélection des nœuds pénalise les nœuds de plus grand volume, comme le montre la figure 3.4a.

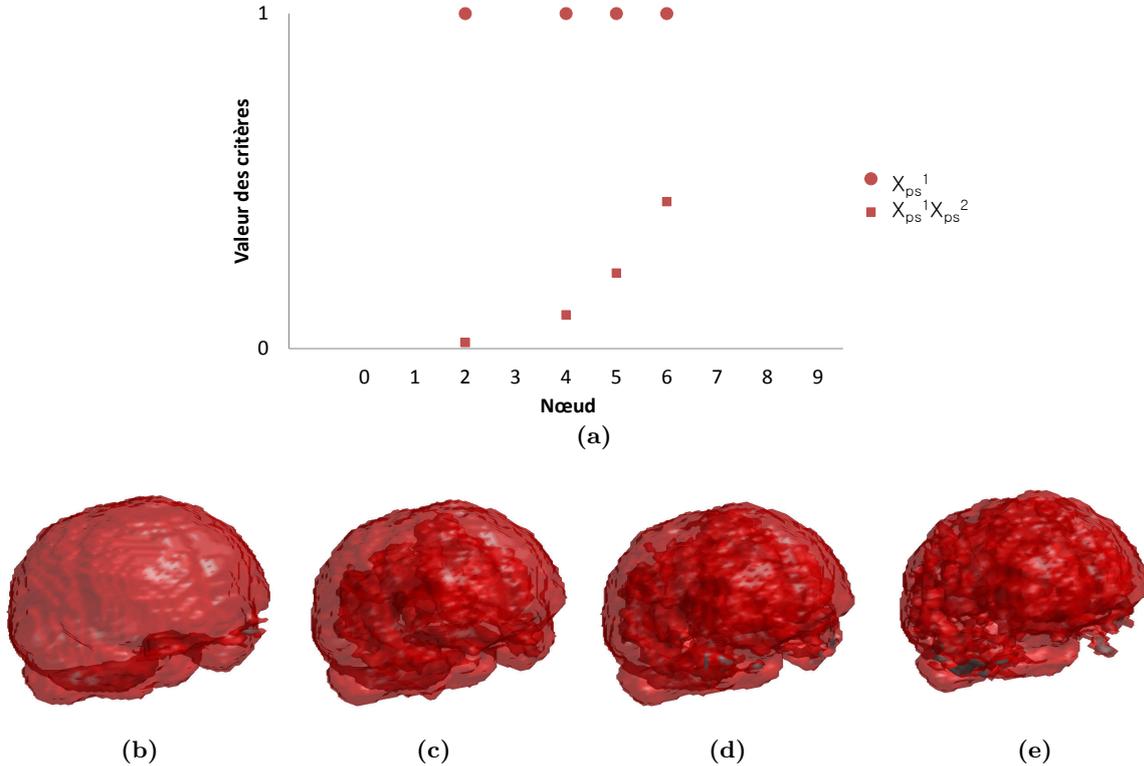
L'efficacité de notre critère de sélection  $\chi_c = \chi_c^1 \chi_c^2 - \chi_c^3$  pour détecter les lésions potentielles tout en réduisant le nombre de faux positifs est illustrée figure 3.5. L'hypothèse que le signal tumoral est plus élevé que celui du volume environnant est réaliste, comme le montre la figure 3.5e au nœud *C* en utilisant  $\chi_c^1$  comme critère de sélection des nœuds. Cependant, la plus grande valeur de ce critère est obtenue pour le nœud associé à la quasi-totalité du cerveau, soit le nœud *A* sur la figure 3.5a. L'utilisation de  $\chi_c^1 \chi_c^2$  comme critère de sélection des nœuds pénalise celui de plus large volume et permet de détecter la lésion potentielle mais en augmentant le nombre de fausses alarmes (certaines des 243 lésions détectées pour *LC3* à l'aide de ce critère sont montrées sur la figure 3.5b). Finalement, soustraire  $\chi_c^3$  au critère précédent permet de détecter les tumeurs potentielles tout en diminuant le nombre de faux positifs. Par exemple, certaines des 48 lésions détectées en utilisant notre critère pour



**Figure 3.3 :** Evolution de valeur de critère  $\chi_c$  sur une branche du max-tree de l'image TEP du patient *LC3*. (a) Profil de  $\chi_c$  calculé en chaque nœud de la branche au niveau  $n$ . Le nœud de valeur de critère  $\chi_c$  supérieure à 1, au niveau  $n = 7$ , est indiqué en vert, les autres sont rouge. (b) Extrait du max-tree au niveau de la branche. Contour du nœud de la branche situé au niveau  $n = 2$  (c),  $n = 6$  (d),  $n = 7$  (e) et  $n = 8$  (f) visualisé sur l'image IRM. Comparaison 3D entre le nœud de la branche situé au niveau  $n = 2$  (g),  $n = 6$  (h),  $n = 7$  (i) et  $n = 8$  (j) (en rouge) et le nœud finalement comptabilisé dans la détection (en vert).

*LC3* sont visualisées sur la figure 3.5c. De plus, les nœuds *B*, *E*, *G*, *H* et *J* de trop faible volume ne sont pas détectés avec notre critère complet de sélection  $\chi_c$ .

Le post-traitement appliqué aux lésions cérébrales sur l'image TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG, comparant le recouvrement entre le volume de DetIRM et celui de DetTEPr, permet bien de détecter les tumeurs les plus probables, comme le montre la figure 3.6. Plus précisément, le recouvrement entre un faux positif détecté sur l'IRM et un autre détecté sur la TEP rééchantillonnée est plus faible que celui entre une vraie lésion détectée sur la TEP rééchantillonnée et la même détectée sur l'IRM (figure 3.6a), ce fort recouvrement étant visualisé sur la figure 3.6b. Le seuillage du coefficient Dice à 0,1 est donc bien adapté, et notre hypothèse stipulant que le volume d'un faux positif de la TEP n'est pas comparable à celui d'un faux positif de l'IRM est vérifiée dans le cadre de lésions cérébrales imagées à la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG.



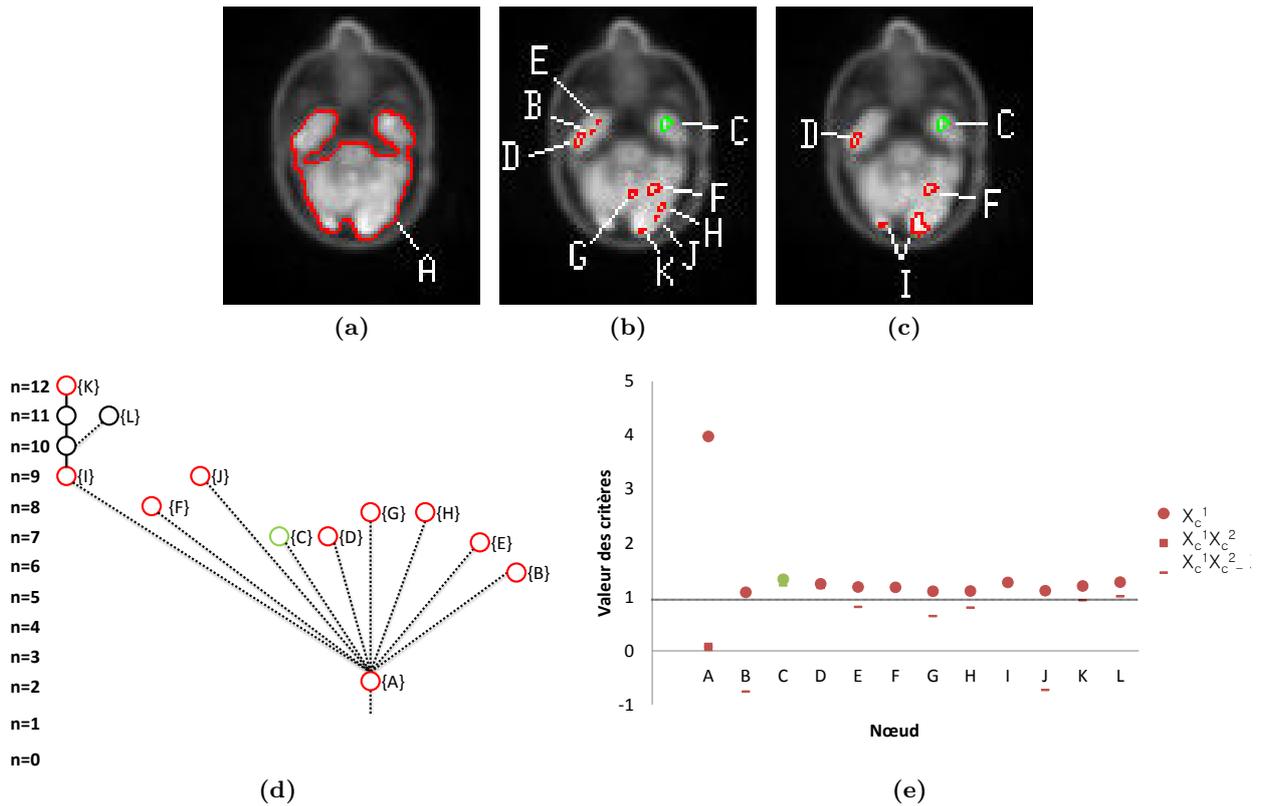
**Figure 3.4 :** Evolution de la valeur du critère  $\chi_{ps}$  sur une branche du max-tree de l'image TEP du patient *LC3*. (a) Profil de  $\chi_{ps}$  calculé en chaque nœud de la branche au niveau  $n$  ayant plus d'un descendant direct. Comparaison 3D entre le nœud de la branche situé au niveau  $n = 2$  (b),  $n = 4$  (c),  $n = 5$  (d) et  $n = 6$  (e) (en rouge) et ses descendants directs indiqués en bleu (celui de plus grand volume n'est pas représenté pour une meilleure visualisation).

### 3.4.2 Evaluation générale

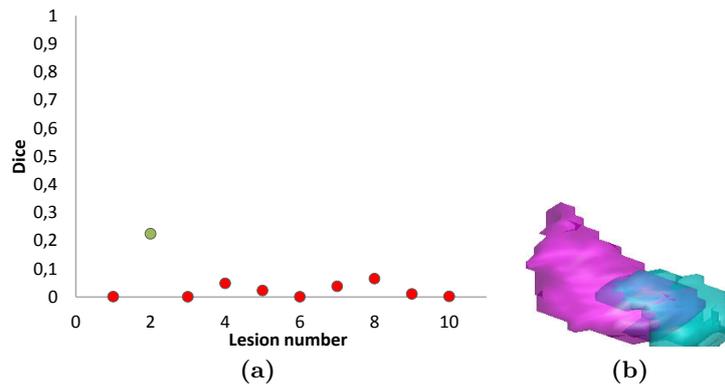
#### Lésions cérébrales

La difficulté de visualiser les lésions cérébrales sur les images TEP au  $^{18}F$ -FDG complique l'évaluation de la méthode de détection. Aussi, il a été demandé à trois experts de vérifier visuellement si les lésions, bien visibles sur les images IRM, l'étaient aussi sur les images TEP. Les résultats de cette expertise sont montrés dans l'annexe C.

Le tableau 3.2 présente les performances de détection de notre algorithme, en considérant comme vrai positif de DetTEPr ou de DetTEP toute lésion automatiquement détectée et de volume d'intersection non nul avec une lésion détectée visuellement sur l'image TEP faisant l'objet d'un consensus entre experts. Plus précisément, on considère les cas où une même lésion a été repérée soit par les trois experts, soit par au moins deux experts. Un vrai positif de DetIRM correspond à une lésion visible sur l'image IRM. Comme le montrent les valeurs du taux de vrais positifs (TPR) de DetTEP et DetTEPr, toutes les lésions repérées par les trois experts sur l'image TEP sont détectées avec ou sans application préalable du critère de pré-sélection  $\chi_{ps}$ . En revanche, toutes les lésions observées par au moins deux experts n'ont pas été détectées sur l'image TEP, notamment la lésion *L4* du patient *LC1* (voir annexe C). Cette lésion est associée à une région de signal hypointense sur l'image TEP, constituant une limite à l'utilisation de max-tree pour détecter des lésions sur l'image TEP. Les faibles valeurs prédictives positives (PPV) de DetTEP et DetTEPr suggèrent que le nombre de faux positifs est élevé, surtout sans application préalable de  $\chi_{ps}$ . En effet, les fausses alarmes représentent de nombreuses régions de fixation physiologique de radiotraceurs, plus nombreuses et moins volumineuses en appliquant préalablement  $\chi_{ps}$ , ce qui est visible en comparant les figures 3.7c et 3.7d par exemple. Le TPR de DetIRM montre que toutes les lésions présentes sur l'image IRM ne sont pas détectées par notre algorithme, ce qui est dû à notre choix d'initialiser la détection par le volume DetTEP afin de



**Figure 3.5 :** Influence de la conception du critère de sélection des nœuds sur la détection sur l'image TEP de *LC3*. Régions détectées, associées avec des nœuds indiqués par une lettre, incluant celle la plus probablement associée à une tumeur (en vert) ou à des faux positifs (en rouge). (a) Contours de DetPET sur l'image TEP en utilisant  $\chi_c^1$  comme critère de sélection de nœuds. (b) Contours de DetPET sur l'image TEP en utilisant  $\chi_c^1 \chi_c^2$  comme critère de sélection de nœuds. (c) Contours de DetPET sur l'image TEP en utilisant  $\chi_c = \chi_c^1 \chi_c^2 - \chi_c^3$  comme critère de sélection de nœuds. (d) Max-tree simplifié de l'image TEP. (e) Valeur des critères précédents associés à chaque nœud visualisé sur les figures (a-c).



**Figure 3.6 :** Post-traitement à l'aide de DetTEPr et DetIRM pour *LC3*. (a) Valeurs du coefficient de Dice calculées entre des lésions de DetIRM et celles de DetTEPr qui les recouvrent, incluant des faux (en rouge) et des vrais (en vert) positifs. (b) Visualisation 3D des vrais positifs de DetTEPr (en magenta) et de DetIRM (en bleu), montrant un recouvrement remarquable (deuxième point sur le graphe de (a), qui correspond au nœud *C* de la figure 3.5).

pouvoir appliquer cette initialisation sur l'ensemble de nos bases de données. La valeur élevée de PPV de DetIRM montre la présence de faux positifs, attribués à des structures hyperintenses volumineuses mais peu nombreuses comme les méninges, ou à des régions du tissu sain visibles sur la figure 3.7h.

Le post-traitement reposant sur la comparaison entre les volumes détectés sur la TEP et l'IRM offre

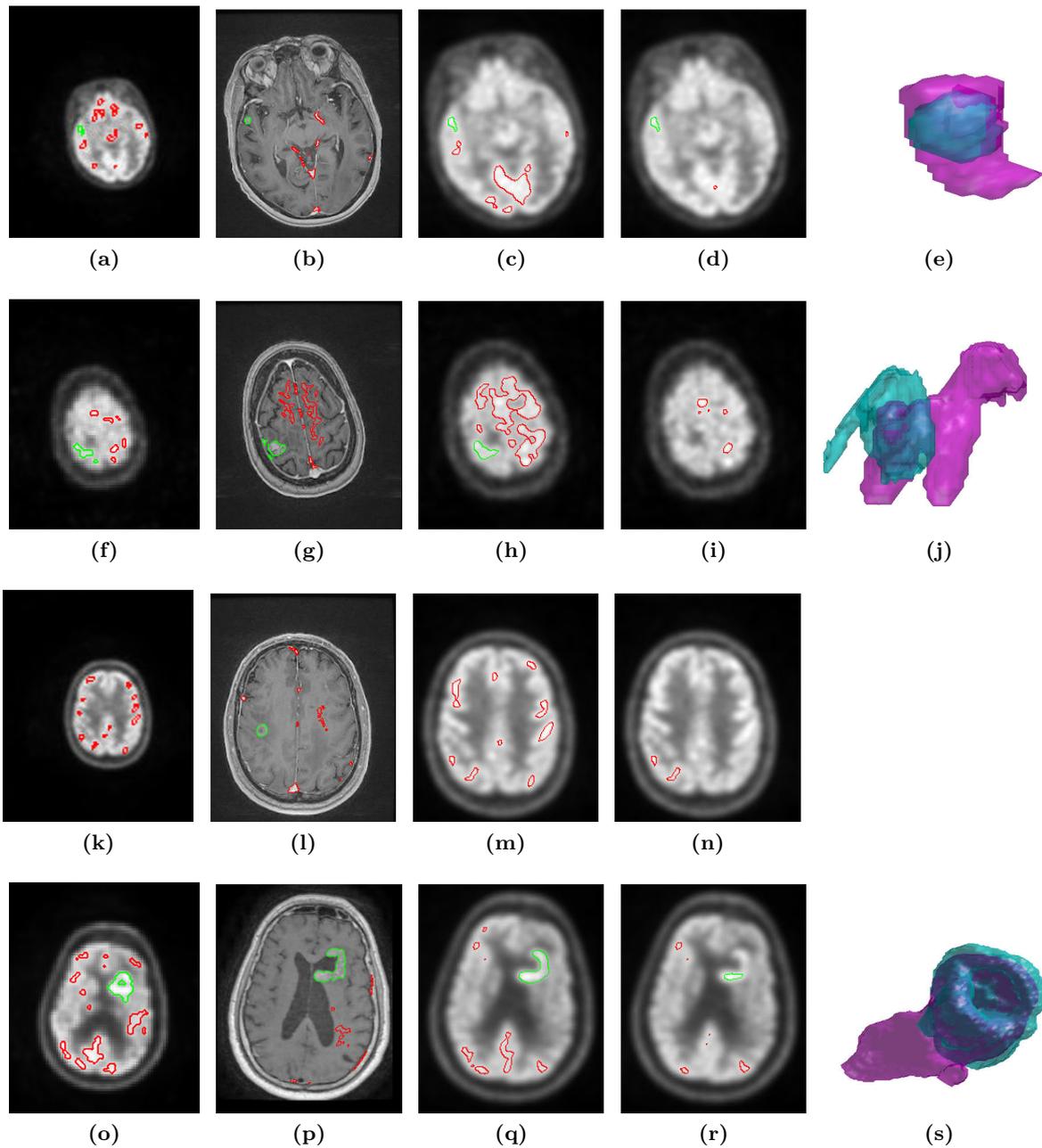
Détection	DetTEP	DetTEPr sans $\chi_{ps}$	DetTEPr avec $\chi_{ps}$	DetIRM
TVP (3 experts)	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0,78 ± 0,37
VPP (3 experts)	0,02 ± 0,16	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,20 ± 0,17
TVP (2 experts)	1,00 ± 0,00	0,83 ± 0,23	0,83 ± 0,23	0,78 ± 0,37
VPP (2 experts)	0,02 ± 0,16	0,08 ± 0,05	0,09 ± 0,05	0,20 ± 0,17
Post-traitement entre DetTEPr sans $\chi_{ps}$ et DetIRM				
TVP (3 experts)	-	1,00 ± 0,00	-	0,75 ± 0,42
VPP (3 experts)	-	0,87 ± 0,30	-	1,00 ± 0,00
TVP (2 experts)	-	0,83 ± 0,23	-	0,75 ± 0,42
VPP (2 experts)	-	0,93 ± 0,15	-	1,00 ± 0,00
Post-traitement entre DetTEPr avec $\chi_{ps}$ et DetIRM				
TVP (3 experts)	-	-	1,00 ± 0,00	0,70 ± 0,44
VPP (3 experts)	-	-	0,90 ± 0,22	1,00 ± 0,00
TVP (2 experts)	-	-	0,77 ± 0,32	0,70 ± 0,44
VPP (2 experts)	-	-	0,90 ± 0,22	1,00 ± 0,00

**Tableau 3.2 :** Comparaison quantitative entre la détection par les experts médicaux et la détection automatique de lésions cérébrales avec ou sans post-traitement selon l'image de détection. Les valeurs moyennes sur l'ensemble des cas du taux de vrais positifs (TVP) et de la valeur prédictive positive (VPP) sont calculées, avec ou sans post-traitement.

des résultats encourageants. La valeur de PPV de DetIRM montre que toutes les lésions restantes après post-traitement correspondent bien à des vrais positifs sur l'IRM. En revanche, la valeur plus faible de PPV de DetIRM montre que les lésions détectées sur l'image IRM, mais non sur l'image TEP ont été supprimées, ce qui constitue une limite de l'utilisation conjointe des deux modalités pour la détection. Cette situation est illustrée pour l'un des patients sur les figures 3.7i et 3.7m. Les valeurs de TVP de DetTEPr suggèrent que seules les lésions détectées visuellement par les trois experts sont retenues par le post-traitement. La comparaison entre les volumes DetIRM et DetTEPr est donc efficace pour sélectionner des vrais positifs, même si le volume détecté sur DetTEPr peut être sursegmenté avec une région de fixation physiologique spatialement proche sans application préalable de  $\chi_{ps}$  comme le montre la figure 3.7s, ou sous-segmenté en appliquant préalablement ce critère 3.7r. En revanche, les valeurs de PPV et de TPR sont plus élevées en comparant le volume de DetIRM avec celui de DetTEPr sans application préalable de  $\chi_{ps}$  et en considérant les lésions visuellement détectées par au moins deux experts. Le critère  $\chi_{ps}$ , visant à détecter des lésions sur l'image TEP sans prendre en compte la fixation physiologique adjacente, n'est pas adapté pour des lésions de métabolisme proche de celui du volume environnant, comme c'est le cas sur la figure 3.7i. Les valeurs de VPP de DetTEPr avec ou sans utilisation de  $\chi_{ps}$  restent différentes de 1 car notre algorithme détecte une lésion sur l'image TEP qu'aucun des trois experts n'avait visuellement repérée, visible sur la figure 3.7b, ce qui montre bien la difficulté de visualiser les lésions sur des images TEP au  $^{18}F$ -FDG.

### Méningiomes

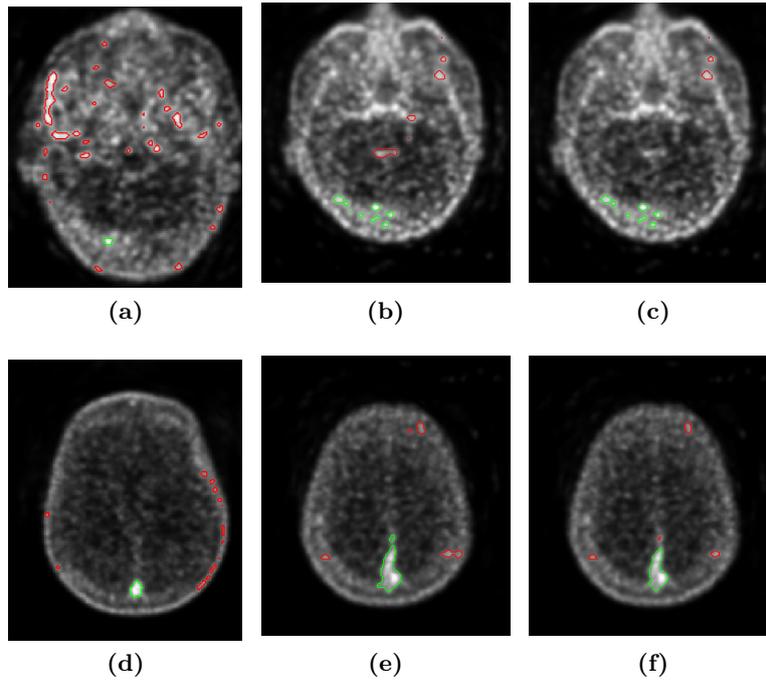
L'algorithme de détection a aussi été testé sur les méningiomes, certains résultats étant visibles sur la figure 3.8. La méthode de détection parvient à détecter toutes les tumeurs sur l'image TEP rééchantillonnée, avec ou sans application préalable de  $\chi_{ps}$ , même si cette étape est initialisée par le volume tumoral détecté sur l'image TEP qui peut être sous-évalué (figure 3.8a). L'application préalable du critère de pré-sélection des nœuds permet d'obtenir un volume tumoral TEP n'incluant pas de fixations physiologiques spatialement proches (figure 3.8f). Il est sans effet si le volume tumoral TEP détecté sans application préalable de  $\chi_{ps}$  n'inclut pas de régions fixant le radiotracer (figure 3.8c). De nombreux faux positifs sont détectés, et correspondent à des régions de fixation physiologique du radiotracer localisées en dehors du cerveau. On remarque qu'ils sont en général caractérisés par une forme arrondie.



**Figure 3.7 :** Résultats de détection pour les lésions cérébrales avec ou sans post-traitement. Les volumes détectés associés à des lésions visibles sur l'image IRM sont indiqués en vert, les autres sont en rouge. Contours de DetTEP visualisés sur l'image TEP pour les lésions  $L2$  (a) et  $L3$  (f) du patient  $LC1$ , la lésion  $L31$  (k) du patient  $LC3$  et  $LC5$  (p). Contours de DetIRM visualisés sur l'image IRM pour les lésions  $L2$  (b) et  $L3$  (g) du patient  $LC1$ , la lésion  $L31$  (l) du patient  $LC3$  et  $LC5$  (q). Contours de DetTEPr obtenus sans application préalable de  $\chi_{ps}$  visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée pour les lésions  $L2$  (c) et  $L3$  (h) du patient  $LC1$ , la lésion  $L31$  (m) du patient  $LC3$  et  $LC5$  (r). Contours de DetTEPr obtenus avec application préalable de  $\chi_{ps}$  visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée pour les lésions  $L2$  (d) et  $L3$  (i) du patient  $LC1$ , la lésion  $L31$  (n) du patient  $LC3$  et  $LC5$  (s). Visualisation 3D des vrais positifs de DetTEPr obtenus sans application préalable de  $\chi_{ps}$  (en magenta) et de DetIRM (en bleu) pour les lésions  $L2$  (e) et  $L3$  (j) du patient  $LC1$ , la lésion  $L31$  (o) du patient  $LC3$ , montrant un fort recouvrement.

### Gliomes

L'algorithme de détection a été appliqué à des images de gliomes ; certains résultats sont montrés sur la figure 3.9. La détection sur l'image TEP, réalisée sans application préalable du critère  $\chi_{ps}$ , ne permet pas de délimiter le volume tumoral détecté de la région saine (figures 3.9a et 3.9i) ou



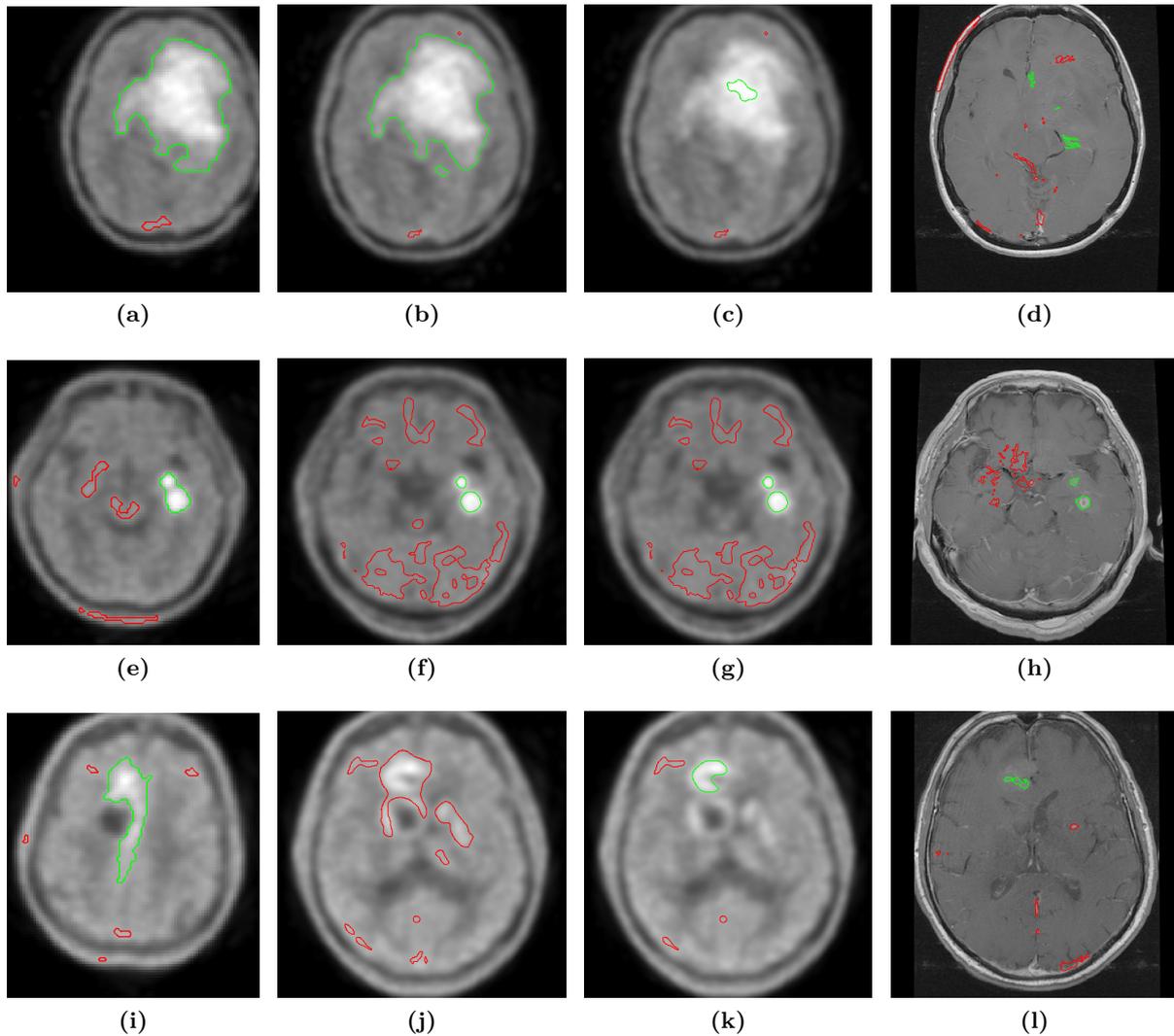
**Figure 3.8** : Résultats de détection pour les méningiomes. Les vrais positifs sont indiqués en vert, les faux positifs en rouge. Contours de DetTEP visualisés sur l'image TEP pour les patients *M1* (a) et la lésion *L1* du patient *M3* (d). Contours de DetTEPr obtenus sans application préalable de  $\chi_{ps}$  visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée pour *M1* (e) et la lésion *L1* du patient *M3* (f). Contours de DetTEPr obtenus sans application préalable de  $\chi_{ps}$  visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée pour les patients *M1* (c) et la lésion *L1* du patient *M3* (g).

pathologique (figure 3.9e) adjacente fixant aussi le radiotracer. Réaliser la détection sur l'image TEP sur-échantillonnée à la résolution de l'IRM peut suffire à distinguer deux lésions spatialement proches, avec (figure 3.9f) ou sans (figure 3.9g) application préalable de  $\chi_{ps}$ . Par ailleurs, réaliser la détection sur l'image TEP peut permettre de distinguer deux volumes tumoraux spatialement proches, comme on peut le remarquer sur la figure 3.9h. Dans le cas où la distinction entre le volume tumoral et celui d'une région adjacente fixant le radiotracer n'est pas obtenue sur l'image TEP rééchantillonnée, l'application préalable du critère  $\chi_{ps}$  permet d'obtenir un volume de détection inclus dans le volume tumoral TEP, ce qui est visible sur les figures 3.9c et 3.9k. En revanche, le volume tumoral IRM obtenu par détection sur l'image IRM est sous-évalué si le contraste avec le tissu sain adjacent est faible, ce qui est montré sur les figures 3.9d et 3.9l, suggérant que notre critère de sélection n'est pas toujours adapté à la détection 3D de tumeurs sur l'image IRM. Par ailleurs, le post-traitement reposant sur l'analyse du recouvrement entre les volumes de détection DetIRM et DetTEPr n'a pas été retenu car il échoue dans ce type de situation.

### 3.4.3 Influence des paramètres

#### Influence de $s$

L'influence de la valeur du paramètre de contexte spatial  $s$  a été évaluée sur les données *LC*. Si le post-traitement n'est pas appliqué, le nombre total de lésions diminue en augmentant la valeur de  $s$  pour DetIRM et DetTEP, ce qui est visible sur les figures 3.10a et 3.10d. Le post-traitement est efficace pour sélectionner les vrais lésions parmi celles détectées dans les images TEP et IRM en fixant la valeur de  $s$  à 1, 5 ou 10. La détection réalisée sur l'image TEP rééchantillonnée est peu sensible à la valeur de  $s$ , comme le montrent les figures 3.10e et 3.10f. La détection sur l'image IRM est en revanche plus sensible à la valeur de  $s$ . Plus particulièrement, le volume de la lésion détectée diminue lorsqu'on augmente la valeur de  $s$ , ce qui est montré sur les figures 3.10b et 3.10c. Le post-traitement peut alors se révéler inefficace pour des valeurs de  $s$  trop élevées.



**Figure 3.9** : Résultats de détection pour les gliomes. Les vrais positifs sont indiqués en vert, les faux positifs en rouge. Contours de DetTEP visualisés sur l'image TEP pour les patients  $G1$  (a),  $G3$  (e) et  $G5$  (i). Contours de DetTEPr obtenus avec application préalable de  $\chi_{ps}$  visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée pour les patients  $G1$  (b),  $G3$  (f) et  $G5$  (j). Contours de DetIRM visualisés sur l'image IRM pour les patients  $G1$  (c),  $G3$  (g) et  $G5$  (k). Contours de DetTEPr obtenus sans application préalable de  $\chi_{ps}$  visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée pour les patients  $G1$  (e),  $G3$  (h) et  $G5$  (l).

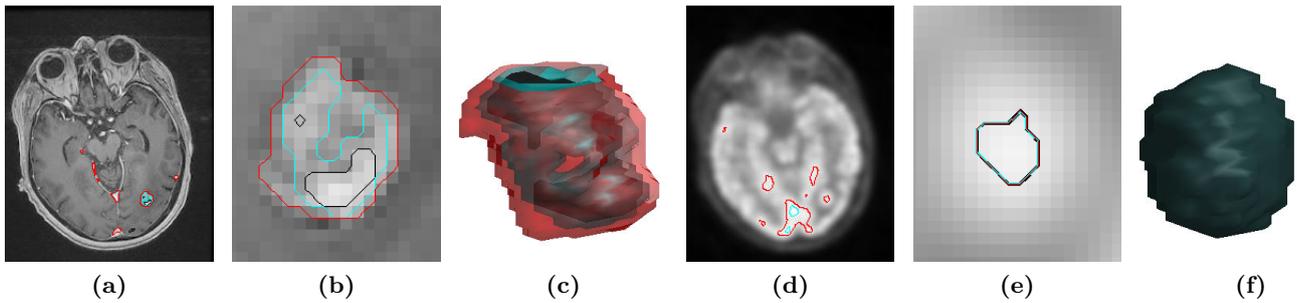
### Influence de $K_c^1$ et $K_c^2$

L'influence des paramètres contrôlant le volume des lésions détectées  $K_c^1$  et  $K_c^2$  sur le résultat de détection a aussi été testée sur les données  $LC$ . La fixation de la valeur de  $K_c^1$  n'influence pas la détection sur les images TEP ou IRM, comme le montrent les figures 3.11a et 3.11b. En revanche, le paramétrage de  $K_c^2$  affecte la détection des lésions de faible volume, car l'augmentation de la valeur de ce paramètre diminue le volume des lésions détectées. Ainsi, fixer une valeur élevée de  $K_c^2$  empêche la détection des lésions de faible volume, comme le montrent les figures 3.11d et 3.11e sur lesquelles la lésion n'est détectée ni sur l'image IRM, ni sur l'image TEP en fixant  $K_c^2 = 50$ .

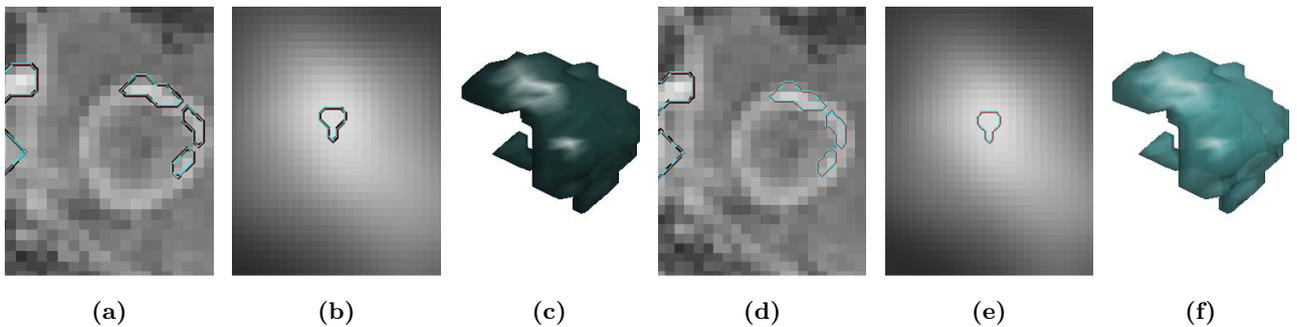
## 3.5 Discussion et conclusion

### 3.5.1 Points forts de la méthode

La formulation d'une méthode de détection par max-tree reposant sur notre critère de contexte spatial permet de détecter des lésions cérébrales sur des images TEP produites à partir de différents



**Figure 3.10** : Influence du paramètre de contexte spatial  $s$ , avec  $s = 1$  (rouge),  $s = 5$  (bleu) ou  $s = 10$  (noir) pour  $LC1$ . (a) Contours de DetIRM avant post-traitement, obtenus avec différentes valeurs de  $s$ , visualisés sur l'image IRM. (b) Contours de DetIRM après post-traitement visualisés sur l'image IRM zoomée. (c) Visualisation 3D de DetIRM après post-traitement. (d) Contours de DetTEP avant post-traitement montrés sur l'image IRM. (e) Visualisation de la superposition totale des contours de DetTEPr après post-traitement sur l'image TEP rééchantillonnée et zoomée. (f) Visualisation 3D du recouvrement total entre les résultats de DetTEPr obtenus après post-traitement avec les trois valeurs de  $s$  testées.

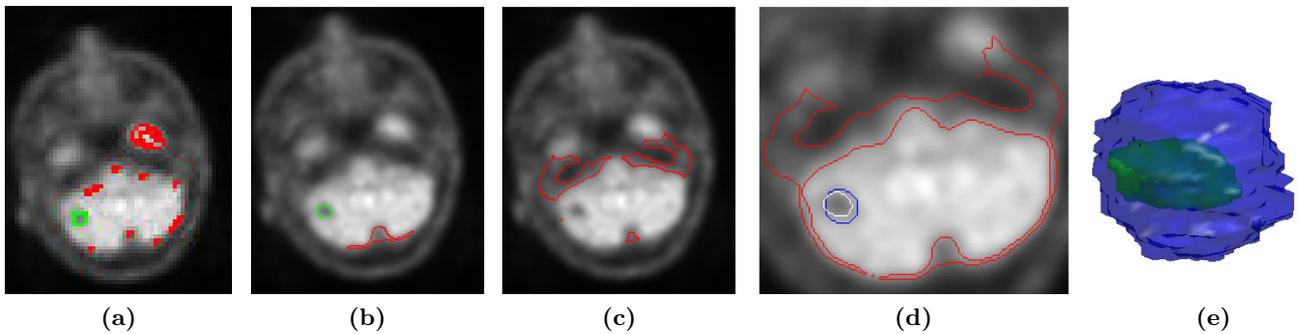


**Figure 3.11** : Influence des paramètres  $K_c^1$  et  $K_c^2$  pour le patient  $LC3$ . (a) Contours de DetIRM obtenus avant post-traitement sur l'image IRM zoomée pour  $K_c^1 = 0,2$  (rouge),  $K_c^1 = 0,5$  (bleu) ou  $K_c^1 = 0,8$  (noir). (b) Contours de DetIRM avant post-traitement sur l'image TEP rééchantillonnée et zoomée. (c) Visualisation 3D du recouvrement total entre les trois DetIRM après post-traitement. (d) Contours de DetIRM avant post-traitement visualisés sur l'image IRM zoomée en fixant  $K_c^2 = 10$  (rouge),  $K_c^2 = 25$  (bleu) ou  $K_c^2 = 50$  (blanc). (e) Contours de DetIRM avant post-traitement visualisés sur l'image TEP zoomée. (f) Visualisation 3D du recouvrement total entre DetIRM après post-traitement pour  $K_c^2 = 10$  et  $K_c^2 = 25$ .

radiotraceurs. De plus, même si la TEP au  $^{18}F$ -FDG, utilisée pour les premiers protocoles développés pour les patients de la machine hybride TEP-IRM, n'est pas la référence pour l'étude de lésions cérébrales, l'application d'un max-tree sur ce type d'images a permis de détecter les lésions identifiées par les trois experts. Pour ces données, la comparaison entre les volumes détectés sur les images TEP et IRM d'un même patient ont permis de garder toutes les lésions qui ont fait l'objet d'un consensus médical. De plus, notre algorithme a détecté une lésion à la fois sur les images IRM et TEP, alors qu'aucun des trois experts interrogés n'avait identifié cette lésion sur l'image TEP, ce qui montre l'efficacité du max-tree pour détecter des lésions sur les images TEP. Pour une lésion d'intensité homogène en IRM, comme beaucoup de métastases cérébrales détectées, le volume obtenu à cette étape peut même se rapprocher de sa segmentation manuelle. L'un des autres intérêts de l'utilisation d'un max-tree est qu'il est possible d'avoir une idée du volume de détection le plus proche de celui recherché, en utilisant par un exemple un critère calculant pour chaque nœud le coefficient de Dice entre le volume attribué à ce nœud et la segmentation manuelle, ce dont nous allons nous servir pour discuter des pistes d'amélioration.

### 3.5.2 Améliorations possibles

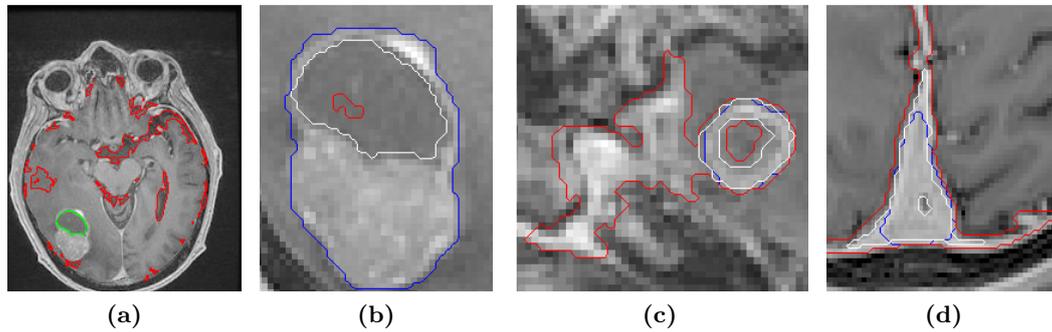
L'utilisation d'un max-tree ne permet pas toujours de détecter une lésion en présence de nécrose sur l'image TEP, comme c'est le cas de la lésion  $L4$  du patient  $LC1$ , détectée visuellement par deux des trois experts (annexe C). Cette lésion correspond à une région hypointense en TEP qui peut être détectée par un min-tree, comme le montre la figure 3.12. Sur cet exemple, le critère de sélection des nœuds vérifie l'hypothèse que l'intensité en TEP est inférieure à celle de son volume environnant, et est créé en remplaçant  $\chi_c^1$  par  $\frac{1}{\chi_c^1}$  dans le critère  $\chi_c$  et en ne prenant pas en compte tous les voxels d'intensité TEP nulle. L'utilisation d'un min-tree permet bien de détecter la lésion sur l'image TEP (figure 3.12a), mais des faux positifs sont aussi détectés, et sont plus nombreux qu'en utilisant un max-tree. Le nombre de faux positifs détectés par min-tree sur l'image TEP rééchantillonnée est plus faible, en utilisant le volume binaire de la détection par min-tree sur l'image TEP rééchantillonné à la résolution de l'IRM comme marqueur. La détection sur l'image TEP rééchantillonnée a donné de bons résultats en 2D (figure 3.12c), mais non en 3D (figure 3.12e). Modifier la formulation du critère n'améliore pas le résultat, comme le montre la figure 3.12d. Le volume correspondant à la lésion nécrosée détectée en 2D est cependant sous-détecté comme le montre la figure 3.12e.



**Figure 3.12 :** Apport du min-tree pour la détection de lésions sur des images TEP pour  $LC1$ . (a) Contours du volume détecté par min-tree sur l'image TEP montrés sur cette image, incluant des vrais (en vert) et des faux (en rouge) positifs. Contours du volume détecté par min-tree en 2D (b) ou 3D (c) sur l'image TEP rééchantillonnée montrés sur cette image, incluant des vrais (en vert) et des faux (en rouge) positifs. Cette détection est réalisée en prenant le volume binaire de la détection visualisée en (a) rééchantillonné comme marqueur, et en utilisant un critère de contexte spatial pour sélectionner les nœuds. (d) Contours du volume détecté par min-tree en 2D (en blanc) et en 3D (en rouge) sur l'image TEP rééchantillonnée visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée zoomée. Le critère de sélection des nœuds choisi correspond au coefficient de similarité de Dice entre chaque nœud et le marqueur, soit ici la segmentation manuelle de la lésion sur l'image TEP rééchantillonnée (en bleu). (e) Visualisation 3D du vrai positif détecté en (b) (en vert) et de la segmentation manuelle (en bleu).

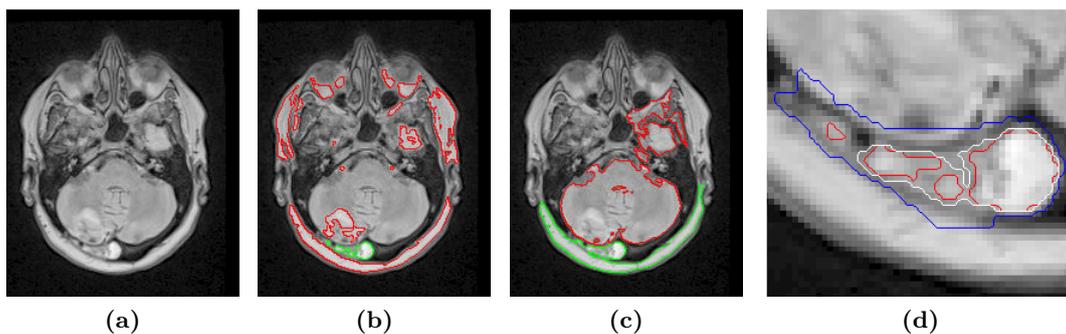
Si notre choix s'est porté sur une détection par approche hiérarchique en 3D, plus rapide et prenant en compte plus d'informations spatiales, réaliser la détection en 2D peut cependant avoir des avantages. D'une part, la détection par min-tree, permettant de détecter des parties tumorales nécrosées sur l'image IRM, a donné de meilleurs résultats en 2D, comme on peut le voir sur les figures 3.13a et 3.13b. Cependant, notre critère de sélection reposant sur le contexte spatial ne donne pas toujours le meilleur contourage possible de la tumeur en 2D, comme on peut le voir sur la figure 3.13c représentant une lésion proche d'une structure d'intensité IRM similaire. Le max-tree étant utilisé ici au cours d'une étape de détection, l'inconvénient d'un mauvais contourage de la lésion serait surtout la diminution de l'efficacité du post-traitement reposant sur la comparaison entre les volumes de détection obtenus sur plusieurs modalités. De plus, la détection reposant sur l'utilisation de marqueurs fonctionne correctement en 2D s'il y a un marqueur de la tumeur sur chaque coupe où elle est visible, ce qui n'est pas toujours le cas, notamment si les marqueurs sont obtenus à partir d'une autre modalité. De manière générale, notre formulation du critère de sélection des nœuds initialement conçu pour détecter les tumeurs en TEP n'est pas adaptée aux tumeurs hétérogènes en IRM. De même, la quantification de l'image IRM à 60 niveaux de gris peut être insuffisante, même si elle réduit le temps de calcul. Enfin, quel que soit le critère utilisé, en 2D ou en 3D, l'approche hiérarchique ne permet pas de délimiter

correctement les tumeurs d'intensité proche de celle du tissu adjacent, comme on peut le voir sur la figure 3.13d. L'étape de segmentation est bien nécessaire pour assurer une délimitation correcte de la tumeur sans a priori sur la pathologie impliquée.



**Figure 3.13 :** Apport de la 2D. (a) Contours du volume détecté par min-tree à l'aide d'un critère de contexte spatial sur l'image IRM de *LC4* montrés sur cette image, incluant des faux, (en rouge) et vrais (en vert) positifs, en prenant comme marqueur le volume détecté par min-tree sur la TEP rééchantillonné. (b) Contours du volume détecté par min-tree en 2D (en blanc) ou en 3D (en rouge) à l'aide d'un critère reposant sur le calcul du Dice entre chaque nœud et le marqueur (ici la segmentation manuelle en bleu), visualisés sur l'image IRM zoomée de *LC4*. Contours du marqueur (ici la segmentation manuelle en bleu) et du volume détecté par min-tree en 2D à l'aide d'un critère reposant soit sur le calcul du coefficient de Dice entre un nœud et le marqueur (en blanc), soit sur le contexte spatial (en rouge), visualisés sur l'image IRM zoomée de *LC3* (c) et *M2* (d).

Enfin, la détection de lésions par max-tree pourrait intégrer d'autres séquences IRM lorsqu'elles sont disponibles, comme la FLAIR, ce qui peut être utile pour la détection de méningiomes dans le cas de présence d'un œdème périlésionnel, comme le montre la figure 3.14. L'intérêt de l'image FLAIR est que la tumeur peut être mieux délimitée et séparée des structures d'intensité similaire, comme les tissus adipeux (figure 3.14a). Notre critère de sélection des nœuds reposant sur le contexte spatial permet de détecter la lésion en 3D (figure 3.14b), mais une fois de plus sursegmente la lésion avec les structures spatialement proches d'intensité similaire en 2D (figure 3.14c). En revanche, comme le montre la figure 3.14d, effectuer un max-tree en 2D n'améliore pas le contournage de la lésion.



**Figure 3.14 :** Intérêt d'une détection par max-tree sur l'image FLAIR pour le patient atteint d'un méningiome atypique *M1*. (a) Image FLAIR. Contours du volume détecté par max-tree en 3D (b) ou en 2D (c) à l'aide du critère de contexte spatial  $\chi_c$ , visualisés sur l'image FLAIR, incluant faux (en rouge) et vrais (en vert) positifs. Contours du marqueur (ici la segmentation manuelle de la lésion sur l'IRM en bleu) et du volume détecté par max-tree en 3D (en rouge) ou en 2D (en blanc) à l'aide d'un critère reposant sur le calcul du coefficient de Dice entre un nœud et le marqueur, visualisés sur l'image FLAIR zoomée.

### Conclusion du chapitre

La méthode de détection proposée, reposant sur une représentation hiérarchique de l'image TEP ou IRM et la création d'un critère de contexte spatial, permet de détecter des lésions qui sont visibles à la fois sur les images TEP et IRM. La méthode générique peut être adaptée à plusieurs types de pathologies et de radiotraceurs. Plus particulièrement, elle est entièrement automatique pour les lésions imagées sur le système hybride TEP-IRM. De plus, malgré la faible sensibilité de la TEP au  $^{18}F$ -FDG, notre méthode détecte les lésions les plus visibles sur cette image. Le couplage entre les volumes potentiellement tumoraux détectés sur l'image TEP au  $^{18}F$ -FDG et l'image IRM T1-Gd est efficace pour supprimer les faux positifs.

Si la formulation de notre critère est particulièrement bien adaptée aux lésions visibles en TEP, elle peut être améliorée pour mieux délimiter les lésions détectées sur l'image IRM, afin d'automatiser entièrement le processus de détection de toutes les pathologies cérébrales. Aussi, d'autres séquences IRM pourraient intervenir dans cette étape.

Cette méthode permet donc d'obtenir une initialisation efficace des volumes tumoraux, utilisable dans l'étape suivante : la segmentation de ces lésions sur les images IRM.



# Chapitre 4

## Segmentation de tumeurs cérébrales sur l'IRM guidée par la TEP

Ce chapitre présente une méthode de segmentation de lésions cérébrales, initialisée par la méthode de détection du chapitre 3. La méthode de segmentation proposée repose sur une formulation variationnelle et globalement convexe du problème. A partir de méthodes de segmentation variationnelles présentes dans l'état de l'art, nous proposons une approche incorporant des informations d'intensité de la TEP et prenant en compte la variabilité du contexte tumoral. Nous explicitons ensuite le socle générique de notre algorithme, et les choix adaptables aux données. Les résultats obtenus sur l'ensemble des données sont ensuite présentés puis discutés afin de souligner les performances, mais aussi les limites de notre méthode.

### Sommaire

<b>4.1</b>	<b>Formulation classique du problème de segmentation variationnelle orientée région</b>	<b>50</b>
4.1.1	Formulation du problème à deux phases	50
4.1.2	Résolution du problème	51
<b>4.2</b>	<b>Méthode proposée</b>	<b>54</b>
4.2.1	Segmentation de l'IRM en quatre régions	54
4.2.2	Segmentation multimodale de l'IRM en quatre phases guidée par des informations d'intensité de la TEP	56
<b>4.3</b>	<b>Adaptation de la méthode à différents jeux de données</b>	<b>59</b>
4.3.1	Paramètres et formulations adaptés au modèle de région	60
4.3.2	Automatisation du volume d'intérêt	61
<b>4.4</b>	<b>Evaluation de l'approche proposée</b>	<b>62</b>
4.4.1	Validation expérimentale de la méthode	63
4.4.2	Evaluation générale	65
4.4.3	Influence des paramètres	66
<b>4.5</b>	<b>Discussion et conclusion</b>	<b>74</b>
4.5.1	Points forts de la méthode	74
4.5.2	Améliorations possibles	75

La détection des tumeurs potentielles obtenue par une approche hiérarchique au chapitre précédent permet d'initialiser le processus de segmentation. La qualité de cette détection a motivé le choix d'une méthode de segmentation reposant sur une approche variationnelle, qui offre la garantie de converger en peu d'itérations. On s'intéressera ici aux méthodes de segmentation variationnelles exploitant l'intensité de l'image anatomique plutôt que contours, à l'instar des formulations héritées de la méthode de Mumford et Shah (Mumford et Shah, 1989) que nous allons maintenant décrire. Nous détaillerons ensuite les adaptations proposées pour tenir compte du contexte spatial souvent hétérogène des tumeurs, ainsi que pour guider la segmentation par les informations issues de l'image TEP. Cette méthode générique sera ensuite adaptée à plusieurs applications cliniques et nous en détaillerons les performances.

## 4.1 Formulation classique du problème de segmentation variationnelle orientée région

### 4.1.1 Formulation du problème à deux phases

#### Formulation classique

Segmenter une image  $I$  consiste à obtenir une partition optimale de  $I$  en  $n$  régions. Nous considérons ici le cas  $n = 2$ . Les méthodes variationnelles de segmentation estiment cette partition en résolvant un problème d'optimisation d'une fonctionnelle dépendant de  $I$ . Nous nous intéressons ici aux méthodes qui s'appuient sur des informations de régions par une formulation intégrale de la fonctionnelle.

Soit  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$  le domaine de l'image, définie par une fonction  $I : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ . Le problème de segmentation consiste à trouver une partition optimale de  $\Omega$  en deux régions  $R_i$ , telle que  $\Omega = R_1 \cup R_0$ , et  $\Gamma = \partial R_1$ . La fonctionnelle énergétique d'un problème de segmentation variationnelle est classiquement formulée comme la somme pondérée de plusieurs termes. Trois types de termes peuvent être mis en compétition : la régularisation, l'attache aux données, et des contraintes. Chacun de ces trois termes est pondéré par un scalaire positif. On écrira une formulation générique, en pondérant le terme de régularisation par  $\mu$ , le terme d'attache aux données par  $\lambda$ , et tout autre terme par  $\nu$ .

L'un des problèmes classiques, développé dans (Mumford et Shah, 1989), consiste à minimiser la fonctionnelle énergétique suivante :

$$E(\Gamma, f) = \mu |\Gamma| + \lambda \int_{\Omega} (I(x) - f(x))^2 dx + \nu \int_{\Omega \setminus \Gamma} |\nabla f(x)|^2 dx \quad (4.1)$$

avec  $|\Gamma| = \int_{\Gamma} dx$  mesure de la frontière  $\Gamma$ . La difficulté du problème est de trouver la fonction régulière  $f$  qui approche de manière optimale l'image  $I$ . Chaque terme joue un rôle précis : le terme de régularisation assure que la longueur du contour  $\Gamma$  est minimale, le terme d'attache aux données assure que  $f$  approche  $I$ , et le dernier terme assure que  $f$  varie peu.

Ce problème peut être simplifié en un problème dit de partition minimale, en remplaçant  $f$  par une fonction constante par morceaux. Plus précisément,  $f$  prend alors une valeur constante  $c_i$  sur chaque région  $R_i$ ,  $c_i$  correspondant à l'intensité moyenne de  $I$  sur chaque région  $R_i$ , et donc  $\nabla f$  est nul sur  $\Omega \setminus \Gamma$ .

Considérant ce problème de partition minimale, (Chan et Vese, 2001) minimisent la fonctionnelle énergétique suivante :

$$E(\Gamma, c_1, c_0) = \mu |\Gamma| + \lambda_1 \int_{R_1} (I(x) - c_1)^2 dx + \lambda_0 \int_{R_0} (I(x) - c_0)^2 dx \quad (4.2)$$

Le problème d'optimisation non paramétrique par rapport à la fonction  $f$  dans le modèle 4.1 se transforme en un problème d'optimisation paramétrique par rapport aux coefficients  $(c_0, c_1)$  dans le modèle 4.2. Le rôle du terme d'attache aux données est d'assurer que les  $c_i$  approchent  $I$  dans chacune des régions.

#### Formulation générale

Si la formulation proposée dans l'équation 4.2 est appropriée pour segmenter des régions d'intensité homogène, approcher une région d'intensité hétérogène par une fonction constante n'est pas optimal. La formulation du terme d'attache aux données influence donc le résultat final. Une formulation générale de la fonctionnelle énergétique à minimiser dans le cadre d'un problème de segmentation variationnelle incluant des informations de régions et de contours est proposée dans (Mory et Ardon, 2007) :

$$E(\Gamma, r) = \mu \int_{\Gamma} g(y) dy + \int_{R_1} r_1(x) dx + \int_{\Omega \setminus R_1} r_0(x) dx \quad (4.3)$$

avec  $r_i, i \in \{0, 1\}$  fonction de la région  $R_i$ ,  $g$  une fonction prenant des valeurs faibles au voisinage d'un contour de l'image  $I$ , et  $\Gamma$  une paramétrisation de la longueur. L'une des formulations classiques est

de prendre  $g$  comme une fonction du gradient de l'image, décroissante et à valeurs positives (Chan et Vese, 2001) :

$$g(x) = \frac{1}{1 + |\nabla G_\sigma * I(x)|} \quad (4.4)$$

avec  $G_\sigma$  un noyau gaussien de variance  $\sigma$  utilisé afin d'obtenir une estimation robuste du gradient de l'image.

Le terme d'attache aux données garantit que tous les voxels appartenant à une même région partagent une propriété commune, incorporée dans la fonction  $r_i$ , dont quelques exemples de formalisation sont décrits dans le tableau 4.1. Cette formulation permet de favoriser une segmentation de l'image en régions homogènes au sens de différents critères (Mumford et Shah, 1989; Chan et Vese, 2001; Zhu et Yuille, 1996; Paragios et Deriche, 2002; Mory et al., 2007). En particulier l'utilisation de la probabilité de classe  $p_i$ , qui associe à chaque voxel  $x$  la probabilité qu'il a d'appartenir à une région  $R_i$  selon son intensité  $I(x)$  fournit un modèle plus général que celui de l'équation 4.2. Le terme d'attache aux données utilisé dans (Zhu et Yuille, 1996; Paragios et Deriche, 2002) assure que les  $p_i$  sont maximales dans chacune des régions  $R_i$ . Le terme d'attache aux données développé dans (Zhu et Yuille, 1996; Paragios et Deriche, 2002) garantit que dans chaque classe, les probabilités  $p_i(a)$  associées à chaque valeur d'intensité  $a \in \mathcal{A}$  peuvent être approchées par une fonction  $K_h$  centrée en  $I(x) - a$ , et que pour chaque voxel  $x$ , l'écart entre  $p_i$  et cette fonction gaussienne est minimal pour  $a = I(x)$ . Par exemple,  $K_h$  correspond à un noyau de Parzen de paramètre  $h$  (appelé fenêtre) :

$$K_h(y) = \frac{1}{h\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{y}{h}\right)^2\right) \quad (4.5)$$

$r_i(x) = \lambda_i(I(x) - f(x))^2$	(Mumford et Shah, 1989)
$r_i(x) = \lambda_i(I(x) - c_i)^2$	(Chan et Vese, 2001)
$r_i(x) = -\lambda_i \log(p_i(I(x)))$	(Zhu et Yuille, 1996; Paragios et Deriche, 2002)
$r_i(x) = \lambda_i \int_{\mathcal{A}} (p_i(a) - K_h(I(x) - a))^2 da$	(Mory et al., 2007)

Tableau 4.1 : Exemples de termes d'homogénéité.

### 4.1.2 Résolution du problème

Le problème de segmentation est donc formulé comme la minimisation d'une fonctionnelle énergétique par rapport à deux variables,  $\Gamma$ , et les propriétés des régions décrites par les fonctions  $r_i$ . Deux stratégies peuvent alors être choisies. La fonctionnelle peut être optimisée par rapport à  $\Gamma$  uniquement, en supposant que l'initialisation donne une bonne approximation de la partition du domaine  $\Omega$ . Le problème est alors supervisé, et la valeur de  $r$  ne varie pas au cours du processus d'optimisation. La deuxième stratégie consiste à optimiser le problème alternativement par rapport à l'une, puis l'autre des deux variables. Nous écrirons les différents processus d'optimisation selon ce schéma. Il suffira de retirer des algorithmes le calcul de la variable  $r$  optimale  $r^*$  afin de se ramener au problème supervisé.

#### Problème non convexe

L'une des façons de minimiser une fonctionnelle énergétique non convexe est de passer par une formulation reposant sur les ensembles de niveau (Chan et Vese, 2001). L'idée est de remplacer la recherche d'une région  $R_1$  optimale par celle d'une fonction  $\phi$  qui associe à tout voxel  $x \in \Omega$  une valeur dont le signe permet d'associer ce voxel à une région de l'image. Plus précisément :

$$\begin{cases} \phi(x) > 0 & \text{si } x \in R_1 \\ \phi(x) < 0 & \text{si } x \in R_0 \\ \phi(x) = 0 & \text{si } x \in \Gamma \end{cases}$$

Le seuillage de  $\phi$  au niveau 0 permet alors d'obtenir la segmentation de la région  $R_1$ . L'équation originelle 4.2 est ensuite modifiée de manière à faire intervenir une fonction indicatrice, par exemple la fonction de Heaviside  $H$  ( $H(y) = 1$  si  $y \geq 0$ ,  $H(y) = 0$  sinon). L'intérêt d'une telle formulation réside dans la possibilité d'écrire chacun des termes de la fonctionnelle  $E$  comme l'intégrale d'une fonction sur tout le domaine  $\Omega$ , mais en respectant les propriétés attendues sur  $R_0$ ,  $R_1$  ou  $\Gamma$ . Cependant, la fonction de Heaviside n'étant pas dérivable en 0, elle est approchée par une fonction  $H_\varepsilon$  qui l'est (voire les différentes fonctions lisses proposées dans (Chan et Vese, 2001)). La fonctionnelle à minimiser s'écrit alors :

$$E(\phi, c_1, c_2) = \mu \int_{\Omega} \delta_\varepsilon(\phi(x)) |\nabla u(x)| dx + \lambda_1 \int_{\Omega} H_\varepsilon(\phi(x)) (I(x) - c_1)^2 dx + \lambda_0 \int_{\Omega} (1 - H_\varepsilon(\phi(x))) (I(x) - c_0)^2 dx \quad (4.6)$$

avec  $\delta_\varepsilon$  la dérivée de la fonction  $H_\varepsilon$ .

Le processus de minimisation proposé dans (Chan et Vese, 2001) se divise en deux parties. D'une part, à  $\phi$  fixée, la fonctionnelle  $E$  de l'équation 4.6 est minimisée par rapport aux variables  $c_1$  et  $c_0$ , en résolvant pour chaque  $i \in \{1, 2\}$  l'équation  $\frac{\partial E}{\partial c_i} = 0$ , conduisant à l'obtention des valeurs optimales suivantes :

$$c_1^* = \frac{\int_{\Omega} I(x) H_\varepsilon(\phi(x)) dx}{\int_{\Omega} H_\varepsilon(\phi(x)) dx} \quad c_0^* = \frac{\int_{\Omega} I(x) (1 - H_\varepsilon(\phi(x))) dx}{\int_{\Omega} 1 - H_\varepsilon(\phi(x)) dx} \quad (4.7)$$

Chaque paramètre de région optimal représente bien l'intensité moyenne de l'intensité  $I$  dans la région correspondante, comme expliqué dans le problème de partition minimale.

D'autre part, on fixe  $c_1 = c_1^*$  et  $c_0 = c_0^*$ , puis on minimise la fonction  $E$  par rapport à  $\phi$ . Cette minimisation est réalisée par descente de gradient, en résolvant l'équation de Euler-Lagrange de pas temporel  $\delta t \geq 0$  :

$$\frac{\partial \phi(x)}{\partial t} = \delta_\varepsilon(\phi(x)) \left[ \mu \operatorname{div} \left( \frac{\nabla \phi(x)}{|\nabla \phi(x)|} \right) + r(x) \right] \quad (4.8)$$

avec  $r(x) = \lambda_1 (I(x) - c_1)^2 - \lambda_0 (I(x) - c_0)^2$ , terme de compétition entre les régions  $R_1$  et  $R_0$ . En cherchant d'une part la forme des  $r_i$  optimales, puis en posant  $r(x) = r_1(x) - r_0(x)$  dans l'équation 4.8, on peut résoudre de manière similaire tout problème de formule générale 4.3.

### Problème convexe

La méthode proposée ci-dessus présente donc l'avantage de conduire implicitement à la segmentation de la région d'intérêt par optimisation d'une fonction  $\phi$ . En revanche, la formulation non convexe du problème de segmentation donne un rôle crucial à l'initialisation, qui influence le résultat final. Plus exactement, l'enjeu du choix initial de  $\phi$  à  $\Omega$ ,  $\lambda$  et  $\mu$  fixés est de s'assurer qu'une fois la convergence atteinte, la valeur de la fonctionnelle  $E$  en  $\phi$  correspond bien à un minimum global et pas seulement à un minimum local. L'importance accordée à l'étape d'initialisation peut être diminuée par la reformulation du problème de segmentation non convexe en un problème convexe, ce que proposent les auteurs de (Chan et al., 2006) afin de modifier la formulation de (Chan et Vese, 2001) :

$$E(u, r) = \int_{\Omega} g(x) |\nabla u(x)| dx + \int_{\Omega} u(x) r_1(x) dx + \int_{\Omega} (1 - u(x)) r_0(x) dx \quad (4.9)$$

où  $u$  est une fonction définissant une segmentation de  $I$  appartenant à l'ensemble convexe  $BV_{[0,1]}$ , qui est l'ensemble des fonctions à variations bornées dans  $[0, 1]$ . A  $r$  fixé, le problème de segmentation est convexe par rapport à la variable d'optimisation  $u$ . La variable d'optimisation  $\Gamma$ , représentant le contour de la région à segmenter  $R_1$ , a été remplacée par la fonction d'appartenance  $u$ , qui peut être interprétée comme la fonction qui assigne à chaque voxel  $x$  de  $\Omega$  la probabilité qu'il a d'appartenir à  $R_1$ . Les auteurs de (Mory et Ardon, 2007), généralisant la preuve faite pour la formulation constante par morceaux effectuée dans (Chan et al., 2006), montrent qu'à  $r$  fixé, si  $u$  minimise l'énergie  $E(u, r)$ ,

la fonction qui à tout voxel  $x \in \Omega$  associe 1 si  $u(x) \geq \alpha$ ,  $\alpha \in ]0, 1]$ , 0 sinon, minimise aussi globalement  $E$ . Par conséquent, une fois la convergence atteinte, la segmentation binaire finale peut être obtenue en seuillant  $u$  à presque n'importe quelle valeur  $\alpha \in ]0, 1]$  (classiquement  $\alpha = 0,5$ ). Reste alors à trouver une méthode d'optimisation de  $E$  par rapport à  $u$ , à  $r$  fixé. On peut réécrire  $E$  en développant l'équation 4.9 :

$$E(u, r) = \int_{\Omega} g(x) |\nabla u(x)| dx + \int_{\Omega} u(x) r_1(x) dx - \int_{\Omega} u(x) r_0(x) dx + \int_{\Omega} r_0(x) dx \quad (4.10)$$

Cette réécriture permet de remarquer que minimiser  $E$  par rapport à  $u$  revient à minimiser en  $u$  la fonctionnelle :

$$E(u, r) = \int_{\Omega} g(x) |\nabla u(x)| dx + \int_{\Omega} u(x) r(x) dx \quad (4.11)$$

avec  $r(x) = r_1(x) - r_0(x)$  terme de compétition entre les régions. Formellement, le problème de segmentation consiste à résoudre un problème de minimisation de  $E$  par rapport à la variable  $u$  à  $r$  fixé sous la contrainte  $0 \leq u \leq 1$ . Afin de faciliter les calculs, il a été montré dans (Chan et al., 2006) puis généralisé dans (Mory et Ardon, 2007) que ce problème est équivalent à la minimisation sans contrainte à  $r$  fixé de la fonctionnelle énergétique suivante :

$$\tilde{E}(u, r) = \int_{\Omega} g(x) |\nabla u(x)| dx + \int_{\Omega} u(x) r(x) dx + \beta \vartheta(u(x)) \quad (4.12)$$

avec  $\vartheta(y) = \max(0, |2y - 1| - 1)$  et  $\beta > \frac{1}{2} |r|_{\infty}$ .

Plutôt que de se baser sur une méthode de descente de gradient sur  $u$ , contrairement à ce qui est proposé dans (Chan et al., 2006), les auteurs de (Mory et Ardon, 2007) proposent de tirer avantage de la formulation convexe du problème de segmentation en s'appuyant sur les travaux de (Chambolle, 2004). Cette approche repose sur la formulation duale d'un problème de minimisation dans un cadre convexe, appliqué en premier lieu afin de débruiter et zoomer une image. Plus précisément, on ne cherche plus à minimiser la fonctionnelle par descente de gradient directement par rapport à la variable primale  $u$ , mais par rapport à une variable duale  $p$ . L'ajout d'une variable auxiliaire  $v$  à valeurs dans  $[0, 1]$  permet de se ramener à la formulation de (Chambolle, 2004), conduisant à la minimisation de la fonctionnelle suivante :

$$\tilde{E}_{\theta}(u, v, r) = \int_{\Omega} g(x) |\nabla u(x)| dx + \frac{1}{2\theta} \int_{\Omega} |u(x) - v(x)|^2 dx + \int_{\Omega} r(x) v(x) dx + \beta \vartheta(v(x)) \quad (4.13)$$

avec  $\theta > 0$  un paramètre scalaire. L'algorithme de minimisation alterne deux étapes, résumées dans l'algorithme 3. D'une part, à  $u$  fixé, la fonctionnelle  $E$  de l'équation 4.9 est minimisée par rapport aux paramètres de régions  $r$ . Par exemple, si chaque région est approchée par une constante, comme dans (Chan et Vese, 2001; Chan et al., 2006), les valeurs optimales de ces constantes  $c_i^*$  s'écrivent :

$$c_1^* = \frac{\int_{\Omega} I(x) u(x) dx}{\int_{\Omega} u(x) dx} \quad c_0^* = \frac{\int_{\Omega} I(x) (1 - u(x)) dx}{\int_{\Omega} (1 - u(x)) dx} \quad (4.14)$$

Ainsi,  $c_1^*$  représente l'intensité moyenne de l'intensité  $I$  pondérée par la fonction  $u$  dans la région à segmenter, alors que  $c_2^*$  représente l'intensité moyenne de  $I$  pondérée par la fonction  $1 - u$  dans la région associée au fond. Pour le modèle de (Chan et Vese, 2001; Chan et al., 2006), mais aussi pour le modèle général décrit dans (Mory et Ardon, 2007), les voxels appartenant à la région d'intérêt  $R_1$  sont bien associés aux plus fortes valeurs de  $u$  sur  $\Omega$ . D'autre part, une fois les  $c_i$ ,  $i \in \{0, 1\}$ , fixés à  $c_i^*$ , la fonctionnelle  $E$  de l'équation 4.9 est minimisée par rapport à  $u$ , ce qui revient à minimiser la fonctionnelle  $\tilde{E}_{\theta}$  de l'équation 4.13 par rapport à  $u$  et  $v$ . Ce processus alterne lui aussi deux étapes, la minimisation de  $E$  par rapport à  $v$  à  $u$  fixé, puis la minimisation de  $E$  par rapport à  $u$  à  $v$  fixé. La première minimisation conduit à la valeur optimale  $v^*(x) = \max(\min(u(x) - \theta r(x), 1), 0) \forall x \in \Omega$ , qui permet bien de s'assurer que  $v \in [0, 1]$ . Une fois  $v$  fixé à  $v^*$ , la seconde minimisation est réalisée par descente de gradient à pas fixe  $\tau$  sur la variable duale  $p$ , dont l'obtention est décrite de manière détaillée dans (Chambolle, 2004). Le processus global est répété jusqu'à un nombre  $n_{max}$  d'itérations, puis la segmentation binaire est obtenue par seuillage de  $u$  à une valeur  $\alpha$ .

---

**Algorithme 3** Minimisation de  $E$  par l'algorithme dual de Chambolle dans le cas d'une segmentation en deux régions

---

**Entrées :**  $u, r_1, r_0, \theta, \tau, n_{max}, \alpha$

**Sorties :**  $u$

it=0

**Tant que**  $n \leq n_{max}$  **faire**

$\forall i \in \{1, 2\}, r_i = r_i^*$

$\forall x \in \Omega, r(x) = (r_1(x) - r_0(x))$

$\forall x \in \Omega, v(x) = v^*(x) = \max(\min(u(x) - \theta r(x), 1), 0)$

$\forall x \in \Omega, p(x) = 0$

$k = 0$

**Tant que**  $p^{k+1} \approx p^k$  **faire**

$$\forall x \in \Omega, p^{k+1}(x) = \frac{p^k(x) + \tau \nabla(\operatorname{div}(p^k(x)) - \frac{v(x)}{\tau})}{1 + \tau \frac{|\operatorname{div}(p^k(x) - \frac{v(x)}{\tau})|}{g(x)}}$$

$k = k + 1$

**Fin tant que**

$\forall x \in \Omega, u(x) = v(x) - \operatorname{div}(p^k(x))$

it = it + 1

**Fin tant que**

$\forall x \in \Omega, u(x) = 1$  si  $u(x) \geq \alpha, 0$  sinon

---

Nous venons de présenter la formulation générique des problèmes de segmentation variationnelle en deux phases et leur méthode de résolution. Cependant, ce type de méthode peut aussi être étendu afin de segmenter l'image dans un cadre multimodal et en plus de deux régions, comme nous allons le décrire maintenant.

## 4.2 Méthode proposée

Nous proposons maintenant une méthode de segmentation de tumeurs cérébrales sur des images IRM guidée par l'image TEP, applicable à différentes pathologies cérébrales. Cette méthode a fait l'objet d'une publication (Urien et al., 2016b).

### 4.2.1 Segmentation de l'IRM en quatre régions

La classification du domaine  $\Omega$  d'une image  $I$  en deux régions peut être insuffisante pour segmenter un objet d'intensité hétérogène, et entouré par une région d'intensité hétérogène. Parmi les méthodes mises en œuvre afin de segmenter un domaine en plus de deux régions, celle développée dans (Moreno et al., 2014) repose sur une formulation constante par morceaux à quatre régions du problème de segmentation, en étendant le modèle à deux régions de (Chan et al., 2006). Cette extension à quatre régions nous permet de modéliser à la fois la tumeur et ses tissus adjacents, tout en conservant un modèle indépendant de l'initialisation.

En pratique, le domaine  $\Omega$  est segmenté en quatre régions en combinant deux modèles à deux régions, définis par les fonctions d'appartenance  $u = (u_1, u_2), u_i \in [0, 1]$ . L'ensemble du domaine est alors décrit par ces deux fonctions, comme explicité par les équations suivantes :

$$\begin{cases} R_1 = R_{11} = \{x \mid u_1(x) \geq \alpha, u_2(x) \geq \alpha\} \\ R_2 = R_{10} = \{x \mid u_1(x) \geq \alpha, u_2(x) < \alpha\} \\ R_3 = R_{01} = \{x \mid u_1(x) < \alpha, u_2(x) \geq \alpha\} \\ R_4 = R_{00} = \{x \mid u_1(x) < \alpha, u_2(x) < \alpha\} \end{cases} \quad (4.15)$$

Pour plus de clarté, ces fonctions ont été écrites de manière compacte dans (Urien et al., 2016b) en utilisant des fonctions de mélange de phases  $\varphi_{ij}(t, t') = \varphi_i(t)\varphi_j(t')$  où  $\varphi_i : [0, 1] \rightarrow [0, 1], i \in \{0, 1\}$ ,

est défini comme suit :

$$\varphi_i(t) = \begin{cases} t & \text{si } i = 1 \\ 1 - t & \text{si } i = 0 \end{cases}$$

A partir d'une partition initiale du domaine de l'image  $\Omega$ , le problème de segmentation est résolu en minimisant la fonctionnelle énergétique  $E$  proposée dans (Moreno et al., 2014) :

$$E(u, c) = \sum_{i=1}^2 \int_{\Omega} g(x) |\nabla u_i(x)| dx + \sum_{(i,j) \in \{0,1\}^2} \int_{\Omega} \lambda_{ij} \varphi_{ij}(u_1(x), u_2(x)) (I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{ij})^2 dx \quad (4.16)$$

où  $I_{\text{IRM}}^n(x)$  représente l'intensité normalisée IRM du voxel  $x$ ,  $\lambda_{ij}$ ,  $(i, j) \in \{0, 1\}^2$  sont des hyperparamètres positifs,  $c = (c_{11}, c_{01}, c_{10}, c_{00})$  sont les approximations constantes de l'intensité IRM dans chacune des régions, et  $g$  est la fonction définie dans l'équation 4.4. La normalisation de l'intensité en IRM proposée dans (Urien et al., 2016b) permet de ne pas être sensible à sa variabilité en fonction du type

de tumeur ou du scanner, et est effectuée suivant la formule  $I_{\text{IRM}}^n(x) = \frac{I_{\text{IRM}}(x) - \min_{y \in \Omega} I_{\text{IRM}}(y)}{\max_{y \in \Omega} I_{\text{IRM}}(y) - \min_{y \in \Omega} I_{\text{IRM}}(y)}$

où  $y$  représente un voxel du domaine de l'image  $\Omega$  et  $I_{\text{IRM}}(x)$  l'intensité du voxel  $x$  dans l'image IRM. Cette formulation rajoute aussi la fonction  $g$  dépendant du gradient de l'image déjà définie par 4.4, motivée par les travaux de (Bresson et al., 2007; Wojak et al., 2010).

Les fonctions de segmentation  $u_1$  et  $u_2$  prenant leurs valeurs dans l'ensemble convexe  $BV_{[0,1]}$ , deux propriétés sont montrées pour le modèle à quatre régions dans (Moreno et al., 2014), en étendant le travail effectué à deux régions dans (Chan et al., 2006) :

- (i) Etant donné  $(c_{ij}) \in \mathbb{R}^4$ , le problème (4.16) est convexe en  $u = (u_1, u_2) \in [0, 1]^2$ , et admet donc un minimum global.
- (ii) Une région qui minimise globalement l'énergie  $E(u, c)$  dans l'espace des fonctions binaires peut être obtenue en seuillant  $u_1$  et  $u_2$  à presque n'importe quelle valeur  $\alpha \in ]0, 1]$  ( $\alpha = 0, 5$  classiquement).

Ainsi, une fois la convergence atteinte comme établi dans (i), la partition finale de l'image en quatre régions peut être obtenue selon (ii) en associant chaque voxel  $x \in \Omega$  à une région  $R_{ij}$ ,  $(i, j) \in \{0, 1\}^2$  selon les équations 4.15.

L'avantage principal de la méthode de (Moreno et al., 2014) réside dans sa formulation globalement convexe. Cette méthode a pour caractéristique d'être applicable à une partition de l'image en un nombre de régions égal à une puissance de 2.

Un schéma de minimisation alternant quatre étapes est proposé dans (Moreno et al., 2014) :

1. Fixer  $u_1$  et  $u_2$ , puis calculer les intensités moyennes IRM  $c_{ij}$  associées à chaque région :

$$c_{ij} = \frac{\int_{\Omega} \varphi_{ij}(u_1(x), u_2(x)) I_{\text{IRM}}^n(x) dx}{\int_{\Omega} \varphi_{ij}(u_1(x), u_2(x)) dx} \quad (4.17)$$

2. Fixer  $c$  et  $u_2$ , puis minimiser :

$$\min_{u_1 \in [0,1]} \left\{ G_1(u_1) = \int_{\Omega} |\nabla u_1(x)| dx + \int_{\Omega} r_1(x) u_1(x) dx \right\} \quad (4.18)$$

où

$$\begin{aligned} r_1(x) = & u_2(x) \left[ \lambda_{11} (I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{11})^2 - \lambda_{01} (I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{01})^2 \right] \\ & + (1 - u_2(x)) \left[ \lambda_{10} (I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{10})^2 - \lambda_{00} (I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{00})^2 \right] \end{aligned} \quad (4.19)$$

3. Fixer  $u_1$  et  $u_2$ , puis calculer les intensités moyennes IRM comme dans 1.
4. Fixer  $c$  et  $u_1$ , puis minimiser :

$$\min_{u_2 \in [0,1]} \left\{ G_2(u_2) = \int_{\Omega} |\nabla u_2(x)| dx + \int_{\Omega} r_2(x) u_2(x) dx \right\} \quad (4.20)$$

où

$$r_2(x) = u_1(x) \left[ \lambda_{11}(I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{11})^2 - \lambda_{10}(I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{10})^2 \right] + (1 - u_1(x)) \left[ \lambda_{01}(I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{01})^2 - \lambda_{00}(I_{\text{IRM}}^n(x) - c_{00})^2 \right] \quad (4.21)$$

Le processus global, présenté par l'algorithme 4, répète les 4 étapes  $n_{max}$  fois, puis la segmentation binaire est obtenue par seuillage de  $u$  à une valeur  $\alpha$ . Les étapes 2 et 4 utilisent l'algorithme dual de Chambolle (Chambolle, 2004; Moreno et al., 2014). Les intensités moyennes en IRM  $c_{ij}$  sont calculées à chaque itération aux étapes 1 et 2, et non toutes les  $n$  itérations à l'étape 1 comme suggéré dans (Moreno et al., 2014), afin d'obtenir une optimisation plus précise.

---

**Algorithme 4** Minimisation de  $E$  par l'algorithme dual de Chambolle dans le cas d'une segmentation en quatre régions

---

**Entrées :**  $u, c_{11}, c_{00}, c_{11}, c_{00}, \theta, \tau, n_{max}, \alpha$

**Sorties :**  $u$

it=0

**Tant que**  $n \leq n_{max}$  **faire**

$$\forall (i, j) \in \{1, 2\}^2, c_{i,j} = c_{i,j}^*$$

$$\forall x \in \Omega, r(x) = r_1(x) \text{ définie par la fonction 4.19}$$

$$\forall x \in \Omega, v(x) = v^*(x) = \max(\min(u_1(x) - \theta r_1(x), 1), 0)$$

$$\forall x \in \Omega, p^0(x) = 0$$

$$k = 0$$

**Tant que**  $p^{k+1} \approx p^k$  **faire**

$$\forall x \in \Omega, p^{k+1}(x) = \frac{p^k(x) + \tau \nabla \left( \text{div}(p^k(x)) - \frac{v(x)}{\tau} \right)}{1 + \tau \frac{|\text{div}(p^k(x) - \frac{v(x)}{\tau})|}{g(x)}}$$

$$k = k + 1$$

**Fin tant que**

$$\forall x \in \Omega, u_1(x) = v(x) - \text{div}(p^k(x))$$

$$c_{i,j} = c_{i,j}^* \forall (i, j) \in \{1, 2\}^2$$

$$\forall x \in \Omega, r(x) = r_2(x) \text{ définie par la fonction 4.21}$$

$$\forall x \in \Omega, v(x) = v^*(x) = \max(\min(u_2(x) - \theta r_1(x), 1), 0)$$

$$\forall x \in \Omega, p^0(x) = 0$$

$$k = 0$$

**Tant que**  $p^{k+1} \approx p^k$  **faire**

$$\forall x \in \Omega, p^{k+1}(x) = \frac{p^k(x) + \tau \nabla \left( \text{div}(p^k(x)) - \frac{v(x)}{\tau} \right)}{1 + \tau \frac{|\text{div}(p^k(x) - \frac{v(x)}{\tau})|}{g(x)}}$$

$$k = k + 1$$

**Fin tant que**

$$\forall x \in \Omega, u_2(x) = v(x) - \text{div}(p^k(x))$$

$$it = it + 1$$

**Fin tant que**

$$\forall i \in \{1, 2, 3, 4\} u(x) = i \text{ si } x \in R_i, \text{ avec } R_i \text{ définie à partir de } u_1, u_2 \text{ et } \alpha \text{ (équation 4.15)}$$


---

Enfin, pour éviter le problème des phases cachées,  $u_1$  peut être changé en  $1 - u_1$  si  $u \geq \alpha$  au cours des itérations, ce qui permet toutes les transitions possibles entre les phases comme proposé de manière similaire dans les travaux de (Israel-Jost et al., 2014).

## 4.2.2 Segmentation multimodale de l'IRM en quatre phases guidée par des informations d'intensité de la TEP

### Formulation originelle

Notre objectif de segmentation est de délimier précisément le volume tumoral IRM, en s'aidant des informations fonctionnelles fournies par l'image TEP. Le volume tumoral résultant doit donc être spécifique à l'IRM plutôt qu'un compromis entre les deux modalités. La méthode de (Wojak et al.,

2010), mentionnée au chapitre 2, respecte cette exigence afin de délimiter des tumeurs cancéreuses du poumon à l'aide de l'image TDM en partitionnant le domaine de l'image en deux régions d'intensités supposées homogènes. Dans (Mory et Ardon, 2007), l'impact du terme de régularisation est contrôlé en y incorporant la fonction de contour  $g$  formulée dans l'équation 4.3 dépendant spatialement du gradient de l'intensité de l'image à segmenter. Suivant cette idée, les auteurs de (Wojak et al., 2010) incorporent au terme d'attache aux données une fonction  $\lambda$  dépendant spatialement de l'intensité TEP afin de contrôler l'impact de ce terme. La définition de  $\lambda$  repose sur l'hypothèse que l'intensité en TEP décroît au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la tumeur. Plus précisément, le terme d'attache aux données joue un rôle prédominant pour les voxels de valeur  $\lambda$  élevée, qui ont une forte chance d'appartenir à la tumeur. Le rôle du modèle est alors de vérifier que l'image est bien approchée par une fonction de valeur constante et différente sur chacune des deux régions de la partition du domaine  $\Omega$  : la segmentation est alors principalement guidée par les contours anatomiques. A l'inverse, le terme de régularisation prédomine pour les voxels de valeur  $\lambda$  faible. Le rôle du modèle est alors de s'assurer que la valeur de la fonction de segmentation est proche entre ces voxels : les contours sont lissés. De plus, on évite d'inclure dans la classe correspondant à la tumeur des voxels supposés éloignés de la tumeur car de faible valeur de  $\lambda$ , et donc de faible valeur d'intensité en TEP, même si leur intensité en IRM est proche de celle de la moyenne au sein de cette classe.

Les auteurs de (Wojak et al., 2010; Wojak, 2010) choisissent  $\lambda$  une fonction croissante de l'intensité TEP, vérifiant les quatre propriétés suivantes :

1. La valeur de  $\lambda$  est maximale en tout voxel d'intensité en TEP élevée.
2. La valeur de  $\lambda$  est proche de 0 en tout voxel d'intensité en TEP négligeable.
3.  $\lambda$  prend ses valeurs dans un intervalle borné indépendant de l'intervalle des valeurs de l'intensité TEP.

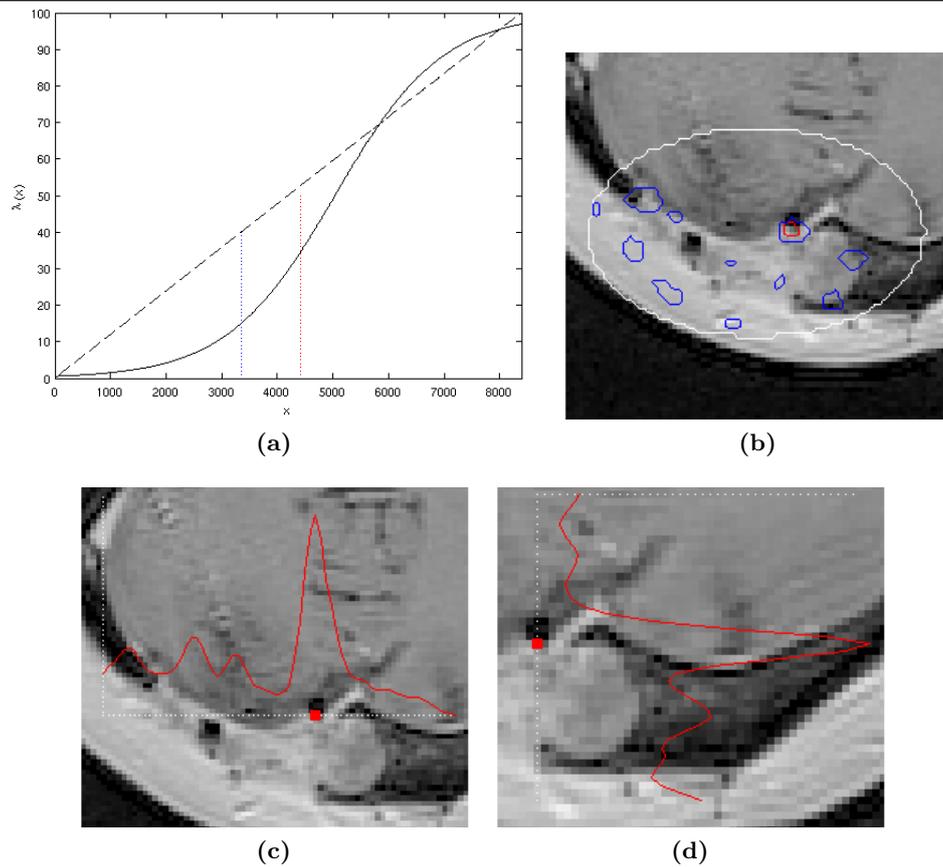
Les deux premières propriétés permettent de vérifier que l'influence de  $\lambda$  diminue en s'éloignant de la tumeur. La dernière propriété permet d'améliorer la robustesse de  $\lambda$ , qui dépendrait sinon de la dynamique de l'image TEP, très variable d'une image à l'autre. Au regard de ces propriétés, les auteurs de (Wojak et al., 2010) ont proposé que la fonction  $\lambda$  soit une fonction sigmoïde de l'intensité TEP normalisée :

$$\forall (i, j) \in \{0, 1\}^2, \lambda_i(x) = \lambda(x) = \frac{M_\lambda}{1 + \exp\left(\frac{I_{TEP}^n(x) \log\left(\frac{1}{t_\lambda} - 1\right)}{(0,4-0,6) \max_{x \in \Omega} I_{TEP}(x)}\right)} \quad (4.22)$$

avec  $I_{TEP}^n(x) = I_{TEP}(x) - 0,6 \max_{x \in \Omega} I_{TEP}(x)$  l'intensité normalisée de l'image TEP, à valeurs dans  $\left[\min_{x \in \Omega} I_{TEP}(x) - 0,6 \max_{x \in \Omega} I_{TEP}(x); 0,4 \max_{x \in \Omega} I_{TEP}(x)\right]$ , et  $M_\lambda$  et  $t_\lambda$  deux hyperparamètres strictement positifs. Il s'agit d'une fonction croissante de l'intensité à valeurs dans  $[0, M_\lambda]$ ,  $M_\lambda$  représentant le poids maximal que l'on est prêt à accorder à la TEP pour guider la segmentation. L'intensité en TEP est normalisée afin d'être nulle en tout voxel d'intensité égale à 60% de la valeur d'intensité maximale, et dans ce cas,  $\lambda$  correspond à la moitié du poids maximal. Avec cette formulation, l'influence de la TEP est régie par deux valeurs de seuil, à 40% et 60% de la valeur d'intensité maximale. Comme illustré sur la figure 4.1a, les valeurs d'intensité inférieures à 40% de la valeur d'intensité maximale sont négligées, alors que la TEP aura une influence très forte et identique pour les voxels d'intensité supérieure à 60% de la valeur d'intensité maximale. La confiance que l'on accorde aux voxels d'intensité comprise entre 40% et 60% est incorporée dans le paramètre  $t_\lambda$ . L'utilisateur choisit la valeur de ce paramètre parmi les trois valeurs proposées  $t_\lambda = \{5, 15, 25\}$ , qui ont donné expérimentalement des résultats convaincants pour segmenter des tumeurs du poumon, et majoritairement avec  $t_\lambda = 15$ .

### Modélisation de $\lambda$

Nous proposons de suivre l'idée de (Wojak et al., 2010) de guider la segmentation de l'IRM par la TEP en incorporant au terme d'attache aux données une fonction  $\lambda$  dépendant spatialement de l'intensité en TEP. Cependant, notre formulation de la fonction  $\lambda$  doit être assez générique pour



**Figure 4.1 :** Comparaison entre les formulations de  $\lambda$  comme une fonction sigmoïde ou affine de l'intensité  $^{18}\text{C}$ -choline TEP de paramètre  $M_\lambda = 100$ . (a) Tracé de la fonction  $\lambda$  formulée comme une fonction sigmoïde (trait noir continu) de paramètre  $t_\lambda = 15$  ou affine (pointillés noirs) de l'intensité en TEP au sein d'un volume d'intérêt (VOI) défini manuellement. Les valeurs d'intensité correspondant à 40% (en bleu) et 60% (en rouge) de l'intensité maximale au sein du VOI sont indiquées. (b) Contours du VOI (en blanc) et de l'image TEP seuillée à 60% (en rouge) et à 40% (en bleu) de l'intensité maximale au sein du VOI, superposés à l'image IRM zoomée. (c) Profil (en rouge) de l'intensité en TEP le long d'une ligne (c) ou d'une colonne (d) passant par un voxel d'intensité en TEP supérieure à 60% de l'intensité maximale au sein du VOI.

s'adapter à divers radiotraceurs TEP, autres que le  $^{18}\text{F}$ -FDG utilisé dans (Wojak et al., 2010), et différentes pathologies. Nous regardons maintenant si les quatre propriétés énoncées dans (Wojak et al., 2010; Wojak, 2010) sont toujours vérifiables. Les tumeurs étant caractérisées sur l'image TEP par une région de forte intensité, on s'attend à ce que les propriétés 1 et 2 soient vérifiées. En revanche, pour les tumeurs hétérogènes, comme celle présentée figure 4.1b, l'intensité observée à proximité de l'un des foyers est élevée, puis diminue progressivement quand on s'en éloigne. Par conséquent, l'intensité en TEP peut fluctuer au sein de la même tumeur (figures 4.1c et 4.1d). La dynamique des images TEP pouvant varier en fonction du radiotraceur, de l'imageur utilisé et de ses paramètres, la propriété 3 suggérant que  $\lambda$  doit prendre des valeurs bornées doit être vérifiée. En revanche, accorder une confiance particulière aux valeurs d'intensité en TEP en les comparant à des valeurs de seuil n'est pas adapté si les régions de fixation physiologique spatialement proches de la tumeur ont une intensité similaire à celle de la tumeur. C'est par exemple le cas de certains méningiomes accolés au tissu adipeux, ces deux structures fixant la  $^{18}\text{C}$ -choline (figure 4.1b). Ainsi, la formulation proposée dans (Wojak et al., 2010) peut conduire à minimiser l'influence de la TEP pour des régions appartenant à la tumeur, mais d'intensité inférieure à 60% de la valeur d'intensité maximale dans une région englobant la tumeur (figure 4.1a).

Au regard de nos exigences, nous proposons de simplifier la formulation de la fonction spatiale

$\lambda : \mathbb{R} \rightarrow [0, M_\lambda]$  en une fonction de l'intensité en TEP affine, croissante et à valeurs positives :

$$\lambda_{ij}(x) = \lambda(x) = M_\lambda \frac{I_{TEP}(x) - \min_{x \in \Omega} I_{TEP}(x)}{\max_{x \in \Omega} I_{TEP}(x) - \min_{x \in \Omega} I_{TEP}(x)} \quad (4.23)$$

où  $M_\lambda$  est un paramètre positif.

L'un des avantages de notre formulation est de réduire le nombre de paramètres à fixer. L'influence de  $M_\lambda$ , le seul paramètre de notre fonction  $\lambda$ , sera évaluée en section 4.4.2.

### Conservation de la procédure de minimisation à quatre régions

Nous vérifions maintenant que le processus de minimisation décrit dans l'algorithme 4 est toujours valide, en reprenant la démonstration pour le modèle à deux régions développée dans (Wojak, 2010). Résoudre notre problème de segmentation à quatre régions guidée par la TEP consiste à minimiser la fonctionnelle suivante, sous la contrainte  $u \in BV_{[0,1]}$  :

$$E(u, r) = \sum_{i=1}^2 \int_{\Omega} g(x) |\nabla u_i(x)| dx + \sum_{(i,j) \in \{0,1\}^2} \int_{\Omega} \lambda(x) \varphi_{ij}(u_1(x), u_2(x)) r_{i,j}(x) dx \quad (4.24)$$

avec  $r_{i,j}(x) = (I_{IRM}^n(x) - c_{ij})^2$ . Le problème de minimisation de la fonctionnelle 4.24 à  $r$  fixé reste convexe car la fonction  $\lambda$  est à valeurs positives. De plus, le développement de la fonctionnelle 4.24 permet de la réécrire en distinguant les termes où  $u_1$  apparaît :

$$\begin{aligned} E(u, r) &= \int_{\Omega} g(x) |\nabla u_1(x)| dx \\ &+ \int_{\Omega} \lambda(x) u_1(x) [u_2(x) r_{11}(x) + (1 - u_2(x)) r_{10}(x) - u_2(x) r_{01}(x) - (1 - u_2(x)) r_{00}(x)] dx \\ &+ \int_{\Omega} g(x) |\nabla u_2(x)| dx + \int_{\Omega} \lambda(x) u_2(x) r_{01}(x) dx + \int_{\Omega} \lambda(x) (1 - u_2(x)) r_{00}(x) dx \end{aligned} \quad (4.25)$$

A  $u_2$  et  $r$  fixés, ce problème de minimisation est équivalent à minimiser par rapport à  $u_1 \in BV_{[0,1]}$  la fonctionnelle suivante :

$$G_1(u_1) = \int_{\Omega} g(x) |\nabla u_1(x)| dx + \int_{\Omega} r_1(x) u_1(x) dx \quad (4.26)$$

avec

$$r_1(x) = \lambda(x) [u_2(x) [r_{11}(x) - r_{01}(x)] + (1 - u_2(x)) [r_{10}(x) - r_{00}(x)]] \quad (4.27)$$

Le terme  $\lambda$  étant fixé, il n'intervient pas dans la suite de la procédure de minimisation de  $G_1$  par rapport à la variable  $u_1$ .

Un calcul similaire permet de montrer qu'à  $u_1$  et  $r$  fixés, le problème de minimisation est équivalent à minimiser sous la contrainte  $u_2 \in BV_{[0,1]}$  la fonctionnelle suivante :

$$G_2(u_2) = \int_{\Omega} g(x) |\nabla u_2(x)| dx + \int_{\Omega} r_2(x) u_2(x) dx \quad (4.28)$$

avec

$$r_2(x) = \lambda(x) [u_1(x) [r_{11}(x) - r_{10}(x)] + (1 - u_1(x)) [r_{01}(x) - r_{00}(x)]] \quad (4.29)$$

Le paramètre  $\lambda$  étant fixé, il n'intervient pas dans la suite de la procédure de minimisation de  $G_2$  par rapport à la variable  $u_2$ .

## 4.3 Adaptation de la méthode à différents jeux de données

Le modèle formulé précédemment a été appliqué aux images issues des bases de données décrites à l'annexe A. Nous allons maintenant présenter le déroulement global du processus de segmentation, qui comprend une part générique, et une partie adaptable aux données sur lesquelles il s'applique, différentes en termes de pathologie et de radiotracer TEP utilisé. Nous montrons que la méthode est dans une large mesure générique tout en pouvant être adaptée à une grande variété de situations, décrites dans l'annexe A.

### Paramètres indépendants du modèle

Certains paramètres peuvent être fixés indépendamment des données sur lesquelles le modèle de segmentation est appliqué. Ces paramètres concernent en grande partie le processus d'optimisation, et le choix de leur valeur est guidé par les recommandations présentes dans les articles les utilisant. Ainsi, le paramètre  $\theta$  devant être faible comme mentionné dans (Mory et Ardon, 2007), est fixé à  $\theta = 0,1$ . On choisit de fixer  $\tau = \frac{1}{8}$  comme préconisé dans (Chambolle, 2004). Le nombre maximal d'itérations est fixé à  $n_{max} = 500$ , la convergence ayant été atteinte en moins de 500 itérations sur les simulations réalisées sur l'ensemble de nos bases. On fixe  $\alpha = 0,5$ , car comme remarqué dans (Mory et Ardon, 2007) et vérifié dans la section 4.4.1, les valeurs de  $u$  se répartissent majoritairement autour de 0 et 1 à la fin du processus d'optimisation.

### Processus global de segmentation

Pour le modèle de segmentation à 2 classes,  $u$  est initialisée par la détection binaire de la tumeur réalisée sur l'IRM ou la TEP (voire sous-section suivante). Pour le modèle de segmentation à 4 classes, la classe  $R_1$  est initialisée par le volume de la détection binaire DetIRM ou DetTEPr. Un algorithme de  $k$ -moyennes à 3 classes est appliqué sur l'intensité en IRM au sein du volume du VOI qui n'est pas encore initialisé. Les 3 autres régions correspondent aux classes obtenues par  $k$ -moyennes  $R_i$ ,  $i = \{2, 3, 4\}$ ,  $R_2$  correspondant à la région d'intensité IRM moyenne la plus élevée et  $R_4$  la plus faible. Les fonctions de segmentation  $u_1$  et  $u_2$  sont alors initialisées de la manière suivante :

$$\begin{cases} u_1(x) = 1 \text{ et } u_2(x) = 1 \text{ si } x \in R_1 = R_{11} \\ u_1(x) = 1 \text{ et } u_2(x) = 0 \text{ si } x \in R_2 = R_{10} \\ u_1(x) = 0 \text{ et } u_2(x) = 1 \text{ si } x \in R_3 = R_{01} \\ u_1(x) = 0 \text{ et } u_2(x) = 0 \text{ si } x \in R_4 = R_{00} \end{cases} \quad (4.30)$$

Une fois la convergence atteinte, la segmentation du VOI en 4 régions est obtenue en seuillant  $u$  pour le modèle à 2 classes, ou  $u_1$  et  $u_2$  pour le modèle à 4 classes par  $\alpha$ , comme indiqué dans l'équation 4.15. Pour le modèle à 4 régions, la classe attribuée à la tumeur est celle qui maximise le coefficient de Dice calculé par comparaison avec le volume initial de la tumeur. Un post-traitement est ensuite appliqué. Il consiste d'une part à boucher les trous par reconstruction morphologique. D'autre part, on supprime les composantes connexes pour lesquelles l'intersection avec la détection initiale de la tumeur est nulle, en 2D uniquement sur les coupes où la tumeur est initialement détectée, puis en 3D. La succession des étapes 2D et 3D provient du fait que la tumeur n'est pas détectée initialement sur toutes les coupes où elle est finalement segmentée, surtout si la détection considérée est celle de l'image TEP.

#### 4.3.1 Paramètres et formulations adaptés au modèle de région

Le choix des paramètres et la formulation des informations de région choisies en fonction des données sont répertoriés dans le tableau 4.2.

Le modèle de segmentation retenu dépend de l'importance que l'on accorde à l'image TEP pour guider la segmentation. La distinction entre tumeur et tissu sain adjacent étant visuellement compliquée pour les méningiomes, on s'attend à ce que l'usage de l'image TEP permette de faciliter automatiquement cette séparation. On utilise alors le modèle supposant les régions d'intensité en IRM constante guidé par les informations d'intensité de la TEP, pour lequel les régions sont modélisées par le terme  $r_i(x) = \lambda(x)(I(x) - f(x))^2$ , optimisé à chaque itération. Pour les gliomes et les lésions cérébrales imagées à la TEP au  $^{18}F$ -FDG, le volume tumoral détecté en IRM étant proche du volume tumoral recherché pour les lésions d'intensité homogène, on cherche un modèle ne modifiant pas trop ce volume. On utilise alors le modèle de segmentation guidé par la TEP supposant les probabilités de l'intensité en IRM conditionnellement à chaque classe connues, pour lequel les régions sont modélisées par le terme  $r_i(x) = -\lambda(x) \log(p_i(I_{IRM}(x)))$ , estimé à partir de la partition initiale du VOI, puis fixé dans le processus itératif. Plus précisément, la probabilité en intensité en IRM conditionnelle à chaque classe  $p_i(I(x))$  est estimée par la méthode de Parzen, utilisant le noyau défini dans l'équation 4.5 de

paramètre  $h$ . Ce paramètre est fixé automatiquement en supposant que la distribution recherchée est gaussienne en utilisant la méthode de (Silverman, 1986).

L'initialisation de la classe attribuée à la tumeur dépend du modèle de segmentation choisi. Le modèle de segmentation utilisé pour les méningiomes supposant que le VOI est divisé en régions d'intensité homogène est globalement convexe, et donc peu influencé par le volume tumoral initial. Le volume détecté sur la TEP peut donc être utilisé comme initialisation de la classe attribuée à la tumeur, même s'il ne délimite pas précisément la tumeur. En revanche, les probabilités conditionnelles en IRM à chacune des classes sont fixées dans le cadre de segmentation de gliomes et de méningiomes. Le volume DetIRM, correspondant au volume tumoral détecté sur l'IRM au chapitre 3, est utilisé afin d'obtenir une partition initiale relativement correcte, et donc une bonne estimation des probabilités.

Le nombre de classes choisies dépend du contexte spatial de la tumeur. Pour les méningiomes, l'algorithme partitionne le domaine en 4 régions, une première région étant attribuée aux méninges ou aux tissus adipeux, une seconde au crâne ou au LCR, une troisième au parenchyme cérébral et la dernière à la tumeur. Pour les gliomes et les lésions cérébrales, qui sont des tumeurs intra-crâniennes, on considère que 2 classes suffisent à modéliser le domaine, l'une représentant la tumeur, et l'autre le parenchyme cérébral. De plus, on utilise pour les deux derniers types de tumeurs un modèle supposant que les probabilités de l'intensité en IRM conditionnellement à chaque classe sont connues. La probabilité conditionnelle en IRM de la région associée à la tumeur étant estimée à partir du volume tumoral détecté en IRM, qui approche bien le volume tumoral recherché, le volume restant au sein du VOI correspond au tissu sain.

La valeur attribuée au paramètre  $M_\lambda$  dépend du modèle choisi. Pour les méningiomes, le modèle choisi est sensible à la fonction guidant la segmentation, et donc à  $\lambda$ . On prendra  $M_\lambda \in \{50, 100, 150\}$ , les 3 valeurs testées ayant conduit à des bons résultats. Pour les lésions cérébrales et les gliomes, le modèle choisi étant peu sensible à la fonction guidant la segmentation, on fixe  $M_\lambda = 50$ .

Enfin, le volume d'intérêt (VOI) au sein duquel est restreinte la segmentation dépend des pathologies étudiées. Pour les méningiomes et les gliomes, le VOI est obtenu manuellement, et correspond à une région englobant la tumeur. Pour les métastases cérébrales, le VOI est segmenté automatiquement à partir de la détection de la tumeur sur l'IRM, dont nous allons maintenant détailler la procédure.

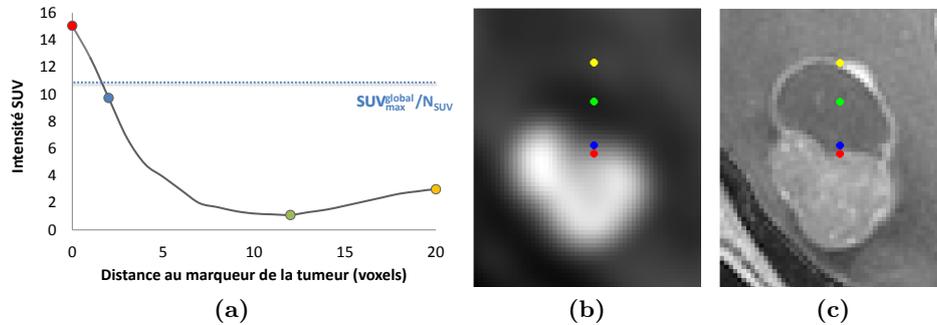
BDD	Modèle image IRM sur les régions	Nombre de classes	Hyperparamètres	Volume d'initialisation	Volume d'intérêt
M	Régions d'intensité constante	4	$M_\lambda \in \{50, 100, 150\}$	DetTEP	Manuel
LC	Régions de probabilités conditionnelles connues	2	$M_\lambda = 50$	DetIRM	Automatique
G	Régions de probabilités conditionnelles connues	2	$M_\lambda = 50$	DetIRM	Manuel

**Tableau 4.2** : Adaptation de la méthode générique aux données disponibles.

### 4.3.2 Automatisation du volume d'intérêt

Nous proposons maintenant une méthode de segmentation automatique d'un volume d'intérêt (VOI) englobant la tumeur. Cette approche repose sur les travaux de (Bageci et al., 2013b), initialisant une méthode de segmentation jointe TEP-TDM à partir de l'image SUV et de marqueurs localisés à l'intérieur et à l'extérieur de la tumeur. Cette méthode consiste à chercher à partir de chaque marqueur de la tumeur le premier voxel d'intensité SUV inférieure à une valeur seuil fixée. Ce voxel est alors pris comme un marqueur du fond (point bleu sur la figure 4.2a). La valeur de seuil est calculée comme le rapport entre l'intensité SUV maximale dans toute l'image  $SUV_{max}^{global}$  et un paramètre positif fixe  $N_{SUV}$ . Cependant, arrêter la recherche dès qu'une valeur spécifique est atteinte peut exclure des parties de la tumeur d'intensité SUV plus faibles et correspondant à un métabolisme faible, alors qu'elles sont bien visibles sur l'image IRM (figures 4.2b et 4.2c).

Afin d'éviter ce problème, notre méthode de création de VOI analyse le profil d'intensité SUV. L'idée est que l'intensité SUV décroît au fur et à mesure que la distance à la partie active de la tumeur augmente (du point rouge au point vert sur la figure 4.2a). Le signal est alors associé à la partie nécrosée de la tumeur, ou du tissu cérébral sain. Une augmentation du SUV observé après sa diminution peut indiquer la présence d'une région pathologique, de la même lésion ou non, ou de fixation physiologique (du point vert au point jaune sur la figure 4.2a). Ainsi, nous définissons un VOI délimité par ce changement d'intensité.



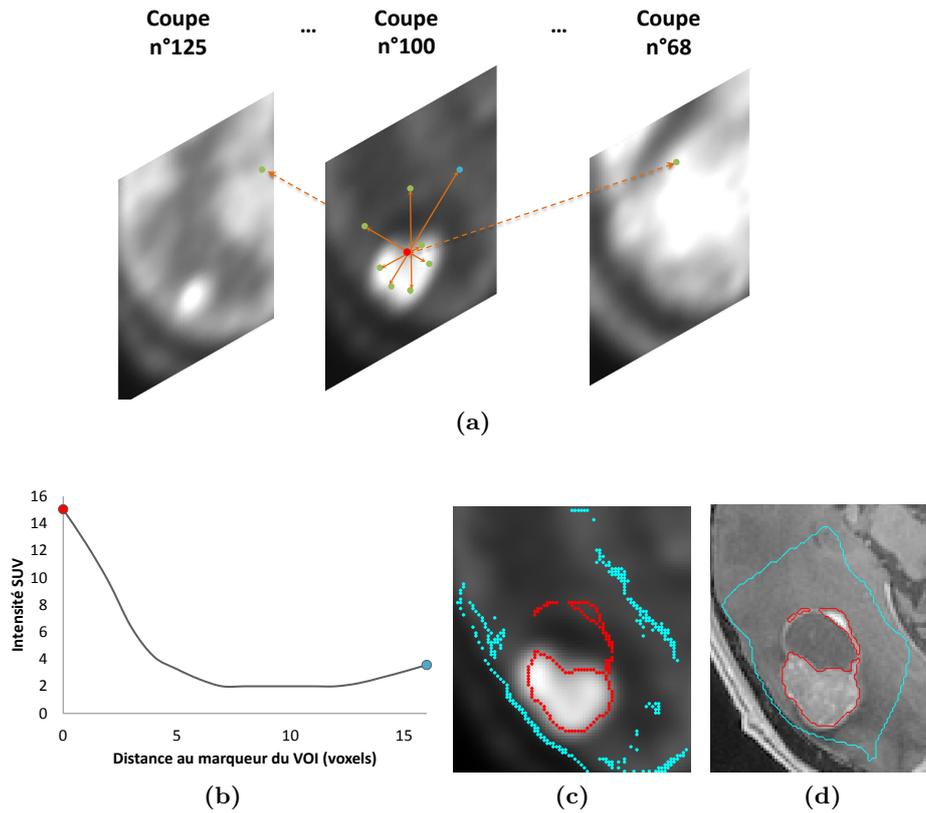
**Figure 4.2 :** Analyse de l'intensité SUV le long d'une ligne d'un marqueur de la tumeur. (a) Profil d'intensité SUV à partir d'un voxel à l'intérieur de la tumeur (marqueur de la tumeur représenté par un point rouge) le long d'une ligne spécifique. Le premier voxel d'intensité SUV inférieure à  $SUV_{max}^{global} / N_{SUV}$ , avec  $N_{SUV} = 1,5$ , le dernier voxel appartenant au premier intervalle où la fonction SUV décroît et le dernier voxel appartenant à l'intervalle suivant où l'intensité SUV croît sont aussi indiqués (respectivement par des points bleu, vert et jaune). Voxels correspondants visualisés sur l'image TEP rééchantillonnée (b) et sur l'image IRM (c).

Etant donnés  $d_{min}$  et  $d_{max}$  deux paramètres positifs fixes, et  $I_b$  le masque binaire du cerveau, on crée un VOI englobant chaque lésion détectée  $T_i$  de DetIRM selon les étapes suivantes :

1. **Filtrage de l'image.** L'image SUV est lissée à l'aide d'un filtre médian de dimension  $5 \times 5$  pixels, ce qui réduit aussi les petites oscillations dans le profil d'intensité SUV.
2. **Sélection du marqueur de la tumeur.** Chaque voxel du périmètre de  $T_i$  est pris comme un marqueur de la tumeur.
3. **Sélection du marqueur du fond.** A partir de chaque marqueur de la tumeur, on inspecte l'évolution de l'intensité SUV le long de lignes dans un nombre donné de directions jusqu'au dernier voxel appartenant au masque du cerveau. La recherche est réalisée dans 26 directions, en partant du marqueur du VOI jusqu'à l'un des voxels l'environnant (26-connexité). Par exemple, 10 directions sont montrées sur la figure 4.3a. Pour chaque direction, si l'intensité SUV ne croît jamais, le dernier voxel rencontré appartenant au masque du cerveau est pris comme un marqueur du VOI s'il est situé à une distance inférieure à  $d_{max}$  mm de l'ensemble des marqueurs du VOI. Dans le cas contraire, le dernier voxel du premier intervalle où le profil d'intensité SUV augmente est pris comme un marqueur du VOI si sa distance à  $T_i$  est incluse dans  $[d_{min}, d_{max}]$  mm (figure 4.3b).
4. **Délinéation finale du VOI.** Une interpolation B-spline 2D est alors appliquée à tous les marqueurs du VOI (figure 4.3c), après application d'opérations de morphologie mathématique pour supprimer les marqueurs isolés. La courbe spline passant par les marqueurs délimite le contour du VOI sur chaque coupe (figure 4.3d).

## 4.4 Evaluation de l'approche proposée

La méthode a été validée visuellement, et quantitativement lorsque les segmentations manuelles étaient réalisées ou validées par un expert, à l'aide du coefficient de Dice, de la distance de Hausdorff, ou de la distance moyenne, décrits dans l'annexe B, sur les images des différentes bases de données. Nous présentons maintenant ces résultats.



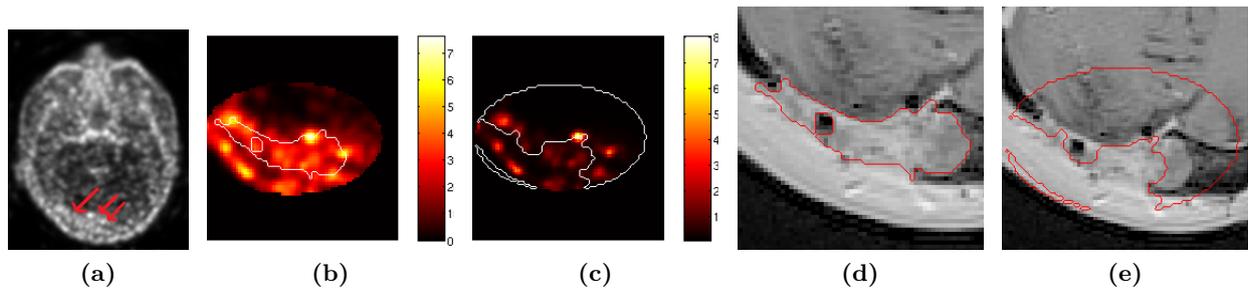
**Figure 4.3 :** Création automatique du VOI. (a) Recherche dans 26 directions (dix directions sont indiquées par des flèches oranges) d'un marqueur de la tumeur (point rouge) associé à un changement dans le profil d'intensité SUV de l'image TEP. Parmi les voxels sélectionnés, seulement ceux dont la distance à DetMRI est incluse dans  $[d_{min}, d_{max}]$  sont sélectionnés comme marqueur du VOI (point bleu, points verts sinon). (b) Profil d'intensité SUV dans le marqueur de la tumeur (a) (point rouge) et l'un des marqueurs du VOI obtenu dans une direction spécifique (points bleus dans (a) et (b)). (c) Marqueurs finaux du VOI (points bleus) obtenus à partir de chaque marqueur de la tumeur (points rouges) montrés sur l'image TEP. (d) Contours du VOI après post-traitement et interpolation B-spline (en bleu) et volume tumoral détecté DetIRM (en rouge), sur l'image IRM zoomée.

#### 4.4.1 Validation expérimentale de la méthode

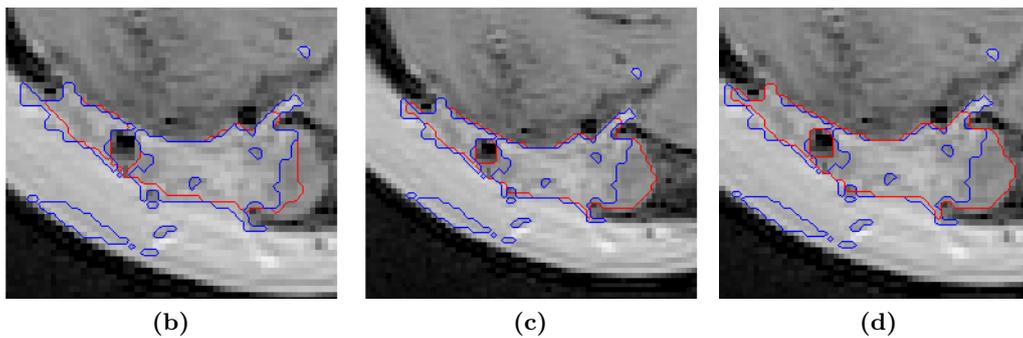
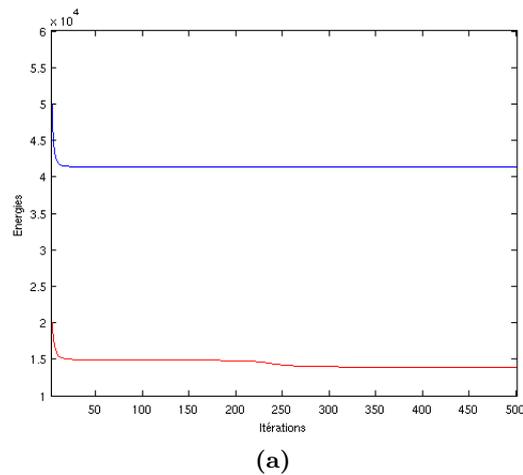
Nous proposons d'évaluer le modèle de segmentation de la tumeur sur l'image IRM guidée par l'intensité de l'image TEP (SegIRM-TEP) sur le méningiome *M1*, caractérisé par une fixation hétérogène sur l'image TEP, entouré d'une fixation physiologique intense, comme on peut le voir sur la figure 4.4a. Pour la cohorte des méningiomes, on utilise le modèle supposant que les intensités en IRM des régions du VOI sont constantes. On constate que notre formulation de la fonction  $\lambda$  incorporée au terme d'attache aux données comme une fonction affine de l'intensité en TEP permet d'améliorer le résultat de la segmentation SegIRM-TEP par rapport à une formulation sigmoïde, comme le montre la figure 4.4. L'intérêt principal de notre formulation réside surtout dans la prise en compte de voxels qui appartiennent à la tumeur, même si leur valeur d'intensité en TEP est faible (figure 4.4b), contrairement à la formulation sigmoïde qui diminue le poids accordé à ces voxels (figure 4.4c).

L'apport d'informations d'intensité de la TEP sur le modèle de segmentation (SegIRM-TEP) pour *M1* permet toujours d'obtenir un profil d'énergie en fonction des itérations décroissant et convergent vers son minimum, comme visible sur la figure 4.5a, mais qui n'est pas forcément convexe, contrairement au modèle à  $\lambda$  constant (SegIRM). De plus, la convergence est atteinte plus rapidement pour SegIRM-TEP que pour SegIRM. Cependant, on constate que sur le profil de SegIRM-TEP (figure 4.5), c'est le franchissement du palier énergétique au bout de 250 itérations qui permet d'obtenir un résultat proche de la segmentation recherchée, comme on peut le remarquer en comparant les segmentations obtenues en 200 (figure 4.5b) ou 300 (figure 4.5c) itérations avec SegIRM ou SegIRM-TEP.

Enfin, on constate que le processus d'optimisation de SegIRM-TEP conduit à des fonctions de segmentations  $u_1$  et  $u_2$  à valeurs proches de 0 et 1, comme on peut le voir sur la figure 4.6. La fixation

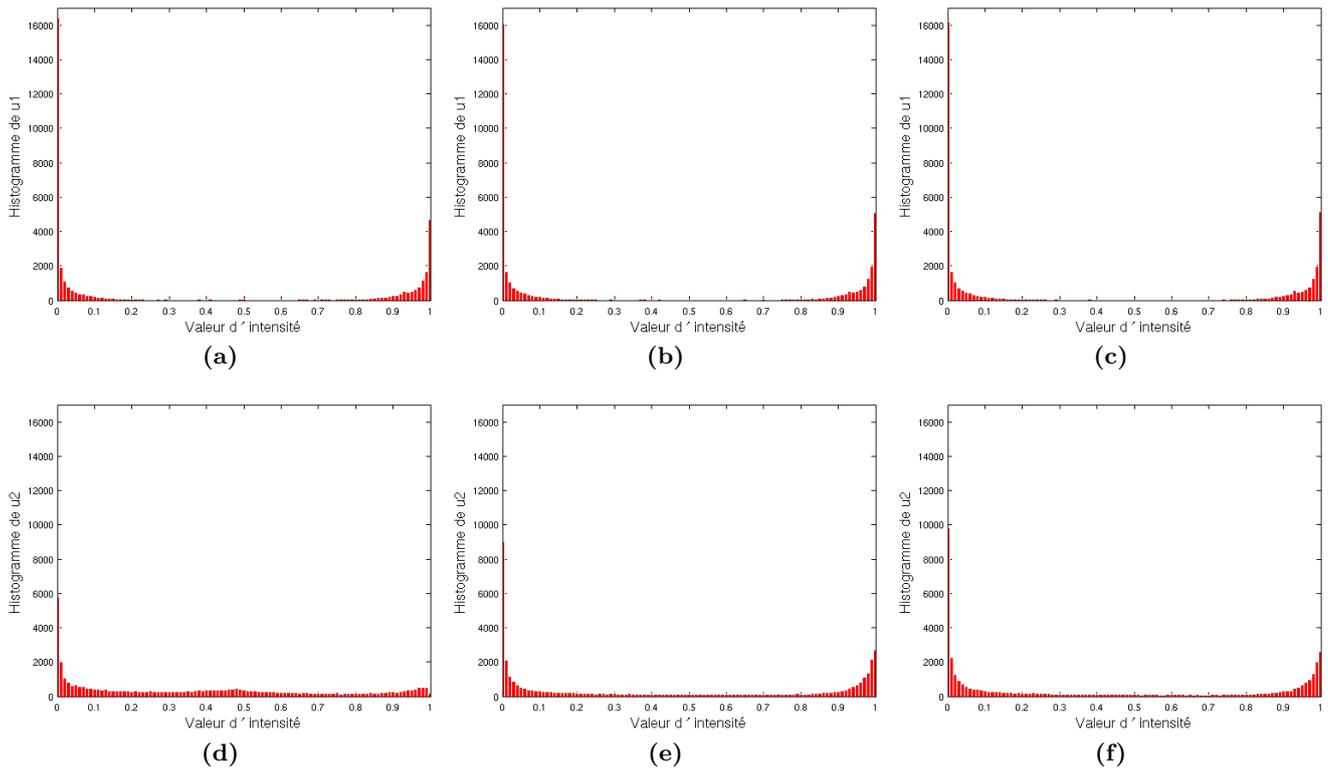


**Figure 4.4 :** Influence de la fonction  $\lambda$  sur le résultat de segmentation à 4 classes constantes par morceaux pour le patient M1. (a) Image TEP. (b) Superposition des contours de la classe attribuée à la tumeur (en blanc) segmentée en guidant la segmentation par la carte  $\lambda$  conçue comme une fonction affine de l'intensité TEP ( $M_\lambda = 100$ ). (c) Superposition des contours de la classe attribuée à la tumeur (en blanc) segmentée en guidant la segmentation par la carte  $\lambda$  conçue comme une fonction sigmoïde de l'intensité TEP normalisée ( $M_\lambda = 100, s_\lambda = 15$ ). Superposition des contours (en rouge) de SegIRM-TEP sans post-traitement avec  $\lambda$  affine (d) ou sigmoïde (e) à l'image IRM zoomée.



**Figure 4.5 :** Influence de l'apport d'informations d'intensité de la TEP sur le résultat de la segmentation et le profil énergétique en fixant  $M_\lambda = 100$ . (a) Evolution de l'énergie au cours du processus itératif pour SegIRM (en bleu) ou SegIRM-TEP (en rouge) sans post-traitement. Contours de SegIRM (en bleu) et SegIRM-TEP (en rouge) obtenus sans post-traitement en 200 (b), 300 (c) ou 500 (d) itérations superposés à l'image IRM.

de la valeur de seuil des fonctions  $u_1$  et  $u_2$  à  $\alpha = 0,5$  est donc toujours adaptée, même si on constate certaines valeurs intermédiaires entre 0 et 1 sur l'histogramme de  $u_2$  au bout de 500 itérations pour le patient M1. Fixer automatiquement  $\alpha$  pour chaque fonction  $u_1$  et  $u_2$  par méthode de seuillage d'Otsu donne par ailleurs des résultats comparables à ceux obtenus en fixant  $\alpha = 0,5$  (coefficient de Dice de 0,71 pour le patient M1 avant post-traitement, 0,72 et 0,73 après post-treatment respectivement avec et sans estimation automatique de  $\alpha$ ).



**Figure 4.6 :** Evolution de l’histogramme des fonctions de segmentation incorporant des informations d’intensité de la TEP au cours du processus itératif. Histogrammes de  $u_1$  et  $u_2$  au bout de 200 (a) et (d), 300 (b) et (e) et 500 itérations (c) et (f).

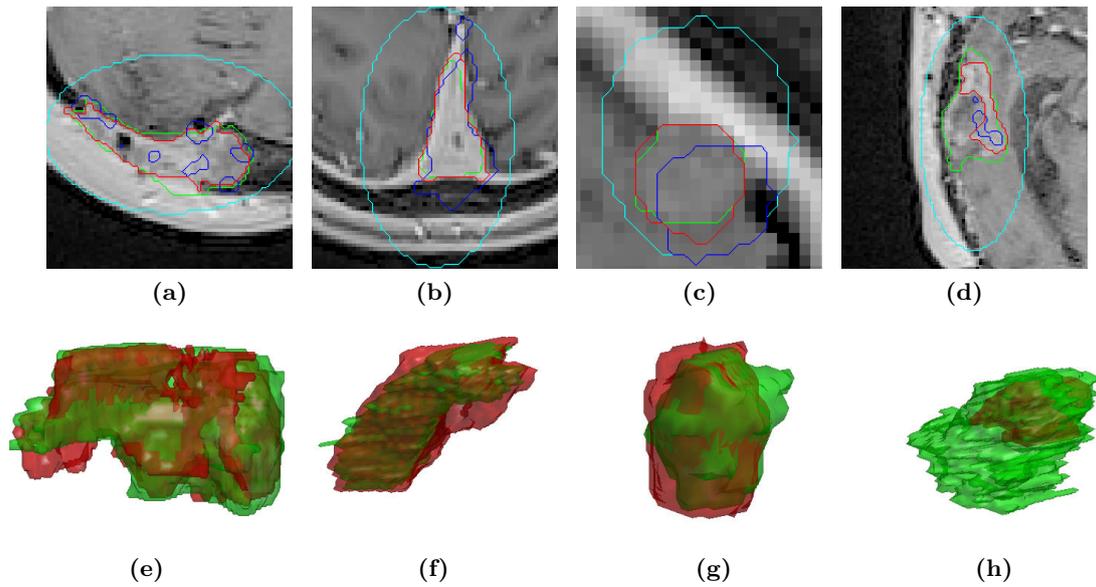
#### 4.4.2 Évaluation générale

##### Méningiomes

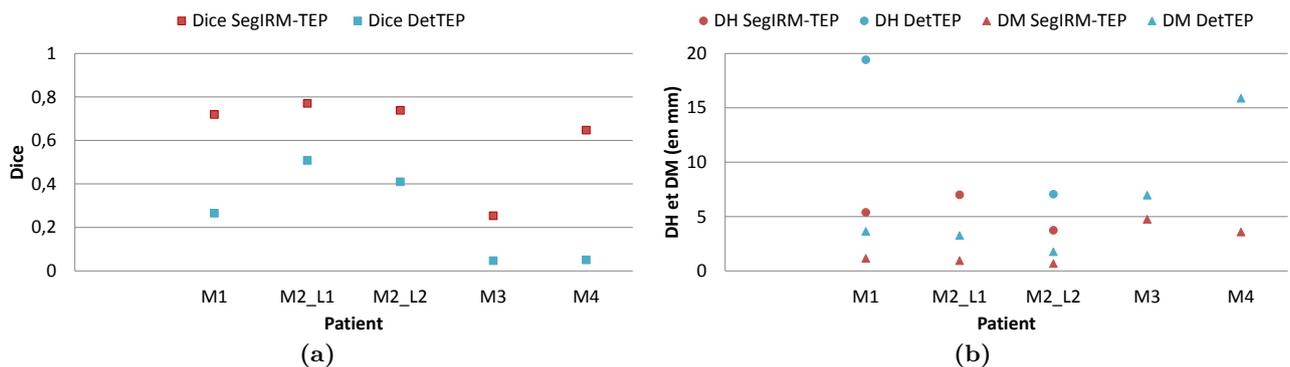
L’application de la méthode de segmentation aux images issues de patients atteints de méningiomes atypiques permet bien de distinguer la tumeur des tissus adjacents d’intensité proche en IRM, comme le montre la figure 4.7. L’évaluation quantitative de l’algorithme de segmentation, dont les résultats sont montrés sur la figure 4.8, donne des résultats généralement satisfaisants. Le résultat le moins convaincant est obtenu pour le patient M3, visualisé sur les figures 4.7d et 4.7h, qui est le seul cas de rémission parmi la cohorte, et qui de plus a subi une réorganisation de tissus à la suite de l’opération. Le modèle de régions d’intensité constante n’est pas celui le plus adapté à ce patient, comme le montre la comparaison avec le modèle de régions de probabilité conditionnelles en IRM connues effectuée dans la suite de ce chapitre et visualisée sur la figure 4.16.

##### Lésions cérébrales

L’application de la méthode de segmentation aux images issues de la machine hybride TEP-IRM donne des résultats convaincants à la fois visuellement et quantitativement, comme le montrent les figures 4.9 et 4.10. La spécificité, mais aussi la difficulté, d’appliquer notre algorithme de segmentation à cette base de données réside dans l’efficacité de l’étape de détection de la lésion sur l’image IRM, qui délimite déjà de manière précise les contours des lésions d’intensité homogène en IRM. La formulation de notre algorithme permet bien d’améliorer la segmentation des lésions d’intensité hétérogène en IRM (figures 4.9c et 4.9d), tout en préservant la qualité du contourage des lésions d’intensité homogène en IRM (figures 4.9a et 4.9b). Ceci est aussi vérifié quantitativement par le calcul des coefficients de Dice obtenus en comparant le volume segmenté en IRM à une segmentation manuelle de la tumeur sur l’image IRM (figure 4.10a). Si la distance moyenne reste de quelques *mm*, la distance de Hausdorff est cependant plus élevée en appliquant notre algorithme de segmentation, comme le montre la figure 4.10b.



**Figure 4.7 :** Evaluation visuelle de SegIRM-TEP pour les patients M atteints de méningiomes. Superposition des contours du VOI (en cyan), de DetTEP (en bleu), SegIRM-TEP (en rouge) et de la segmentation manuelle de la lésion (en vert) à une coupe de l'image IRM de  $M1$  (a),  $M2_{L1}$  (b),  $M2_{L2}$  (c) et  $M3$  (d). Visualisation 3D pour  $M1$  (e),  $M2_{L1}$  (f),  $M2_{L2}$  (g) et  $M3$  (h).



**Figure 4.8 :** Evaluation quantitative de SegIRM-TEP pour les patients M atteints de méningiomes. (a) Coefficient de Dice. (b) Distance de Hausdorff et distance moyenne.

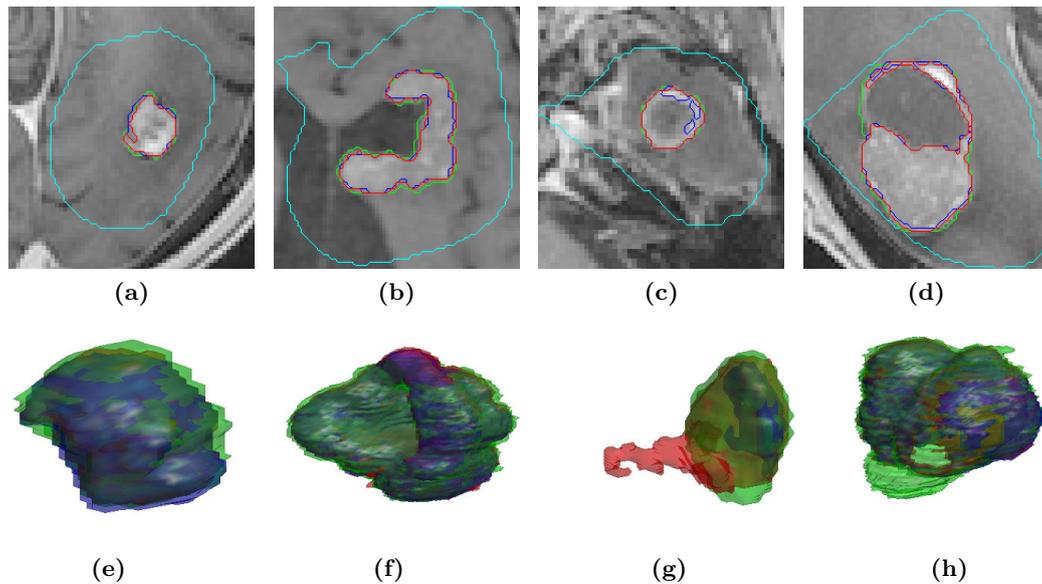
## Gliomes

Des résultats de segmentation de gliomes sont montrés sur la figure 4.11. Notre algorithme de segmentation permet bien de segmenter les tumeurs qui sont visuellement faciles à délimiter du tissu sain adjacent (figure 4.11b), le volume tumoral IRM détecté étant même parfois proche du volume tumoral segmenté, comme le montre la figure 4.11d. En revanche, notre algorithme de segmentation donne des résultats peu convaincants si la délimitation entre le tissu sain et la tumeur n'est pas visuellement facilement identifiable, comme on peut le voir sur les figures 4.11a et 4.11e. Pour ces cas, la modification des différents paramètres ne permet pas d'améliorer sensiblement les résultats.

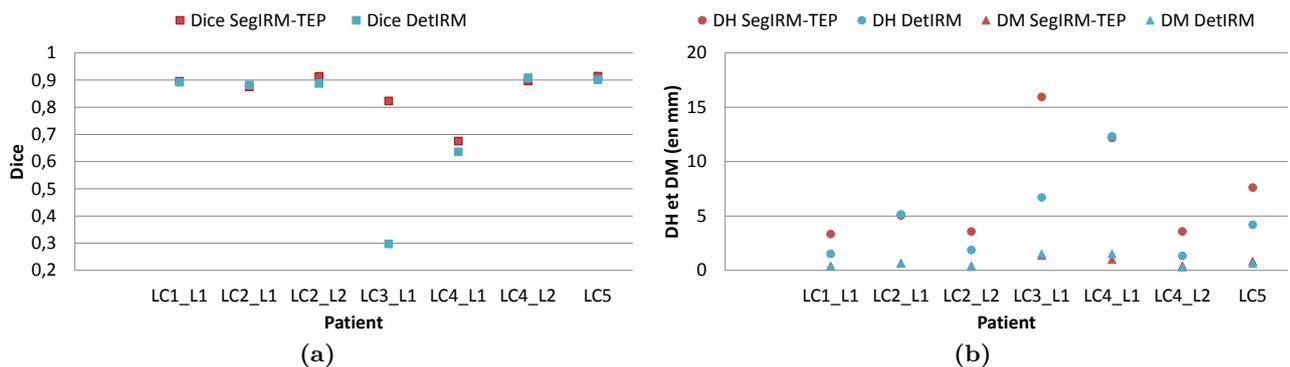
### 4.4.3 Influence des paramètres

#### Influence de $\lambda$

L'apport d'informations d'intensité de la TEP dans la segmentation de la tumeur sur l'IRM peut améliorer le résultat, comme le montre la figure 4.12. Plus précisément, le modèle de segmentation supposant les régions du VOI d'intensité constante en IRM est sensible à l'information supplémentaire



**Figure 4.9 :** Evaluation visuelle de SegIRM-TEP pour les patients LC atteints de lésions cérébrales. Superposition des contours du VOI (en cyan), de DetIRM (en bleu), SegIRM-TEP (en rouge) et de la segmentation manuelle de la lésion (en vert) à une coupe de l'image IRM de  $LC1_{L1}$  (a),  $LC5$  (b),  $LC3_{L1}$  (c) et  $LC4_{L1}$  (d). Visualisation 3D pour  $LC1_{L1}$  (e),  $LC5$  (f),  $LC3_{L1}$  (g) et  $LC4_{L1}$  (h).

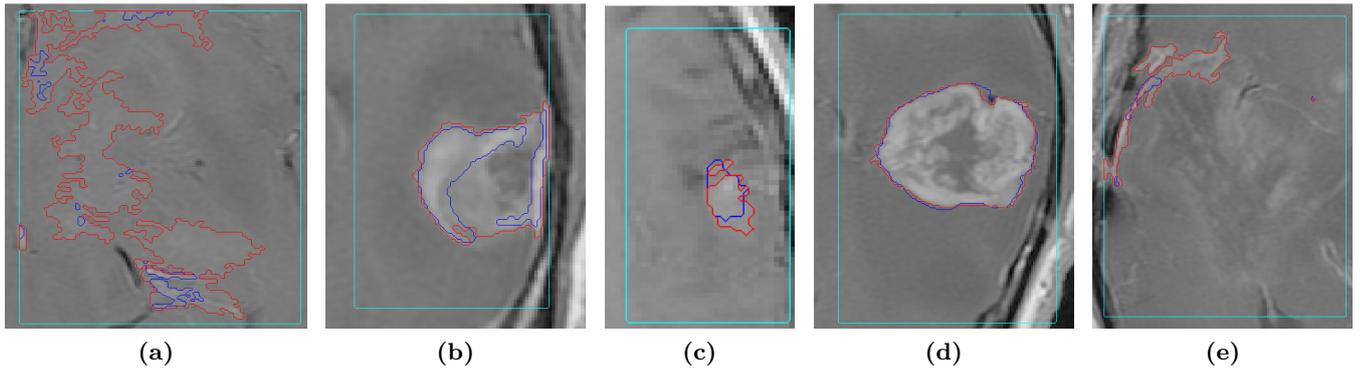


**Figure 4.10 :** Evaluation quantitative de SegIRM-TEP pour les patients LC atteints de lésions cérébrales. (a) Coefficient de Dice. (b) Distance de Hausdorff et distance moyenne.

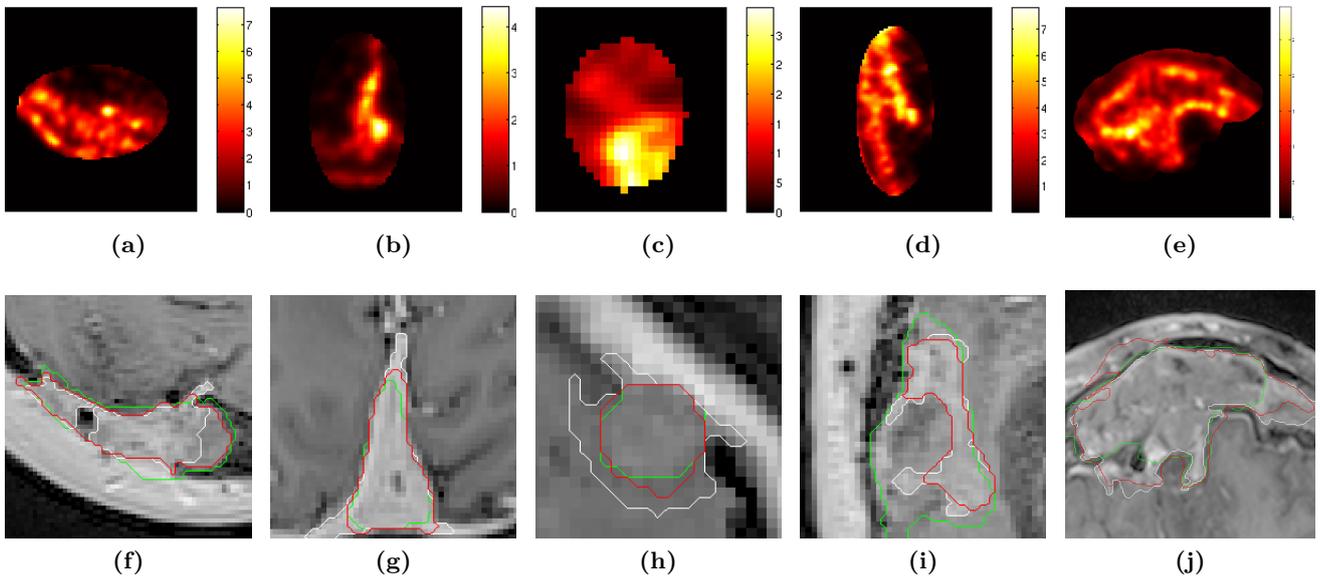
apportée par la fonction  $\lambda$ , ce qui permet de distinguer le volume tumoral du tissu adjacent sain de même intensité en IRM (figures 4.12g et 4.12h), et dans certains cas de mieux contourer une tumeur hétérogène (figure 4.12f). En revanche, en cas de discordance entre les informations fournies par la TEP et l'IRM, guider la segmentation par des informations de la TEP apporte une délimitation moins précise du volume tumoral (par exemple pour le seul patient de la cohorte en rémission, figure 4.12f). Cette situation peut survenir aussi dans des pathologies autres que les méningiomes, comme le montre la figure 4.16c.

L'analyse quantitative est cohérente avec les résultats visuels (tableau 4.3), et montre que les informations de la TEP sont particulièrement pertinentes pour les méningiomes situés sur le plan de symétrie inter-hémisphère (figures 4.12g et 4.12j), pour lesquels le signal TEP est très intense. De plus, on constate dans ce cas que la valeur de  $M_\lambda$  optimale est la plus faible parmi les valeurs proposées. La valeur de  $M_\lambda$  optimale est plus élevée pour la segmentation de tumeurs situées exclusivement sur l'un des deux hémisphères cérébraux (figures 4.12f et 4.12h), et plus particulièrement en cas de discordance entre les informations fournies par la TEP et l'IRM (figure 4.12i, mais aussi 4.16c).

En revanche, le modèle de segmentation supposant les régions du VOI à segmenter de probabilités conditionnelles en IRM connues est peu sensible au terme  $\lambda$  guidant la segmentation, comme le montre



**Figure 4.11 :** Evaluation visuelle de SegIRM-TEP pour les patients G atteints de gliomes. Contours du VOI (en cyan), de DetIRM (en bleu) et de SegIRM-TEP (en rouge) superposés à une coupe de l'image IRM de  $G_1$  (a),  $G_2$  (b),  $G_5$  (c),  $G_7$  (d) et  $G_9$  (e).



**Figure 4.12 :** Influence de l'utilisation d'informations de la TEP sur le résultat de segmentation de la tumeur sur l'IRM. Carte  $\lambda$  utilisée pour guider la segmentation par des informations de la TEP pour les patients M1 (a), M2 lésions 1 (b) et 2 (c), M3 (d) et M4 (e). Superposition de l'image IRM aux contours de la segmentation manuelle de la tumeur (en vert), et de SegIRM (en blanc) et SegIRM-TEP (en rouge) pour les patients M1 (f), M2 lésions 1 (g) et 2 (h), M3 (i) et M4 (j).

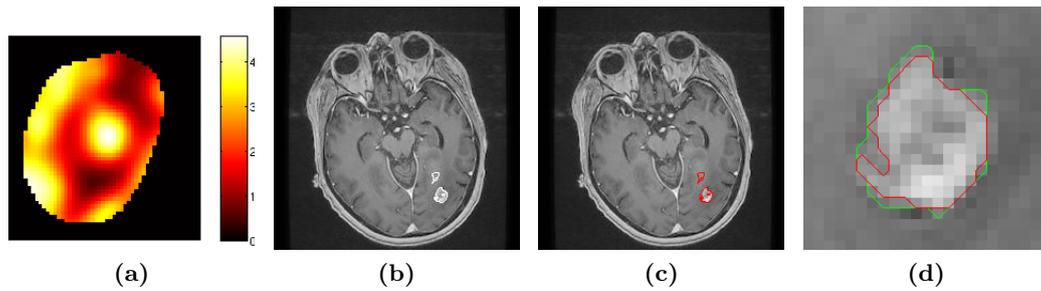
Patient	$M_1$		$M_{2L_1}$		$M_{2L_2}$		$M_3$		$M_4$	
	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$
SegIRM-TEP	0,72	100	0,77	50	0,74	100	0,25	150	0,70	50
SegIRM	0,61	50	0,67	50	0,56	100	0,41	150	0,68	50

**Tableau 4.3 :** Résultats quantitatifs obtenus entre la segmentation manuelle et la meilleure segmentation automatique obtenue en fixant  $M_\lambda = \{50, 100, 150\}$  guidée (SegIRM-TEP) ou non (SegIRM) par la TEP.

visuellement la figure 4.13, et quantitativement le tableau 4.4.

### Influence du VOI

L'influence du volume d'intérêt au sein duquel est restreinte la segmentation a été étudié, et particulièrement pour le modèle où les probabilités IRM des deux régions du VOI sont supposées connues,

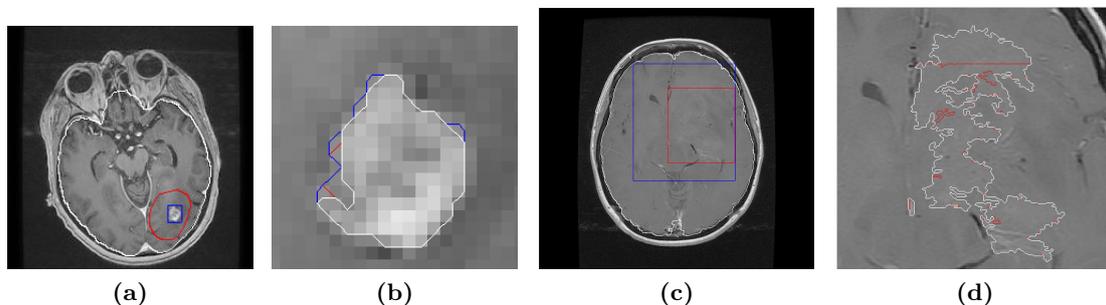


**Figure 4.13 :** Influence de l'utilisation d'informations de la TEP sur le résultat de segmentation de la tumeur sur l'IRM pour le patient *LC1*. (a) Carte  $\lambda$  utilisée pour guider la segmentation par des informations de la TEP. (b) SegIRM (en blanc) sans post-traitement visualisée sur l'image IRM. (c) SegIRM-TEP (en rouge) sans post-traitement visualisée sur l'image IRM. (d) Superposition des contours de la segmentation manuelle (en vert), et des segmentations SegIRM et de SegIRM-TEP (en rouge) identiques après post-traitement sur l'image IRM zoomée.

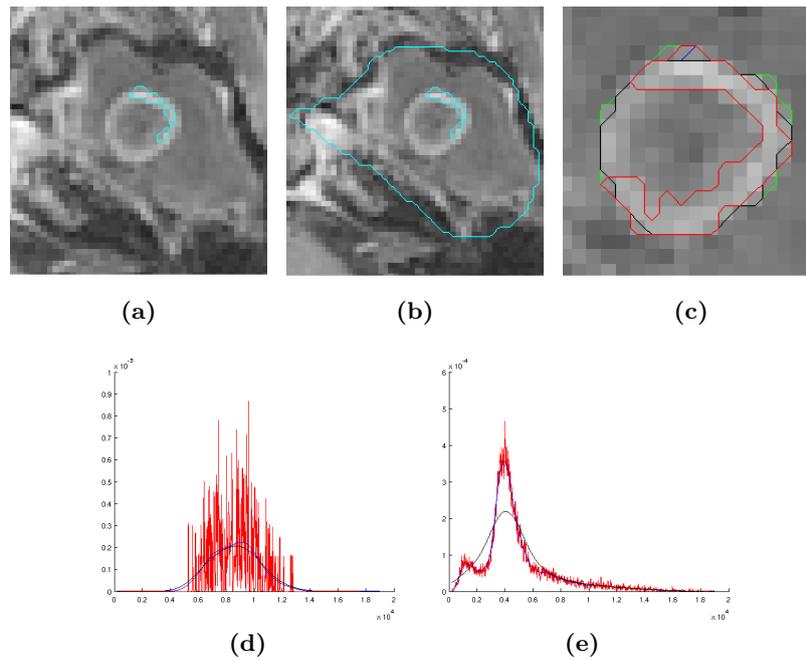
	SegIRM		SegIRM-TEP	
	sans post-traitement	avec post-traitement	sans post-traitement	avec post-traitement
Dice	$0,59 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,09$
DH (mm)	$35,9 \pm 8,72$	$7,31 \pm 4,96$	$35,4 \pm 8,439$	$7,33 \pm 4,95$
DM (mm)	$5,17 \pm 1,87$	$0,73 \pm 0,37$	$5,06 \pm 1,93$	$0,73 \pm 0,37$

**Tableau 4.4 :** Evaluation quantitative de la segmentation sur l'ensemble des données LC, guidée (SegIRM-TEP) ou non (SegIRM) par l'intensité de la TEP, avec ou sans post-traitement.

comme le montre la figure 4.14. Pour les lésions cérébrales imagées au  $^{18}F$ -FDG, la segmentation de la tumeur donne des résultats similaires en restreignant la segmentation à notre volume d'intérêt segmenté automatiquement (coefficient de Dice moyen de  $0,85 \pm 0,310$ ), à une boîte englobant la réunion des volumes de détection DetTEP et DetIRM (coefficient de Dice moyen de  $0,87 \pm 0,08$ ), ou au masque du cerveau segmenté automatiquement, comme on peut le voir sur la figure 4.14b. L'intérêt de notre volume d'intérêt est de permettre de segmenter rapidement la tumeur sur l'IRM (20s de calcul en moyenne), contrairement à la segmentation de la tumeur au sein du masque du cerveau pouvant prendre plusieurs minutes. Restreindre la segmentation à la boîte englobant la réunion des volumes de détection réalisés à partir de l'IRM et de la TEP a donné des meilleurs résultats dans le cas de l'étude des lésions cérébrales, mais pas toujours dans le cas de gliomes (figure 4.14d), dont le volume tumoral IRM détecté n'est pas toujours proche de celui recherché (figure 4.14c).



**Figure 4.14 :** Influence du domaine de l'image auquel est restreinte la segmentation sur le résultat. Superposition des contours du VOI (en rouge), de la boîte englobant l'union de DetIRM et DetTEP (en bleu), et du masque du cerveau (en blanc) sur l'image IRM pour LC2 (a) et G1 (c). Superposition des contours des segmentations de la tumeur obtenues au sein de ces masques sur l'image IRM pour LC2 (b) et G1 (d). Les résultats de segmentations ont été identiques pour G1 en utilisant le VOI ou le masque du cerveau.



**Figure 4.15** : Influence de la largeur du noyau de Parzen  $h$  sur le résultat de la segmentation en fixant  $h$  manuellement ( $h = 10$  en rouge et  $h = 1000$  en noir) ou automatiquement (en bleu) pour le patient LC3. (a) Région où  $p_1$  est estimée (en cyan) visualisée sur l'image IRM zoomée. (b) Région où  $p_2$  est estimée (en cyan) visualisée sur l'image IRM zoomée. (c) Segmentation manuelle (en vert) et résultats de SegIRM visualisés sur l'image IRM zoomée. (d) Probabilités estimées  $p_1$  en fonction de la valeur  $h$  ( $h = 628$  choisi automatiquement). (e) Probabilité estimée  $p_2$  en fonction de la valeur  $h$  ( $h = 107$  fixé automatiquement.).

### Influence de la largeur du noyau de Parzen $h$

L'évaluation du paramètre  $h$  montre que l'augmentation de la valeur de ce paramètre lisse le profil de probabilité, même si cela engendre une perte de signal (voir figure 4.15e, où le pic autour de 1500 n'est pas pris en compte en fixant  $h = 1000$ ). Par conséquent, le volume segmenté est différent du volume initial, ce qui améliore la segmentation pour les tumeurs hétérogènes (voir figure 4.15c en fixant  $h$  automatiquement ou  $h = 1000$ ). Inversement, l'utilisation de faibles valeurs de  $h$  rend le profil de probabilité IRM proche de celui du signal IRM, même si cela augmente les oscillations dans le profil (voir figure 4.15d en fixant manuellement  $h = 10$ ). Par conséquent, le volume segmenté est proche de celui de l'initialisation (voir figure 4.15c en fixant manuellement  $h = 10$ ). L'hypothèse d'une distribution gaussienne du signal IRM, faite en estimant automatiquement  $h$ , a aussi été évaluée pour les deux régions initiales, qui sont composées de la région correspondant à DetIRM (région 1) et du reste du VOI correspondant (région 2). Cette hypothèse a été généralement validée pour la région 1, comme le montre le tableau 4.5, mais validée pour la région 2 seulement pour l'une des lésions du patient LC3 (figure 4.15). De ce fait, le choix du paramètre  $h$  pourrait être améliorée pour la région 2. Cependant, estimer  $h$  automatiquement donne des résultats quantitatifs similaires pour SegIRM (DSC moyen valant  $0,86 \pm 0,08$ ) comparé au choix manuel de  $h$  (coefficient de Dice moyen de  $0,83 \pm 0,12$  et  $0,84 \pm 0,10$  en fixant respectivement  $h = 10$  et  $h = 1000$ ). Comme le montre le tableau 4.5, la valeur de  $h$  obtenue automatiquement peut varier beaucoup selon la lésion considérée.

### Influence de la modélisation des régions

La modélisation des régions composant le VOI, et plus particulièrement la région tumorale, joue un rôle crucial. Plus précisément, le résultat de la segmentation est influencé par la discordance ou la concordance entre les informations fournies par l'image TEP et l'image IRM au niveau de la tumeur, comme le montre la figure 4.16. Cette discordance peut être due à la présence de nécrose, visible sur l'image IRM (figure 4.16b), et non sur l'image TEP (figure 4.16a), ou dans le cas de rémission (figures 4.16f et 4.16g). On constate que le modèle de segmentation supposant les régions du VOI

Patient	$LC1_{L1}$	$LC2_{L1}$	$LC2_{L2}$	$LC3_{L1}$	$LC4_{L1}$	$LC4_{L2}$	$LC5$
$h$ optimal pour la région 1	628	324	521	618	172	253	18.7
$h$ optimal pour la région 2	107	102	108	202	108	81.5	14.6
Résultats du $\chi^2$ pour la région 1	v	v	v	v	v	v	nv
Résultats du $\chi^2$ pour la région 2	nv	nv	nv	v	nv	nv	nv

**Tableau 4.5 :** Influence du paramètre  $h$ . Valeurs de  $h$  optimales estimées automatiquement pour chaque région. Résultats d'un test du  $\chi^2$  d'adéquation à la loi normale appliqué sur chaque région de la segmentation initiale, validant (v) ou non (nv) l'hypothèse d'un signal IRM gaussien au sein de la lésion détectée (région 1) et du reste du VOI (région 2).

homogènes en intensité IRM est très sensible aux informations fournies par la TEP, et n'est donc pas adapté dans le cas de discordance (figures 4.16c et 4.16h), ce qui est aussi observé quantitativement dans le tableau 4.6. De plus, la valeur du paramètre  $M_\lambda$  doit dans ce cas être maximale afin de segmenter au mieux le volume tumoral IRM ( $M_\lambda = 150$  parmi les valeurs proposées). Le modèle de segmentation supposant les régions du VOI de probabilités conditionnelles en intensité IRM connues est moins sensible aux informations fournies par la TEP, et plus efficace pour segmenter les tumeurs dans le cas de discordance (figures 4.16d et 4.16i). Appliquer un post-traitement sur ce modèle de segmentation est alors nécessaire, alors qu'il a peu d'influence sur le modèle de régions d'intensité constante (figures 4.16e et 4.16j). Heureusement, ce post-traitement est efficace grâce la qualité de la détection initiale de la tumeur.

La comparaison quantitative entre les deux modèles de segmentation de lésions cérébrales guidée par l'image TEP au  $^{18}\text{F}-\text{FDG}$  présentée dans le tableau 4.6 permet aussi de montrer que le modèle de segmentation supposant les régions du VOI d'intensité constante n'est particulièrement pas adapté aux lésions de signal IRM très hétérogène (LC4 et LC5), et que la valeur optimale du paramètre  $M_\lambda$  vaut 150 pour cette cohorte.

Lésion cérébrale	$LC1_{L1}$		$L2_{L1}$		$LC2_{L2}$		$LC3_{L1}$		$LC4_{L1}$		$LC4_{L2}$		$LC5$	
	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$	Dice	$M_\lambda$
Régions d'intensité en IRM constante	0,78	150	0,83	150	0,79	150	0,50	150	0,55	150	0,83	150	0,92	150
Régions de probabilités conditionnelles en IRM connues	0,90	50	0,87	50	0,91	50	0,82	50	0,66	50	0,90	50	0,91	50

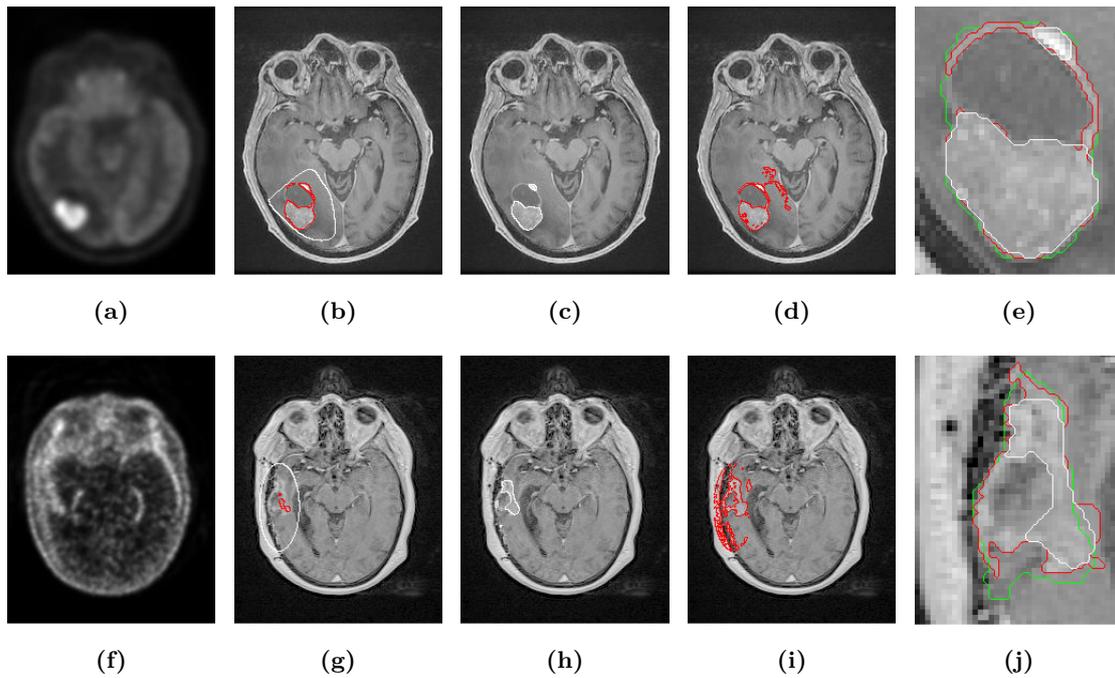
**Tableau 4.6 :** Comparaison entre les résultats quantitatifs obtenus entre la segmentation manuelle et la meilleure segmentation automatique guidée par la TEP obtenue en supposant les deux régions du VOI d'intensité moyenne constante ( $M_\lambda \in \{50, 100, 150\}$ ) ou de probabilité IRM connue ( $M_\lambda = 50$ ).

Enfin, dans le cas de gliomes, le modèle de segmentation supposant les régions d'intensité constante en IRM n'est généralement pas adapté, comme le montre la figure 4.17, sauf pour un patient pour lequel le signal tumoral est homogène et intense sur les images IRM et TEP (figures 4.17a et 4.17b). Pour les autres patients, la segmentation obtenue en supposant les régions d'intensité constante en IRM est soit similaire (figure 4.17d), soit dégradée en comparaison avec le modèle de régions de probabilités conditionnelles en IRM connues (figure 4.17f). Dans ce deuxième cas, la modélisation du VOI à segmenter en 4 régions est plus appropriée, mais donne toujours des résultats moins convaincants que la segmentation du VOI en deux régions de probabilités conditionnelles en IRM connues (figure 4.17f).

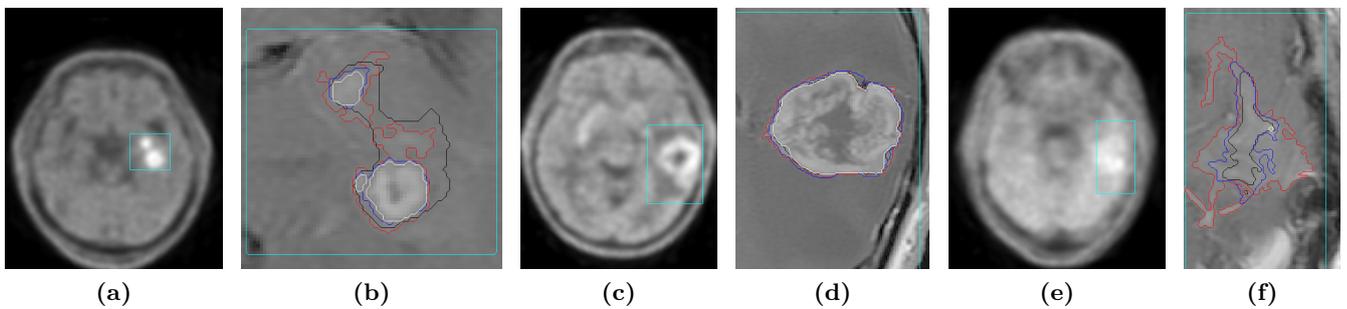
### Influence du nombre de phases

Le nombre de classes nécessaire à une bonne délimitation des contours de la tumeur sur l'image IRM dépend de l'hétérogénéité du signal au sein du VOI, comme le montre la figure 4.18.

Pour les méningiomes, au moins ceux spatialement proches des méninges et du parenchyme cérébral, 4 classes sont nécessaires afin de bien distinguer la tumeur de la structure saine adjacente



**Figure 4.16 :** Influence du modèle de région sur le résultat de segmentation pour la lésion cérébrale LC5 (première ligne) et le méningiome M3 (deuxième ligne). (a) et (f) Image TEP. Superposition du volume d'intérêt (en blanc) et de DetIRM (b) ou DetTEP (g) visualisée sur l'image IRM. (c) et (h) SegIRM-TEP modélisant les informations de régions par des intensités constantes avec  $M_\lambda = 150$  sans post-traitement visualisé sur l'image IRM. (d) et (i) SegIRM-TEP modélisant les informations de régions par des probabilités fixes avec  $M_\lambda = 50$  sans post-traitement visualisée sur l'image IRM. (e) et (j) Superposition de la segmentation manuelle (en vert), et de SegIRM-TEP modélisant les informations de régions par des intensités constantes (en blanc) ou des probabilités fixes (en rouge) après post-traitement visualisée sur l'image IRM zoomée.



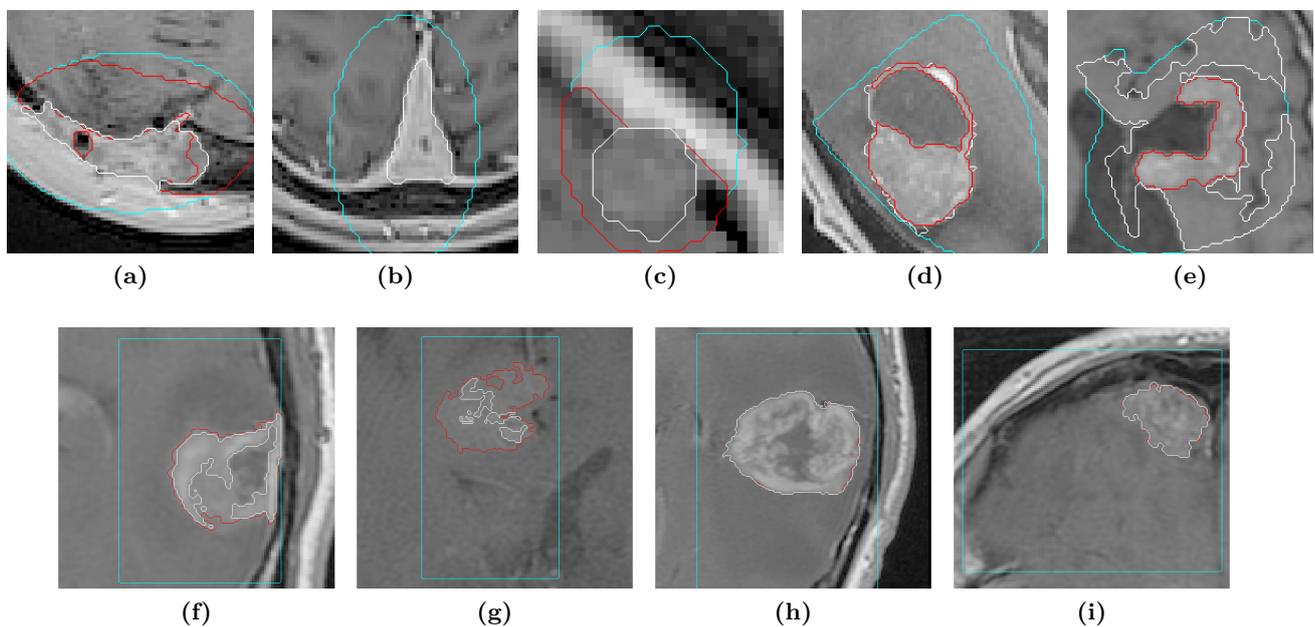
**Figure 4.17 :** Influence du modèle de région sur le résultat de segmentation sur des gliomes. VOI (en cyan) visualisé sur l'image TEP pour G4 (a), G7 (c) et G3 (e). Superposition des contours du volume DetIRM (en bleu), du VOI (cyan), de la segmentation SegIRM-TEP obtenue par un modèle de régions d'intensité constante en IRM ( $M_\lambda = 150$ ) à deux (en blanc) ou quatre (en noir) phases, ou par un modèle de régions de probabilités conditionnelles en intensité IRM connues ( $M_\lambda = 50$ ) à deux phases (en rouge) sur l'image IRM zoomée du patient G4 (b), G7 (d) et G3 (f).

d'intensité similaire en IRM, comme le tissu adipeux (figure 4.18a) ou le parenchyme cérébral (figure 4.18c). En effet, le modèle de segmentation utilisant que le VOI est composé de régions d'intensité homogène, plus de 2 classes sont nécessaires afin de modéliser au moins la tumeur, les méninges et le parenchyme cérébral. Cependant, l'utilisation de 2 classes a conduit au même résultat pour l'un des patients (figure 4.18b).

Pour les lésions cérébrales, au moins celles spatialement proches du parenchyme cérébral, 2 classes sont nécessaires pour délimiter correctement les contours tumoraux (figure 4.18e). En effet, le modèle de segmentation utilisé suppose que le VOI est composé de régions de probabilités conditionnelles en

IRM connues et estimées à partir de la partition initiale du VOI en 2 régions, celle correspondant à la tumeur étant obtenue par la méthode de détection de la tumeur sur l'IRM, et l'autre classe correspondant au volume restant du VOI. La détection de la tumeur sur l'IRM conduisant à un volume tumoral proche de celui attendu, l'utilisation de 4 classes dégrade généralement le résultat de la segmentation, ce qui est aussi validé quantitativement dans le tableau 4.7. Cependant, pour le patient LC5 (figure 4.18d), pour lequel la nécrose n'est pas détectée à l'initialisation, l'utilisation de 4 classes permet d'incorporer cette région lors de la segmentation (coefficient de Dice valant 0,81), contrairement au recours à 2 classes (coefficient de Dice valant 0,66).

Pour les gliomes, utilisant le même modèle de segmentation que les lésions cérébrales, une partition automatique du VOI en 2 régions est généralement plus efficace pour segmenter la tumeur, particulièrement si son intensité en IRM est hétérogène ou peu différenciable de celle du volume environnant (figures 4.18f et 4.18g), même si le recours à 4 classes peut permettre d'obtenir le même résultat pour des tumeurs de forte intensité IRM et bien différenciable de celle du volume environnant (figures 4.18h et 4.18i).



**Figure 4.18** : Influence du nombre de classes sur le résultat de segmentation. Superposition de l'image IRM aux contours du VOI (en bleu), et de la classe correspondant à la tumeur obtenue par segmentation de l'IRM en 2 (en rouge) ou 4 régions (en blanc). (a) M1. M2 lésions 1 (b) et 2 (c). (d) LC5. (e) LC6. (f) G2. (g) G6. (h) G7. (i) G10.

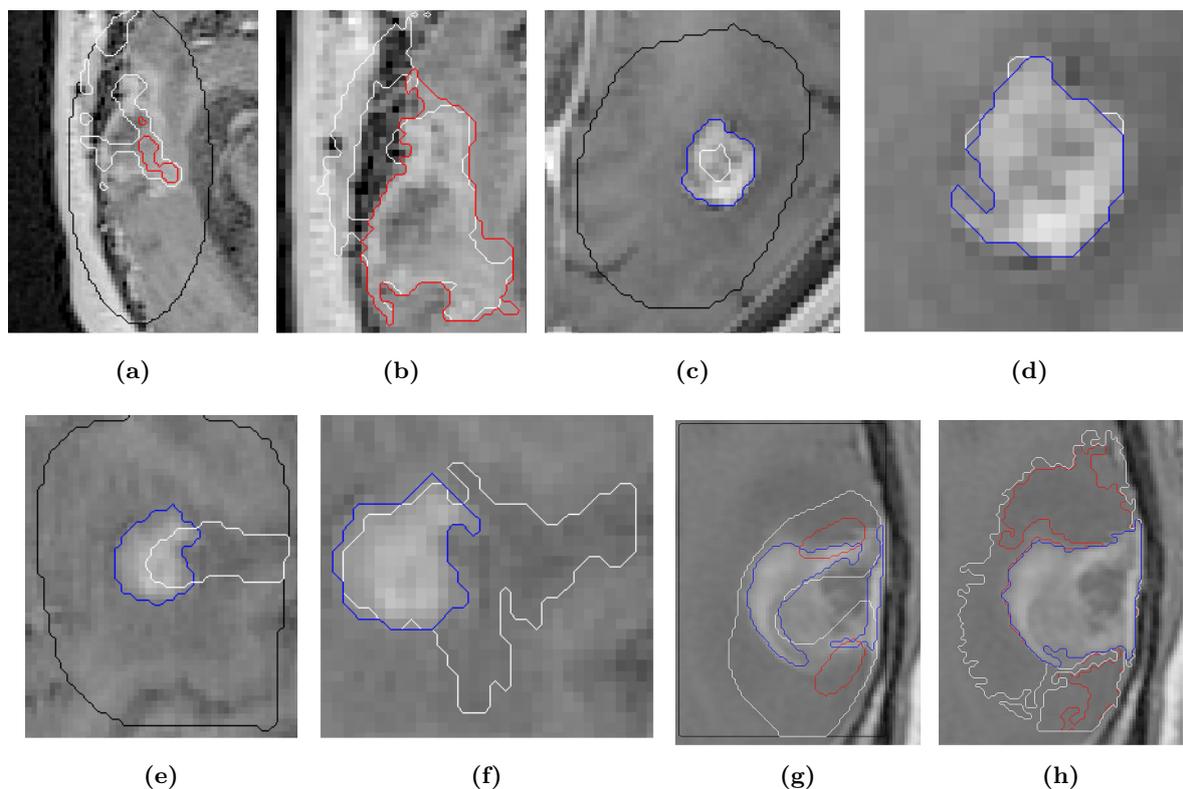
Lésion cérébrale	$LC1_{L1}$	$LC2_{L1}$	$LC2_{L2}$	$LC3_{L1}$	$LC4_{L1}$	$LC4_{L2}$	$LC5_{L1}$
SegIRM-TEP à 2 classes	0,90	0,87	0,91	0,82	0,66	0,90	0,91
SegIRM-TEP à 4 classes	0,57	0,55	0,71	0,83	0,81	0,89	0,34

**Tableau 4.7** : Comparaison entre les coefficients de Dice obtenus entre la segmentation manuelle et SegIRM-TEP obtenue en segmentant le VOI en 2 ou 4 régions.

### Influence de l'initialisation pour le modèle de régions de probabilités conditionnelles en IRM connues

L'initialisation joue un rôle important si les propriétés des régions du VOI sont supposées connues, comme le montre la figure 4.19. De bon résultats peuvent être obtenus, comme ceux sur la figure 4.19d, si le volume initialisant la segmentation est inclus dans le volume tumoral recherché en IRM (figures 4.19c et 4.19c). L'application préalable du critère de transition au cours de l'étape de détection

de la tumeur sur l'image TEP peut permettre d'obtenir un volume de détection inclus dans le volume tumoral en IRM (figure 4.19a). Le résultat de la segmentation obtenue à partir de ce volume permet alors de délimiter précisément les contours de la tumeur (figure 4.19d), même si elle est proche spatialement et en termes de probabilités d'intensité IRM d'autres structures (figure 4.19b). En revanche, le volume tumoral détecté en TEP n'est pas toujours inclus dans le volume tumoral en IRM, ce qui peut être dû à l'inclusion de régions de fixation physiologique dans le volume tumoral détecté en TEP (figure 4.19e), ou à une différence entre les volumes tumoraux en TEP et en IRM (figure 4.19g). Dans le premier cas, la segmentation initialisée par le volume tumoral détecté en TEP ne donne pas de bons résultats (figure 4.19f). Dans le second cas, le résultat de la segmentation est toutefois meilleur en initialisant le processus à partir du volume tumoral détecté en TEP en appliquant préalablement le critère de transition, ce qui est visible sur la figure 4.19h. Dans tous les cas, le résultat le plus convaincant est obtenu à partir d'une initialisation reposant sur le volume tumoral détecté en IRM si celui-ci est disponible.



**Figure 4.19 :** Influence de l'initialisation pour le modèle de segmentation supposant les probabilités d'intensité IRM des régions connues. Superposition du VOI (en noir), de DetTEP obtenu avec (en rouge) ou sans (en blanc) application préalable du critère de transition, et de DetIRM si disponible (en bleu) à l'image IRM zoomée du patient M3 (a), LC1 (c), LC2 (e) et G2 (g). Résultats de SegIRM-TEP obtenus à partir de l'initialisation précédente visualisés sur l'image IRM zoomée du patient M3 (b), LC1 (d), LC2 (f) et G2 (h).

## 4.5 Discussion et conclusion

### 4.5.1 Points forts de la méthode

La formulation de la méthode de segmentation comme un problème de minimisation d'une fonctionnelle énergétique guidée par des informations d'intensité de la TEP s'applique à diverses pathologies cérébrales. La paramétrisation de notre modèle lui permet de s'adapter afin de prendre en compte la variabilité du contexte tumoral et la confiance que l'on accorde à l'image TEP pour guider la segmentation dépendant de la pathologie étudiée.

Plus précisément, le modèle à 4 régions d'intensité constante en IRM est efficace pour segmenter

les méningiomes sans prendre en compte les structures adjacentes d'intensité en IRM similaire. Plus généralement, ce modèle, en utilisant 2 ou 4 phases, est efficace dans le cas de tumeurs métaboliquement actives.

Le modèle à 2 régions de probabilités conditionnelles en IRM connues est efficace pour segmenter les gliomes et les lésions cérébrales intra-axiales. De plus, ce modèle permet de garder la délimitation convaincante des tumeurs homogènes en intensité IRM détectées sur l'image IRM par max-tree, tout en améliorant considérablement celle des tumeurs hétérogènes en intensité IRM préalablement détectées. Ce modèle, en fixant  $M_\lambda = 50$ , est aussi efficace si la tumeur a un faible métabolisme.

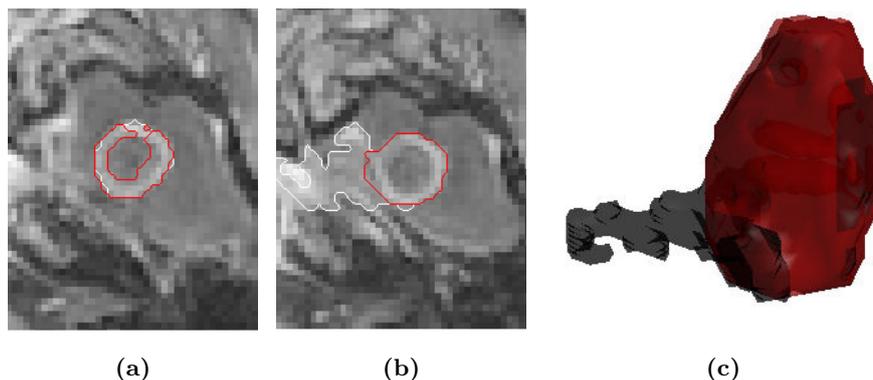
Le volume d'intérêt segmenté automatiquement est adapté aux tumeurs comportant une partie nécrotique, et permet d'accélérer le temps de calcul.

### 4.5.2 Améliorations possibles

Nous avons choisi d'utiliser un seul modèle de région pour une même cohorte. Cependant, les résultats montrent que ce choix unique se heurte à des cas limites. Par exemple, la segmentation du méningiome *M3* donne de meilleurs résultats avec le modèle de région de probabilités conditionnelles en IRM connues à deux phases qu'avec le modèle de région d'intensité constante en IRM à deux phases, ce qui était visualisé sur la figure 4.16. Un autre cas est observé pour la lésion cérébrale *L1* du patient *LC3*. Si le coefficient de Dice calculé entre le volume segmenté par notre méthode de détection et la segmentation manuelle de la tumeur vaut 0,82, la proximité d'une structure d'intensité en IRM similaire diminue la valeur du coefficient de Dice. De ce fait, on se retrouve dans une situation similaire à celle des méningiomes. Ainsi, la segmentation de cette lésion donne de meilleurs résultats avec le modèle de région d'intensité constante en IRM à quatre phases (coefficient de Dice de 0,84) qu'avec le modèle de région de probabilités conditionnelles en IRM connues à deux phases. En revanche, si l'utilisation du premier modèle permet bien de délimiter la lésion de la structure adjacente d'intensité en IRM similaire (figures 4.20b et 4.20c), la tumeur est moins bien délimitée sur les coupes où il n'y a pas ce problème de proximité, comme on peut le voir sur la figure 4.20a. Une combinaison des deux modèles pourrait donc être judicieuse. Enfin, ces deux exemples suggèrent que le choix automatique d'un modèle et d'un nombre de phases pourrait être guidé par le contexte tumoral, que l'on pourrait déterminer en exploitant les volumes détectés à l'initialisation.

L'apport d'informations de la TEP n'est pas non plus adapté au patient *M3*, le seul en rémission parmi ceux de la cohorte des méningiomes. L'une des solutions est d'utiliser d'autres informations pour guider la segmentation, comme l'intensité de l'image FLAIR.

Une autre limite de la méthode est le choix manuel du paramètre  $M_\lambda$  qui influence beaucoup le résultat de segmentation par le modèle de régions d'intensité en IRM constante. Actuellement, une solution est de réaliser trois simulations, chacune avec une valeur de  $M_\lambda$  différente et choisie parmi celles proposées, et de ne garder que celle qui maximise le coefficient de Dice avec le volume détecté initialement. L'inconvénient de cette démarche est de réaliser plusieurs simulations, ce qui allonge le temps de calcul pour des images IRM de taille de voxel élevée. D'après nos résultats, la valeur de  $M_\lambda$  permettant d'obtenir le meilleur résultat de segmentation dans le modèle supposant les régions d'intensité en IRM constante dépend de la confiance que l'on accorde à l'image TEP. Cette confiance pourrait être évaluée en comparant les volumes détectés sur les images TEP et IRM, en améliorant celui détecté sur l'image IRM dans le cas de méningiomes.



**Figure 4.20** : Influence du modèle pour une lésion cérébrale du patient *LC3*. Contours des résultats de segmentation obtenus en utilisant un modèle à deux phases de régions de probabilités conditionnelles en IRM connues (en blanc) ou un modèle à quatre phases de régions d'intensité en IRM constante (en rouge) visualisés sur deux coupes de l'image IRM (a) et (b). (c) Visualisation 3D des résultats de segmentation (les résultats du premier modèle évoqué sont représentés en noir).

### Conclusion du chapitre

La méthode de segmentation proposée, reposant sur la formulation d'une fonctionnelle globalement convexe incorporant des informations d'intensité de l'image TEP, donne des résultats particulièrement satisfaisants pour les lésions des patients imagées à l'aide du système hybride TEP-IRM.

Aussi, la diversité des valeurs de paramètres et modèles de région proposés est indispensable pour assurer que la méthode s'adapte à d'autres types de pathologies cérébrales. Plus précisément, deux modèles ont été appliqués et analysés. D'une part, l'utilisation du modèle de quatre régions d'intensité en IRM constante permet bien de séparer les tumeurs de structures d'intensité en IRM similaires. D'autre part, le modèle de deux régions de probabilités en IRM connues est adapté à de nombreuses lésions intra-axiales. De plus, ce modèle permet d'affiner le contourage des lésions d'intensité homogène en IRM, tout en préservant celui des lésions hétérogènes en intensité en IRM obtenu à l'étape de détection.

Enfin, si le choix des paramètres et modèles est actuellement manuel, il pourrait être automatisé en exploitant mieux les résultats obtenus à la détection.

# Chapitre 5

## Extension au cadre multimodal IRM

Ce chapitre présente de manière prospective deux extensions de la méthode de détection et de segmentation proposée pour des images TEP-IRM à des images acquises selon plusieurs modalités en IRM et dans le temps, pour un suivi longitudinal.

La première extension concerne la détection de lésions de sclérose en plaques, à partir de l’approche par max-tree décrite au chapitre 3. Elle nous a permis de participer au Challenge MICCAI MSSEG (2016). Nous explicitons le critère de sélection développé, puis nous présentons les résultats obtenus sur les données d’apprentissage, puis sur les données de test.

La deuxième extension porte sur la détection et la segmentation de gliomes en imagerie multimodale IRM, pour lesquels des acquisitions à plusieurs dates sont disponibles. De même nous présentons les principales adaptations de la méthode et les résultats.

Ces extensions, bien qu’encore préliminaires, montrent que les approches développées dans cette thèse peuvent s’étendre à d’autres pathologies, d’autres types d’images IRM, ainsi qu’au suivi longitudinal.

### Sommaire

<b>5.1</b>	<b>Segmentation de lésions de sclérose en plaques : challenge MICCAI . . .</b>	<b>77</b>
5.1.1	Contexte . . . . .	77
5.1.2	Matériel . . . . .	78
5.1.3	Méthode proposée . . . . .	78
5.1.4	Résultats . . . . .	79
5.1.5	Conclusion et discussion . . . . .	81
<b>5.2</b>	<b>Suivi longitudinal . . . . .</b>	<b>82</b>
5.2.1	Matériel . . . . .	82
5.2.2	Méthode de détection proposée pour les images acquises à la première date . .	82
5.2.3	Méthode de segmentation pour les images acquises aux dates suivantes . . . . .	84
5.2.4	Conclusion . . . . .	86

## 5.1 Segmentation de lésions de sclérose en plaques : challenge MICCAI

### 5.1.1 Contexte

Le challenge MSSEG MICCAI (2016)<sup>1</sup> vise à évaluer l’apport de différentes séquences d’acquisition IRM afin de détecter et de segmenter les lésions de sclérose en plaques. L’enjeu à long terme est de déterminer des marqueurs prédictifs et d’évaluer l’évolution de la maladie (Barillot et al., 2016).

1. [portal.fli-iam.irisa.fr/msseg-challenge/overview](http://portal.fli-iam.irisa.fr/msseg-challenge/overview)

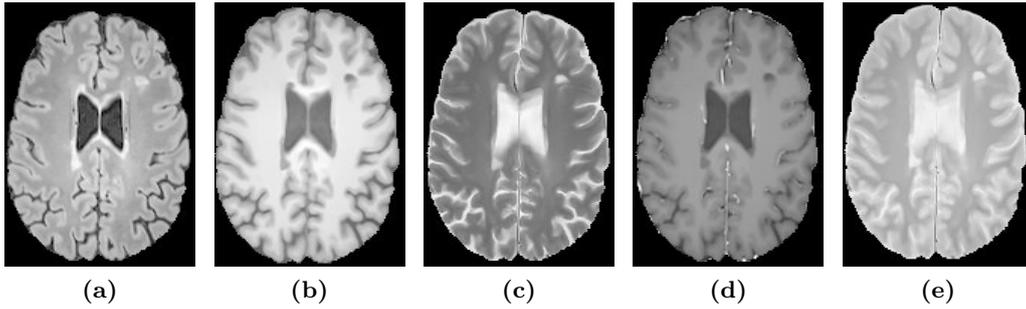
### 5.1.2 Matériel

Le challenge repose sur deux types de données : des données d’entraînement, accessibles à toutes les équipes, et des données d’évaluation, sur lesquelles ont été testées les méthodes de manière impartiale.

Des images IRM FLAIR, T1, T1-Gd, T2 et DP de 15 patients étaient mises à disposition pour tester et entraîner les méthodes. Ces images, dont un exemple est illustré sur la figure 5.1, provenaient de trois machines différentes : Philips Ingenia 3T, Siemens Aera 1.5T et Siemens Verio 3T.

La méthode a ensuite été évaluée sur 38 patients pour lesquels toutes les séquences IRM mentionnées précédemment étaient disponibles. En plus des trois systèmes utilisés dans la phase de test, un autre système (GE Discovery 3T) a fourni des images pour 8 des patients en phase d’évaluation.

Pour chaque base d’images, il était possible d’utiliser des données pré-traitées restreintes au masque du cerveau ou les données natives.



**Figure 5.1** : Exemple d’images issues de la base de données d’entraînement pour un même patient après extraction du masque du cerveau : FLAIR (a), T1 (b), T2 (c), T1-Gd (d) et DP (e).

### 5.1.3 Méthode proposée

#### Pré-traitement

Nous présentons maintenant notre méthode, qui est aussi explicité dans (Urien et al., 2016a). Le choix des séquences IRM utilisées était laissé aux équipes. Nous avons décidé d’utiliser toutes les images mises à notre disposition. Cependant, seule l’image FLAIR permet de distinguer les ventricules des lésions qui leurs sont spatialement proches, comme on le voit sur la figure 5.1a. Nous avons donc d’abord segmenté les ventricules sur l’image FLAIR pré-traitée à l’aide d’un seuillage par la méthode d’Otsu (Otsu, 1979). La segmentation de la matière blanche a quant a elle été réalisée sur l’image T1 pré-traitée par seuillage d’Otsu.

#### Critère de sélection des nœuds

Le critère que nous avons conçu prend en compte trois hypothèses :

- L’intensité d’une lésion est élevée en FLAIR et supérieure à celle de son volume environnant.
- La lésion ne doit pas être trop éloignée des ventricules.
- La lésion ne doit pas être de trop faible volume.

La première hypothèse a été modélisée par le critère  $\chi_c^1$ , déjà décrit au chapitre 3. Il est ici appliqué à l’image FLAIR :

$$\chi_c^1(N) = \frac{\mu(I_{\text{FLAIR}}, \hat{N})}{\mu(I_{\text{FLAIR}}, C_{\hat{N}})} \quad (5.1)$$

avec  $I_{\text{FLAIR}}$  l’intensité de l’image FLAIR non pré-traitée,  $\hat{N}$  le volume de la composante connexe de l’ensemble de niveau  $n$  de  $I_{\text{FLAIR}}$   $L_n(I)$  associée à un nœud  $N$  du max-tree, et  $|\hat{N}|$  son cardinal.

Les deux hypothèses suivantes ont été incorporées dans un critère  $\chi^2$  dépendant de la localisation de la lésion. Si la région associée au nœud est située sur au moins une coupe où les ventricules ont été

segmentés, alors le critère  $\chi^2$  pénalise les lésions les plus éloignées des ventricules :

$$\chi^2(N) = \frac{\min_{x \in \hat{N}, v \in V} d(x, v)}{\max_{b \in I_b, v \in V} d(b, v)} \quad (5.2)$$

où  $d$  représente la distance euclidienne,  $I_b$  le masque binaire du cerveau fourni et  $V$  le masque binaire des ventricules.

Dans le cas contraire,  $\chi^2$  est proche du critère  $\chi_c^3$  proposé au chapitre 3 et pénalise les lésions de faible volume :

$$\chi^2(N) = \frac{1}{|\hat{N}|} \quad (5.3)$$

Le critère appliqué à chaque nœud  $X$  résulte de la combinaison conjonctive des deux critères précédents, effectuée de manière similaire à celle du critère  $\chi_c$  développé dans le chapitre 3 :

$$\chi(N) = \chi_c^1(N) - \chi^2(N) \quad (5.4)$$

Comme dans le chapitre 3, les nœuds du max-tree correspondent aux zones plates de l'image FLAIR pré-traitée requantifiée, mais l'intensité utilisée dans le critère de sélection des nœuds est celle de l'image FLAIR non pré-traitée. Aussi, seuls les nœuds de valeur de critère supérieure à 1 sont pris en compte.

## Post-traitement

Une dernière étape repose sur l'analyse de l'ensemble des données d'entraînement. Nous avons divisé les lésions détectées en trois catégories (adjacentes aux ventricules, à l'intérieur de la matière blanche et non adjacente aux ventricules, ou autre). Selon la catégorie d'appartenance, les lésions ne sont finalement gardées que si la valeur du critère  $\chi$  appliqué à toute modalité autre que la FLAIR est comprise entre deux valeurs apprises sur l'ensemble des données.

### 5.1.4 Résultats

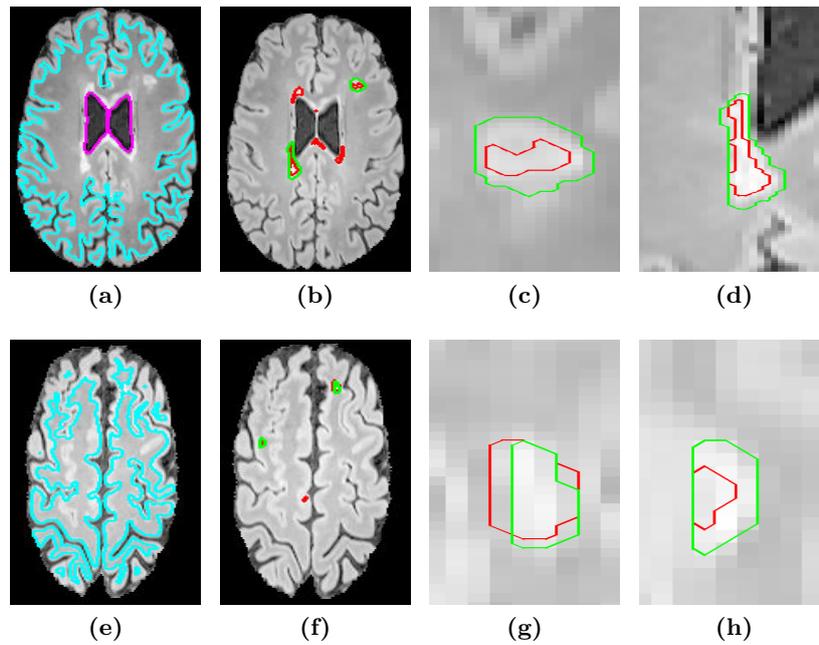
#### Critères d'évaluation

L'évaluation des résultats porte d'une part sur la détection, et d'autre part sur la segmentation. Pour chaque patient, les résultats ont été évalués par comparaison avec une segmentation de consensus entre sept segmentations manuelles, chacune réalisée par un expert différent, effectuée à l'aide de l'algorithme LOPSTAPLE (Akhondi-As et al., 2014). La détection a été évaluée à l'aide d'un indice F1 reposant sur le calcul du taux de vrais positifs (TVP) et de la valeur prédictive positive. La segmentation a été évaluée à l'aide du calcul du coefficient de Dice et d'une distance moyenne. Ces critères ont été définis par les organisateurs du challenge.

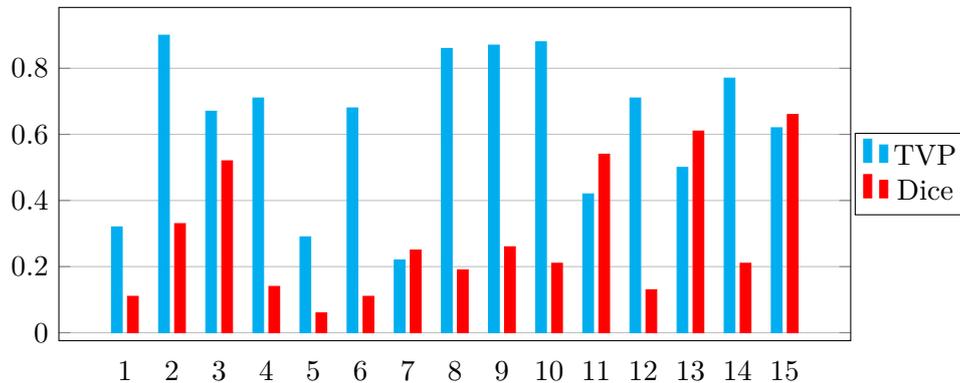
#### Résultats sur les données d'entraînement

L'évaluation visuelle effectuée sur les données d'entraînement a montré que notre méthode détecte bien les lésions, surtout celles à proximité des ventricules, comme le montre la figure 5.2. Cependant, cette détection entraîne de nombreux faux positifs.

Pour l'évaluation quantitative, nous avons utilisé le taux de faux positifs pour la détection, et le coefficient de Dice pour la segmentation. Nous présentons ces résultats sur la figure 5.3. Notre algorithme a détecté 63% des lésions, avec un coefficient de Dice moyen de 0,29. En effet, notre algorithme reposant sur le max-tree a été conçu dans un objectif de détection plutôt que de segmentation, ce qui explique les meilleurs résultats de détection. En revanche, le nombre de faux positifs élevé a diminué l'efficacité à la fois de la détection et de la segmentation.



**Figure 5.2** : Résultats visuels de notre méthode sur une image FLAIR issue des données d'entraînement. Contours de la segmentation automatique de la matière blanche (en bleu) et des ventricules (en magenta) sur deux coupes de l'image FLAIR pré-traitée ((a) et (e)). Comparaison entre la segmentation manuelle de consensus (en vert) et celle obtenue automatiquement avec notre méthode (en rouge) de lésions de sclérose en plaques sur deux coupes de l'image FLAIR (b,f). (c,d,g,h) Zoom.



**Figure 5.3** : Résultats quantitatifs obtenus par patient de la base d'entraînement.

### Résultats sur les données de validation

Les résultats ont ensuite été évalués quantitativement sur les données de validation, non accessibles aux treize équipes participant au challenge. Tout d'abord, un cas particulier a été observé : un patient a été diagnostiqué sans lésion après consensus, 5 experts sur 7 n'ayant pas détecté visuellement de lésions en disposant des différentes séquences IRM. Pour ce patient, le critère d'évaluation retenu a été de détecter automatiquement le moins de lésions et le plus faible volume possibles. Si notre algorithme détecte quand même des lésions, leur nombre et volume total restent faibles, comme on peut le voir dans le tableau 5.1.

Les performances de détection et de segmentation ont ensuite été testées pour les autres patients, d'une part en fonction du système IRM, et d'autre part dans sa globalité. Le premier test permet de voir que notre algorithme a des performances variables selon les systèmes IRM utilisés, dont le champ de force magnétique et la taille des voxels diffèrent d'un système à l'autre, comme on peut le voir sur le tableau 5.2. Le nombre de faux positif élevé nous positionne dans la deuxième moitié du classement

Volume de la lésion (cm <sup>3</sup> )		Nombre de lésions détectées	
score	rang	score	rang
3,48	8/13	66	8/13

**Tableau 5.1** : Résultats quantitatifs du challenge sur le cas limite des données de validation.

à la fois selon les critères de détection et de segmentation. Cependant, notre algorithme donne de meilleurs résultats sur les données provenant de la machine non testée dans la phase d'apprentissage.

Système IRM	Siemens Verio 3T		GE discovery 3T		Siemens Aera 1,5T		Philips Ingenia 3T	
Taille de voxels des images produites	0,5mm		0,5mm		1mm		0,5mm	
Système utilisé dans la phase de test	Oui		Non		Oui		Oui	
	score	rang	score	rang	score	rang	score	rang
F1	0,190	9/13	0,088	9/13	0,264	9/13	0,198	11/13
Coefficient de Dice	0,321	12/13	0,404	7/13	0,288	12/13	0,379	12/13
Distance moyenne	3,99	12/13	1,82	8/13	4,65	12/13	7,16	13/13

**Tableau 5.2** : Résultats quantitatifs du challenge sur les données de validation par système IRM.

Enfin, les performances globales de détection et de segmentation de notre méthode, obtenues indépendamment du système IRM utilisé, sont mentionnées dans le tableau 5.3. On obtient de meilleurs résultats de détection que de segmentation, ce qui était attendu par l'usage exclusif de l'approche hiérarchique qui ne réalise qu'une détection. On constate aussi que le temps de calcul est long, notre méthode n'ayant pas utilisé de marqueurs pour calculer le max-tree.

Les deux équipes ayant eu le meilleur résultat, l'une en détection (indice F1 moyen de 0,49), et l'autre en segmentation (coefficient de Dice moyen de 0,59), ont utilisé un algorithme d'apprentissage. Cependant, on peut remarquer que le meilleur coefficient de Dice obtenu est faible par rapport aux valeurs mentionnées dans l'état de l'art des méthodes de segmentation de lésions cérébrales, ce qui montre l'intérêt de la démarche proposée par un challenge.

	score	rang
F1	0,188	9/13
Coefficient de Dice	0,347	10/13
Temps de calcul cumulé	2 jours 11h14	10/13

**Tableau 5.3** : Résultats quantitatifs du challenge sur les données de validation.

### 5.1.5 Conclusion et discussion

Notre participation à ce challenge a permis de voir dans quelle mesure notre méthode de détection était adaptable à la détection de lésions de sclérose en plaques en imagerie multimodale IRM, mais aussi quelles en sont les limites. On constate que l'utilisation d'une approche hiérarchique combinée à un critère reposant sur le contexte spatial tumoral est aussi adaptée pour détecter une lésion de sclérose en plaques sur une image FLAIR. Cependant, comme lorsque nous appliquons uniquement notre méthode à une image TEP, de nombreux faux positifs demeurent, ce qui a par ailleurs beaucoup diminué les performances de notre algorithme.

Le critère de sélection des nœuds, que nous avons finalement retenu et appliqué au chapitre 3, s'adapte mieux à des images de tailles de voxels différentes, les volumes étant exprimés en mm<sup>3</sup>. De plus, effectuer la détection sur les différentes séquences IRM, puis sélectionner uniquement les lésions qui ont été détectées sur toutes les séquences, pourrait permettre de supprimer des faux positifs,

comme cela a été démontré sur les lésions cérébrales imagées au  $^{18}\text{F}$ -FDG, en utilisant le coefficient de Dice pour comparer le volume détecté sur l'image TEP et IRM.

Enfin, on constate que la détection de lésions de sclérose en plaques en imagerie multimodale IRM est sujette à une grande variabilité inter-experts en termes de délimitation, voire de détection. Finalement, ce problème de variabilité diagnostique inter-experts s'est aussi retrouvé dans le contexte de la détection de lésions cérébrales sur des images TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG.

## 5.2 Suivi longitudinal

### 5.2.1 Matériel

Nous disposons de données de tumeurs cérébrales de 10 patients acquises avant et après biopsie. Les images  $I_0$  disponibles avant biopsie sont les images FLAIR ( $\text{FLAIR}_0$ ) et T2 ( $T2_0$ ), et seules les images T2 ( $T2_1$ ) sont disponibles après biopsie. Ces images, de taille de voxel  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ , sont visualisées pour un patient sur la figure 5.4. Nous disposons aussi d'un masque de la biopsie, soit une image binaire d'une petite région incluse dans celle où a été réalisée la biopsie, et d'une image binaire d'une sphère englobant la lésion pour chaque patient.

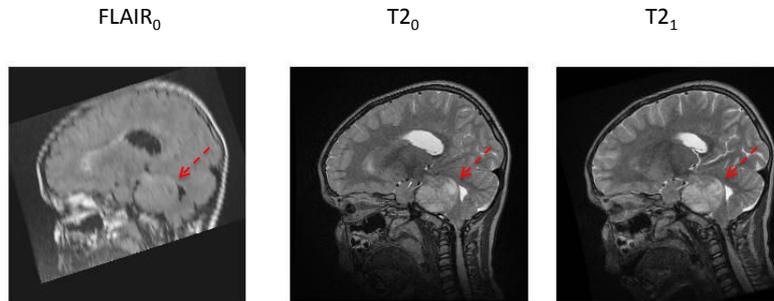


Figure 5.4 : Images disponibles pour un patient. La lésion est indiquée par une flèche rouge.

### 5.2.2 Méthode de détection proposée pour les images acquises à la première date

#### Critères de sélection utilisés

Nous choisissons de réaliser cette étape par approche hiérarchique. Nous proposons d'utiliser trois critères.

Le premier correspond au critère de contexte  $\chi_c$  défini au chapitre 3.

Le second critère repose sur l'hypothèse inverse de celle utilisée pour  $\chi_c$ , et plus précisément que l'intensité de la lésion est moins forte que celle de son volume environnant. Ce critère est appliqué sur les images FLAIR afin de segmenter le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il est conçu en remplaçant le terme  $\chi_c^1$  par  $\frac{1}{\chi_c^c}$  dans le critère  $\chi_c$ . Nous appelons ce critère  $\chi_{1/c}$ . Comme c'est le cas en utilisant le critère  $\chi_c$ , seuls les nœuds de valeur de critère  $\chi_{1/c}$  supérieure à 1 sont pris en compte.

Le dernier critère suit l'hypothèse d'une concordance entre les volumes détectés sur deux images. En chaque nœud  $N$  où il est appliqué, il correspond au coefficient de Dice entre d'une part le volume associé à la réunion de  $N$  et de ses descendants, et d'autre part un marqueur utilisé pour initialiser le max-tree  $V_m$  :

$$\delta_{V_m}(N) = \frac{2 |V_m \cap \hat{N}|}{|V_m| + |\hat{N}|} \quad (5.5)$$

Dans la suite du chapitre, on appellera  $\text{Det}I_0$  l'image binaire de la détection par approche hiérarchique sur l'image  $I_0$ , en utilisant  $\chi_c$  comme critère de sélection de nœuds pour un max-tree, et  $\chi_{1/c}$  pour un min-tree.  $\text{Det}I_0$ - $V_m$  correspond à l'image binaire de la détection par approche hiérarchique

sur l'image  $I_0$ , en utilisant  $\delta_{V_m}$  comme critère de sélection des nœuds, où  $V_m$  correspond au marqueur utilisé pour initialiser la détection.  $I_0$  et  $I_1$  peuvent correspondre aux images FLAIR ou T2 acquises à la première date. Enfin,  $\text{Det}I_1 - I_2_0$  correspond à l'image binaire de la détection sur l'image  $I_1_0$ , obtenue en s'aidant de l'image  $I_2_0$  et par une procédure impliquant une ou plusieurs structures hiérarchiques.

Nous allons maintenant détailler la procédure de détection conduisant aux images binaires  $\text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0$  et  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$ .

### Méthode de détection multimodale

La méthode complète de détection est divisée en plusieurs étapes.

La première étape est l'initialisation. Les images FLAIR et T2 sont requantifiées et restreintes au masque défini manuellement et englobant la lésion. On définit ensuite deux images binaires, l'une associée au masque de l'image FLAIR  $M_{\text{FLAIR}}$ , et l'autre associée au masque de l'image T2  $M_{\text{T2}}$ . La tumeur est d'abord détectée sur l'image FLAIR par max-tree, en utilisant la segmentation manuelle de la biopsie comme marqueur, conduisant à l'image binaire  $\text{DetFLAIR}_0$ . On initialise  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$  par  $\text{DetFLAIR}_0$ .

La détection repose sur l'hypothèse que les volumes tumoraux détectés sur les images FLAIR et T2 sont proches. Cependant, la présence de LCR, d'intensité en T2 plus forte que celle de la lésion, peut réduire l'efficacité de la détection par max-tree sur l'image T2. Notre procédé supprime au fur et à mesure les régions associées au LCR, caractérisées par une région de faible intensité en FLAIR, de  $M_{\text{T2}}$ . A la fin de chaque étape, l'intensité d'un voxel de l'image T2 requantifiée prend la valeur 0 si l'intensité de ce voxel vaut 0 sur l'image  $M_{\text{T2}}$ . Il est en va de même pour l'image FLAIR. Le processus de détection alterne alors deux étapes :

1. Etape de détection de la tumeur sur l'image T2 guidée par la FLAIR (conduisant à l'image binaire  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$ ).
  - Détection par max-tree conduisant à l'image de détection binaire  $\text{DetFLAIR}_0 - \text{DetFLAIR}_0$ .
  - Post-traitement 2D pour supprimer de  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$  et du masque de la T2 les composantes connexes de  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$  qui n'ont pas d'intersection avec  $\text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0$ .
  - Détection du LCR sur la FLAIR ( $\text{DetLCR}$ ) obtenue par min-tree, en utilisant  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0 \cap \text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0^c$  comme marqueur.
  - Post-traitement 2D de  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$  : on supprime de  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$  et de  $M_{\text{T2}}$  toutes les composantes connexes de  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0 \cap \text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0^c$  dont le volume de l'intersection avec une composante connexe de  $\text{DetLCR}$  est supérieure à 50 % du volume de la composante connexe de  $\text{DetLCR}$  concernée.
2. Détection de la tumeur sur la FLAIR guidée par la T2 ( $\text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0$ ).
  - Détection de la tumeur sur la FLAIR guidée par la T2 obtenue par max-tree ( $\text{DetFLAIR}_0 - \text{DetT2}_0 - \text{T2}_0$ ).
  - Post-traitement 2D pour supprimer de  $\text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0$  et du masque de la FLAIR les composantes connexe de  $\text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0$  qui n'ont pas d'intersection avec  $\text{DetFLAIR}_0 - \text{T2}_0$  obtenue à l'itération précédente ou qui ne sont pas entièrement incluses dans  $\text{DetT2}_0 - \text{FLAIR}_0$ .

Les différentes étapes de la détection sont illustrées sur la figure 5.5 pour un patient.

### Résultats préliminaires

Les premiers résultats sont visualisés sur la figure 5.6. On constate que notre critère de contexte  $\chi_c$  permet de détecter la tumeur par max-tree sur l'image FLAIR (figures 5.6a, 5.6e et 5.6i), ce qui n'est pas le cas de la détection sur l'image T2, privilégiant les régions hyperintenses en T2 associées au LCR (figures 5.6b, 5.6f et 5.6j). Notre processus reposant sur la comparaison entre les volumes de détection permet donc de détecter la tumeur sur l'image T2 et d'améliorer la détection sur l'image FLAIR (figures 5.6c et 5.6d). Le volume détecté sur les deux images peut même être proche de celui recherché (figures 5.6g et 5.6h). En revanche, notre critère étant basé sur une comparaison entre les volumes

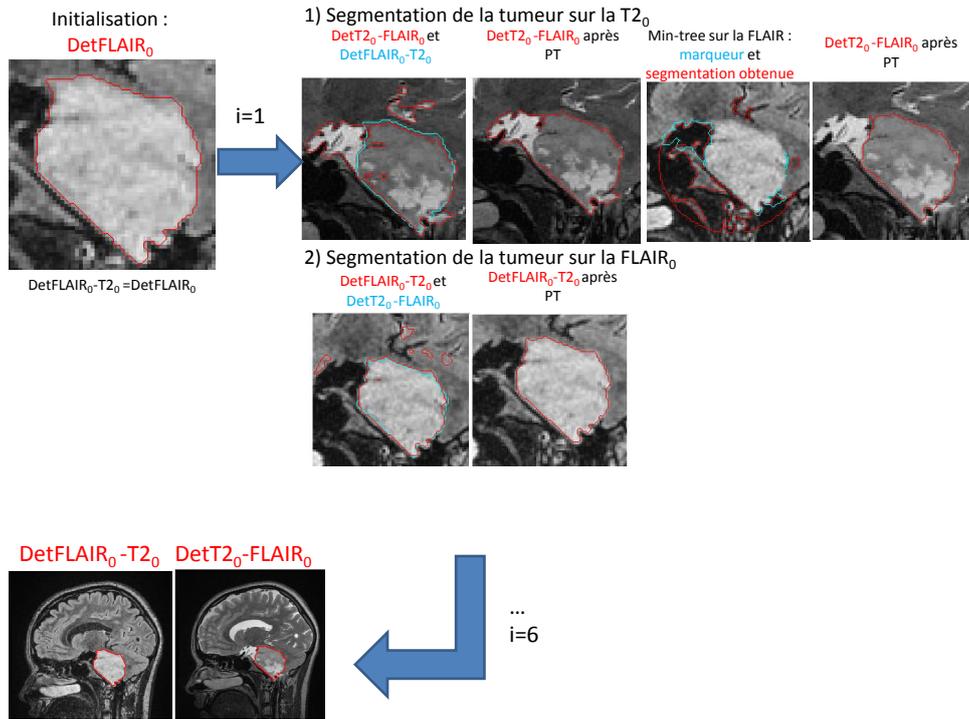


Figure 5.5 : Illustration de la méthode complète de détection sur un patient.

détectés sur les images FLAIR et T2, une mauvaise détection sur l'une des images peut détériorer la qualité de la détection sur les deux images (figures 5.6k et 5.6l), et surtout celle sur l'image FLAIR (figure 5.6i). Une solution serait de rajouter dans le critère utilisé pour la détection sur l'image FLAIR un terme d'attache aux données afin de conserver des propriétés de l'image FLAIR.

## Conclusion

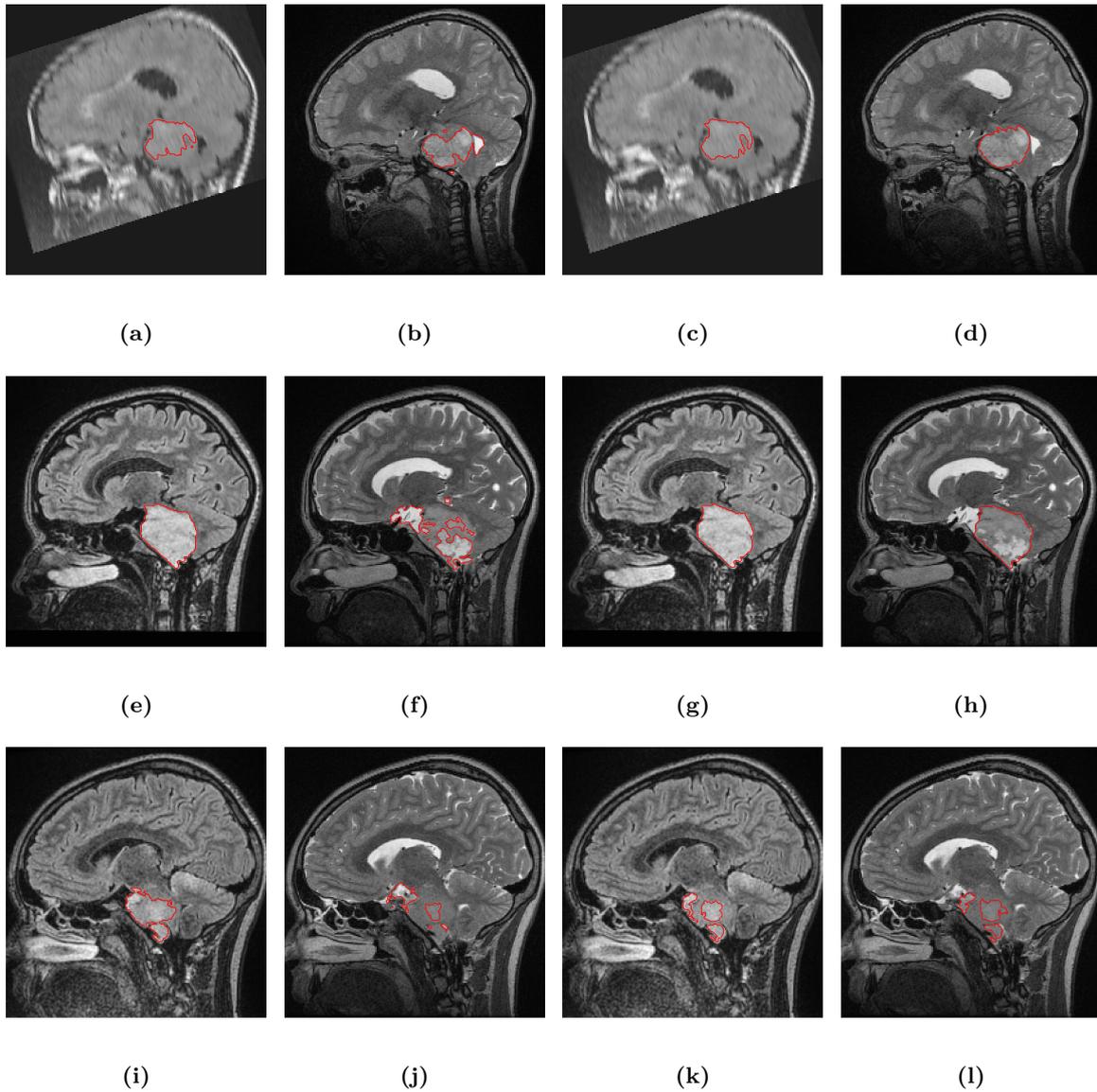
Nous avons proposé une méthode de détection par approche hiérarchique multimodale T2 et FLAIR au temps 0. Guider la détection d'une image d'une modalité par celle d'une autre en IRM peut donner de bons résultats. L'approche par max-tree est donc adaptée à la détection de lésions sur des images FLAIR et T2, à condition de prendre en compte le fort signal du LCR sur les images T2. Cependant, l'utilisation d'autres structures comme l'arbre de formes (Monasse et Guichard, 2000), reposant sur les lignes de niveaux d'une image, pourrait diminuer le nombre d'étapes nécessaires. Enfin, le critère pourrait être amélioré afin de conserver le contourage de la lésion sur la FLAIR, ou en segmentant automatiquement le LCR.

### 5.2.3 Méthode de segmentation pour les images acquises aux dates suivantes

#### La méthode proposée

Nous proposons une approche variationnelle guidée par des informations supplémentaires comme celle proposée dans le chapitre 4. Nous utilisons le modèle à deux phases de régions de probabilités conditionnelles en IRM connues. Cependant, le signal hétérogène en IRM peut rendre la formulation du terme d'attache aux données que nous avons développée au chapitre 4 inefficace. En effet, l'hypothèse que l'intensité de la tumeur est élevée n'est alors pas respectée en toute partie de la lésion. Un exemple de signal hétérogène en T2 est montré sur l'image 5.6f. De plus, même si le signal est homogène, par exemple en FLAIR, le contraste ne permet pas toujours de bien délimiter la tumeur des tissus adjacents, comme on le voit sur la figure 5.6a. Nous proposons donc de guider la segmentation non plus par une image en niveaux de gris, mais par une image binaire, et plus précisément celle de l'une des détections obtenues à la date précédente dans notre cas de suivi longitudinal.

Nous définissons la fonction  $\lambda$  pondérant le terme d'attache aux données de la manière suivante :



**Figure 5.6 :** Résultats de détection de la première série d’acquisitions pour un patient. ((a), (e) et (i)) Contours de  $DetFLAIR_0$  visualisés sur l’image FLAIR. ((b), (f) et (j)) Contours de  $DetT2_0$  visualisés sur l’image T2. ((c), (g) et (k)) Contours de  $DetFLAIR_0 - T2_0$  visualisés sur l’image FLAIR. ((d), (h) et (l)) Contours de  $DetT2_0 - FLAIR_0$  visualisés sur l’image T2.

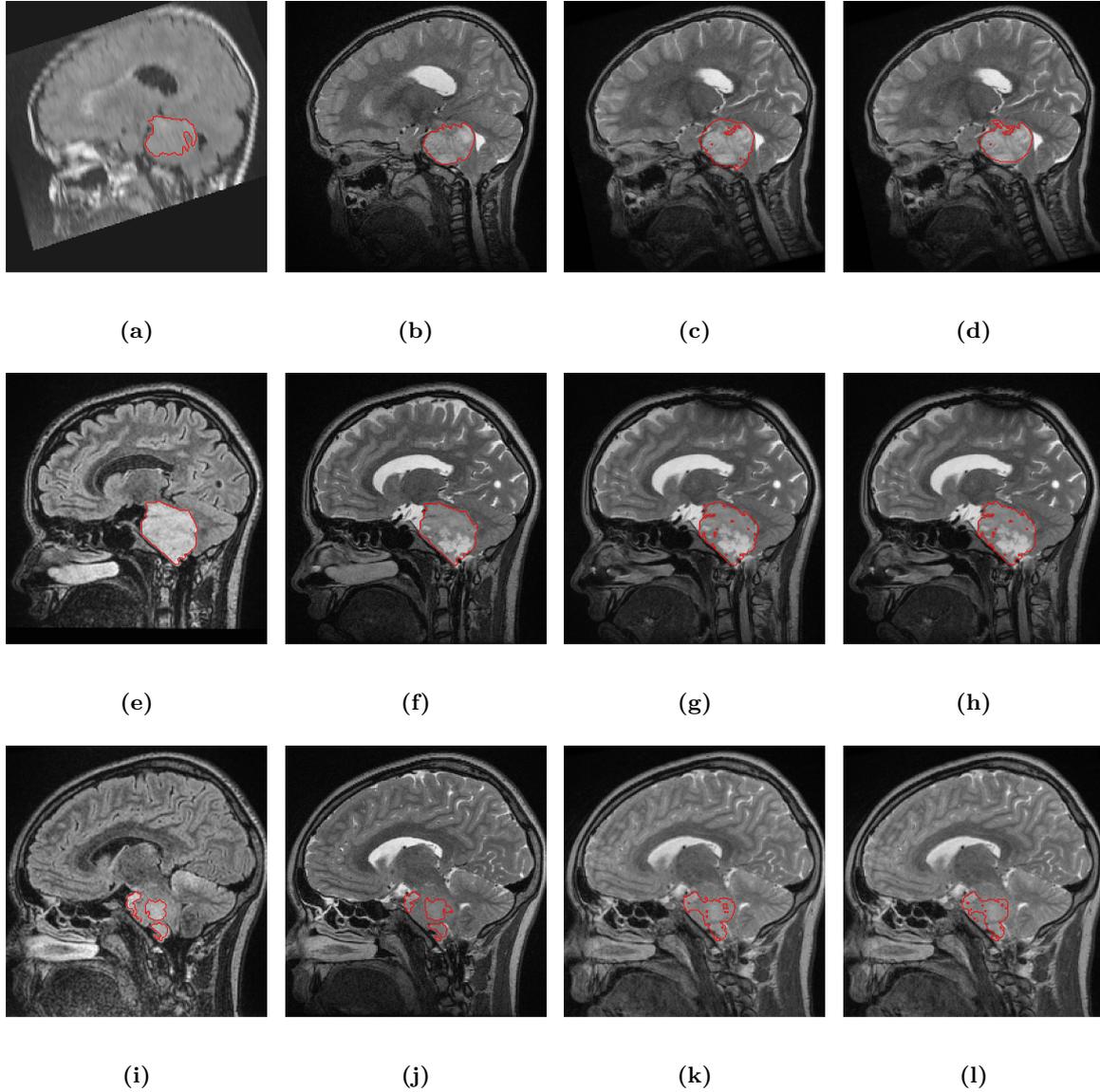
$$\lambda(x) = (M_\lambda - \epsilon_\lambda)Det_0(x) + \epsilon_\lambda \quad (5.6)$$

avec  $Det_0$  le volume de détection utilisé au temps précédent, et  $M_\lambda$  et  $\epsilon_\lambda$  deux paramètres fixés manuellement tels que  $\epsilon_\lambda < M_\lambda$ . La fonction  $\lambda$  prend donc la valeur maximale  $M_\lambda$  en tout voxel appartenant au volume binaire détecté précédemment, et  $\epsilon_\lambda$  sinon. On choisit une valeur faible pour ce deuxième paramètre.

### Résultats préliminaires

On choisit manuellement  $M_\lambda = 50$  et  $\epsilon_\lambda = 0,1$ . Des résultats préliminaires sont visualisés sur la figure 5.7. On constate que les résultats de segmentation sont plus convaincants en guidant la segmentation par le volume détecté sur la FLAIR issue de la première date (figures 5.7c), que par le volume détecté sur l’image T2 issue de la première date 5.7d. L’utilisation des images FLAIR ou T2 acquises durant la première date donne un résultat semblable et convaincant si les deux volumes détectés à l’étape précédente étaient bien délimités aussi (figures 5.7g et 5.7h). Enfin, l’étape de

segmentation peut améliorer le volume de la lésion sur l'image T2 acquise durant la deuxième date, même si les deux volumes détectés à la première étape n'étaient pas bons (figures 5.7k et 5.7l). Cependant, les résultats pourraient être améliorés par une meilleure formulation de  $\lambda$  qui prendrait des valeurs de plus en plus faibles au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la tumeur, et non subitement. De plus, on pourrait tester d'autres modèles de régions, et l'apport d'autres informations.



**Figure 5.7 :** Résultats de segmentation de la deuxième série d'acquisitions pour un patient. ((a), (e) et (i)) Contours de  $DetFLAIR_0 - T_0$  visualisés sur l'image  $FLAIR_0$ . ((b), (f) et (j)) Contours de  $DetT_0 - FLAIR_0$  visualisés sur l'image  $T_0$ . ((c), (g) et (k)) Contours de  $T_2_1 - DetFLAIR_0 - T_0$  visualisés sur l'image  $T_2_1$ . ((d), (h) et (l)) Contours de  $DetT_2_1 - DetT_0 - FLAIR_0$  visualisés sur l'image  $T_2_0$ .

#### 5.2.4 Conclusion

Notre méthode de segmentation, reposant sur une approche variationnelle utilisant le volume tumoral détecté sur les images de la date précédente, permet donc de bien segmenter des lésions en imagerie IRM dans le cas de suivi longitudinal. Le principe suivi dans le chapitre 4 fonctionne donc aussi en imagerie multimodale IRM, à condition de guider la segmentation par un volume et non plus une image. Le terme  $\lambda$  pourrait être amélioré afin de se conformer mieux à cette nouvelle problématique.

### Conclusion du chapitre

Nous avons proposé deux applications pour étendre les méthodes de détection et de segmentation développées pour l'imagerie TEP-IRM à l'imagerie multimodale IRM. Aussi, en fonction des séquences d'images IRM disponibles, les difficultés ne sont pas les mêmes.

Les premiers résultats obtenus montrent que l'application de nos méthodes à l'imagerie multimodale IRM fonctionne, mais engendre des différences majeures par rapport à nos méthodes développées en TEP-IRM. D'une part, la détection reposant sur les images IRM entraîne de nombreux faux positifs. La difficulté est qu'un même faux positif détecté sur deux images différentes peut avoir le même volume. Aussi, les faux positifs sont beaucoup plus nombreux, et de plus faible volume dans le cas de lésions de sclérose en plaques. De plus, l'intensité en T2 peut être plus forte pour une région associée au LCR que pour la lésion recherchée, ce qui peut diminuer l'efficacité d'une détection par max-tree. D'autre part, guider la segmentation par les informations d'intensité provenant d'une image n'est pas forcément adapté en imagerie multimodale IRM, mais l'utilisation d'une image binaire associée à une détection semble mieux convenir.



## Chapitre 6

# Discussion et conclusion

Afin de proposer une méthode de détection de lésions sur les images TEP ou IRM, dont le contour est ensuite affiné par une méthode de segmentation sur l'image IRM, deux objectifs avaient été fixés :

- rendre la méthode aussi générique que possible,
- déterminer un volume tumoral spécifique à chacune des modalités.

Le choix d'une approche paramétrable s'est révélé crucial afin de répondre à la variabilité du contexte clinique. De plus, deux éléments clés ont joué un rôle déterminant dans le choix des modèles proposés et de leurs paramètres :

- la prise en compte du contexte tumoral propre à chaque modalité,
- la concordance ou discordance entre les volumes tumoraux visibles en TEP et en IRM.

Nous allons maintenant discuter des apports de nos méthodes et de leur efficacité au regard des objectifs fixés, ainsi que de leurs limites.

## Chapitre 1

Le chapitre 1 a permis de justifier les objectifs fixés au regard des caractéristiques des images TEP et IRM. En effet, la différence d'informations produites par les images TEP et IRM, obtenues par des techniques reposant sur des principes physiques différents, justifie le choix d'obtenir un volume propre à chaque modalité. L'une des applications cliniques envisagées de la TEP-IRM est l'étude de tumeurs cérébrales, le cerveau bénéficiant d'une bonne caractérisation des tissus mous sur les images IRM par comparaison avec les images TDM. La multiplicité des pathologies cérébrales, en termes de localisation, volume, nombre de lésions par patient, mais aussi des radiotraceurs utilisés pour imager le cerveau, qui se distinguent par la spécificité de la fixation physiologique observée, a conforté le choix d'une méthode reposant sur un socle commun suffisamment générique, mais qui peut aussi être modulée selon les caractéristiques des images et des pathologies, ou selon les résultats attendus.

## Chapitre 2

Le chapitre 2 a orienté le choix d'une méthode de détection et de segmentation de lésions cérébrales en imagerie TEP-IRM. Les algorithmes étudiés pouvaient reposer à la fois sur une approche multimodale, afin d'exploiter conjointement les deux types d'images, mais aussi sur une approche monomodale, afin de préserver les spécificités de chacune. Ainsi, les méthodes de la littérature que nous avons étudiées étaient appliquées dans un contexte monomodal TEP ou IRM, ou dans un contexte multimodal TEP-IRM et TEP-TDM. Finalement, notre attention a été portée sur les travaux de (Grossiord et al., 2015) et de (Wojak et al., 2010), respectivement dans un objectif de détection et de segmentation. Pour la formulation de notre méthode de détection, c'est l'approche hiérarchique suivie par les auteurs de (Grossiord et al., 2015) plutôt que la méthode même qui a retenu notre attention, car elle distingue

les lésions grâce à un critère de forme, ce qui pourrait être inadapté à tout type de radiotracteur et de pathologie. En revanche, la méthode de segmentation de (Wojak et al., 2010) ne repose ni sur des informations a priori de formes ni sur d'autres éléments spécifiques à un type de pathologie. Ces deux méthodes respectent bien la spécificité du volume tumoral définie dans nos objectifs.

### Chapitre 3

Le chapitre 3 décrit la méthode de détection proposée, reposant sur une approche hiérarchique et la conception d'un critère de contexte spatial suivant l'hypothèse que le signal de la lésion est plus intense que celui de son environnement. Ce critère a été appliqué aux images TEP, mais aussi IRM. De plus, un deuxième critère a été formulé pour les images TEP afin de distinguer les régions de fixations physiologiques et pathologiques spatialement proches.

Les algorithmes ont été testés sur des bases de données comportant diverses pathologies cérébrales et radiotraceurs TEP, et obtenues à partir du système hybride ou sur des machines TEP et IRM séparées. Plus précisément, les méthodes ont été testées sur des cas de tumeurs intra-axiales, se développant à partir du parenchyme cérébral (gliomes et lésions cérébrales diverses), et sur des cas de lésions extra-axiales (méningiomes).

Pour les patients atteints de lésions cérébrales ayant eu un examen sur l'imageur TEP-IRM hybride d'Orsay, nous proposons une étape de post-traitement, qui permet d'extraire les tumeurs les plus probables en comparant à l'aide d'un coefficient de Dice les volumes détectés sur les images TEP et IRM.

Notre méthode comporte un socle commun, dont une initialisation par une détection sur l'image TEP, l'approche par max-tree ne permettant pas de détecter directement les méningiomes sur les images IRM T1-Gd. Différents choix sont ensuite possibles selon les données, notamment concernant la réalisation ou non d'une détection sur l'IRM.

L'évaluation de notre algorithme sur l'ensemble des données montre qu'il permet de détecter diverses pathologies cérébrales sur des images TEP imagées à l'aide de différents radiotraceurs. Plus précisément, tous les méningiomes et les gliomes ont été détectés sur des images TEP, respectivement en utilisant la  $^{11}\text{C}$ -Choline et la  $^{18}\text{F}$ -Dopa comme radiotracteur, et les lésions cérébrales les plus visibles sur des images TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDG. Prendre en compte le contexte tumoral de manière hiérarchique dans la détection, ce qui est incorporé dans notre critère de sélection des nœuds, est donc particulièrement efficace sur les images TEP de lésions intra- et extra-axiales, mais aussi sur les images IRM de nombreuses lésions intra-axiales.

L'application du post-traitement sur les lésions issues de patients examinés à l'aide du système hybride conduit à la détection de toutes celles visibles à la fois sur les images TEP et IRM par les trois experts médicaux interrogés. Ce résultat est très encourageant car le  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est pas le radiotracteur de référence pour imager les lésions cérébrales, surtout celles peu volumineuses et de faible métabolisme. La comparaison entre les volumes détectés sur les images IRM et TEP est donc un critère efficace pour supprimer les faux positifs, même si les informations fournies par les deux modalités peuvent être discordantes, notamment en présence d'une nécrose.

Enfin l'application préalable du critère  $\chi_{ps}$  pour la détection de lésions en TEP permet d'obtenir une région tumorale de volume réduit par rapport à celui attendu, mais incluse dans la région pathologique recherchée.

Si la prise en compte du contexte tumoral est utile pour détecter des lésions, elle n'est pas suffisante, et de nombreux faux positifs demeurent sur les images TEP et IRM en considérant les images séparément. Si l'on souhaite restreindre la détection aux images TEP, les structures associées aux faux positifs dépendant fortement du radiotracteur considéré, il faudrait réaliser un apprentissage supervisé sur chaque base de données, en augmentant le nombre de patients pour plus de robustesse.

La deuxième stratégie est de réaliser deux détecteurs, l'un sur l'image IRM, et l'autre sur l'image TEP, ce que nous proposons pour les lésions cérébrales imagées à la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG. Le post-traitement, reposant sur une comparaison entre les volumes détectés sur la TEP et l'IRM, peut échouer lorsque deux situations sont rencontrées : soit toutes les lésions ne sont pas détectées sur l'image

TEP, soit le volume détecté sur l'image IRM n'est pas assez représentatif du volume tumoral réel. Une solution dans le premier cas de figure serait d'affiner la détection sur l'image TEP, par une quantification plus fine par exemple. Il serait aussi possible d'augmenter le nombre de marqueurs tumoraux en détectant initialement les lésions sur l'image IRM pour les tumeurs intra-axiales. Une solution dans la deuxième situation serait d'améliorer notre formulation pour prendre en compte la forte hétérogénéité de certaines tumeurs, en reformulant le critère de sélection des nœuds et la quantification de l'image IRM. En revanche, cette solution n'est pas suffisante pour les lésions extra-axiales, comme les méningiomes, pour lesquelles la représentation hiérarchique de l'image IRM T1-Gd n'est pas adaptée. La détection de méningiomes pourrait être réalisée par une approche hiérarchique sur les images IRM en utilisant d'autres séquences IRM, comme l'image FLAIR en présence d'œdème périlésionnel par exemple.

## Chapitre 4

Le chapitre 4 décrit notre méthode de segmentation de tumeurs sur l'image IRM, reposant sur une formulation variationnelle et globalement convexe du problème de segmentation. Les informations fournies par la TEP sont incorporées à la fonctionnelle en remplaçant le terme d'attache aux données par une fonction dépendant de l'intensité de la TEP en suivant les travaux de (Wojak et al., 2010), que nous étendons à quatre phases en nous basant sur les travaux de (Moreno et al., 2014) afin de prendre en compte la variabilité du contexte tumoral.

Pour les patients atteints de lésions cérébrales ayant eu un examen sur l'imageur TEP-IRM hybride d'Orsay, nous proposons une étape préalable de détermination automatique du volume d'intérêt au sein duquel est réalisée la segmentation. Cette méthode repose sur l'analyse du profil de l'intensité TEP, étendant les travaux de (Bagci et al., 2013b).

Si la formulation de la méthode est générique, plusieurs éléments sont modulables selon les applications : le volume initial obtenu à partir d'une détection sur l'image TEP ou IRM, le nombre de phases, le modèle d'approximation de l'image sur les régions, et la valeur du paramètre pondérant les informations de la TEP.

L'évaluation de nos résultats de segmentation montre que la pertinence de l'apport d'informations de la TEP varie en fonction des données. Pour les méningiomes, cet apport est primordial afin de distinguer la lésion des structures adjacentes d'intensité similaire, et efficace à condition de le combiner à une modélisation à quatre phases permettant de prendre en compte la variabilité du contexte tumoral des tumeurs extra-axiales. L'utilisation de la TEP est particulièrement pertinente si la concordance entre les volumes tumoraux TEP et IRM est vérifiée, ce qui est le cas des tumeurs en récurrence. Pour les lésions intra-axiales, l'apport d'informations de la TEP dans le modèle de segmentation ne conduit pas à l'amélioration du contourage. De plus, une modélisation à deux phases suffit pour segmenter les lésions métaboliquement actives. La formulation proposée est particulièrement efficace pour les lésions cérébrales imagées à l'aide du système hybride. En effet, cette étape améliore le contourage des lésions d'intensité IRM hétérogène, tout en conservant le contourage précis des lésions homogènes obtenu à l'étape de détection. Dans tous les cas, notre algorithme permet bien d'obtenir un volume de segmentation propre à l'IRM, mais guidé par la TEP.

Le paramétrage du nombre de phases choisi pour les lésions intra-axiales n'est pas optimal en présence de nécrose, quatre phases modélisant alors mieux le volume d'intérêt englobant la tumeur détectée par max-tree. Dans ce cas, c'est le contexte tumoral qui est différent de celui attendu. Une solution serait de détecter la nécrose sur l'image IRM par min-tree, comme proposé au paragraphe 3.5.2.

De plus, la valeur optimale du paramètre pondérant les informations de la TEP dans la segmentation de méningiomes varie fortement en fonction de la tumeur considérée. Expérimentalement, ce choix dépend de la localisation de la tumeur et du statut du patient. De manière générale, le choix d'un modèle de région, et de la valeur du paramètre pondérant les informations de la TEP peut s'effectuer à l'aide d'informations a priori sur la pathologie ou la confiance accordée à l'image TEP ou IRM, ou automatiquement par l'exploitation de l'étape de détection, en comparant statistiquement les volumes

détectés sur les images TEP et IRM. D'autres informations, comme l'intensité en FLAIR, pourraient être utilisées afin de guider la segmentation si l'information d'intensité de la TEP n'est pas suffisante. Ces limitations sont dues à la discordance entre les volumes tumoraux TEP et IRM, ce qui conforte l'idée de respecter la spécificité du volume tumoral à chaque modalité, qui est l'objectif principal de cette thèse.

## Chapitre 5

Dans ce chapitre, nous avons illustré sur deux exemples des extensions possibles des méthodes de détection et de segmentation à des images acquises selon plusieurs modalités en IRM et dans le temps. Les résultats préliminaires montrent que les approches développées dans cette thèse peuvent s'étendre à d'autres pathologies, d'autres types d'images IRM, ainsi qu'au suivi longitudinal. Il s'agit d'une piste prometteuse pour les perspectives.

## Perspectives

Les perspectives à court terme sont d'évaluer les performances des méthodes proposées sur un nombre plus élevé de patients ayant bénéficié d'un examen sur la machine combinée TEP-IRM. L'augmentation du nombre de patients permettrait d'assurer une meilleure robustesse des paramétrages proposés, et de consolider les preuves de la validité du modèle et l'efficacité des pistes d'amélioration envisagées. L'évaluation des performances du processus global de détection et de segmentation appliqué aux données issues de l'appareil TEP-IRM, et qui sont exploitées dans ce manuscrit, fait l'objet d'un article soumis à la revue *Medical Image Analysis*, en cours de révision.

La poursuite du travail sur le suivi longitudinal en imagerie multimodale IRM permettrait d'étendre les idées développées en imagerie TEP-IRM, tout en considérant les spécificités de l'imagerie IRM.

Les perspectives à moyen et à long termes concernent l'ensemble des applications en imagerie TEP-IRM et en imagerie multimodale IRM. L'augmentation du nombre de patients examinés à l'aide du système TEP-IRM peut engendrer une modification de la valeur des paramètres, qui sont actuellement choisis manuellement. Plusieurs stratégies peuvent être considérées pour fixer automatiquement les paramètres :

- apprendre les valeurs de paramètres uniquement à partir du patient ;
- mieux exploiter les volumes détectés sur les images TEP et IRM ;
- apprendre les valeurs de paramètres à partir de l'ensemble des données.

Le choix automatique des paramètres par apprentissage du patient permettrait d'assurer la robustesse dans l'étape de détection. En effet, le post-traitement complétant cette étape distingue les vrais des faux positifs en calculant la valeur du coefficient de Dice entre une lésion détectée sur l'image TEP et celle détectée sur l'image IRM. Ce seuil est actuellement fixé à 0,1, mais on pourrait faire un apprentissage supervisé pour chaque patient sur l'ensemble des valeurs de coefficients de Dice. En augmentant le nombre de patients, le calcul du recouvrement entre les volumes tumoraux détectés sur la TEP et sur l'IRM pourrait se révéler inadapté, et être remplacé par un critère de distance, plus approprié pour les lésions de faible volume. Le nombre de phases utilisé dans la segmentation pourrait aussi être estimé automatiquement en analysant statistiquement le volume d'intérêt englobant la tumeur détectée.

L'exploitation conjointe des volumes tumoraux détectés en TEP et en IRM permettrait de déterminer automatiquement s'il y a un intérêt à guider la segmentation par la TEP, ce qui influencerait sur le choix du modèle de régions, plus ou moins sensible aux informations de la TEP. Si le modèle de région choisi est constant par morceaux, cette analyse conjointe pourrait aussi guider le choix d'incorporer ou non des informations d'intensité de la TEP dans le processus de segmentation.

Enfin, l'apprentissage supervisé pourrait aussi être réalisé sur l'ensemble des données pour une classe de radiotraceurs donnée afin de supprimer plus de faux positifs détectés sur l'image TEP non

---

rééchantillonnée. Cet apprentissage pourrait être effectué sur les valeurs de critère de sélection des nœuds, comme cela a été testé à l'occasion du challenge MICCAI dans un contexte multimodal IRM.



# Liste de publications

## Articles de conférences :

- H. Urien, I. Buvat, N. Rougon, S. Boughdad et I. Bloch, PET-driven multi-phase segmentation on meningiomas in MRI, IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), pages 407–410, 2016.
- H. Urien, I. Buvat, N. Rougon and I. Bloch, A 3D hierarchical multimodal detection and segmentation method for multiple sclerosis lesions in MRI, MICCAI MSSEG Challenge, Athens, Greece, 2016, pages 69–74.
- H. Urien, I. Buvat, N. Rougon, M. Soussan and I. Bloch, Brain lesion detection in 3D PET images using max-trees and a new spatial context criterion, International Symposium on Mathematical Morphology (ISMM 2017), Fontainebleau, France, 2017, vol. LNCS 10225, pages 455–466.

## Résumés :

- H. Urien, S. Boughdad, J.L. Alberini, I. Buvat, N. Rougon and I. Bloch. Segmentation de tumeurs cérébrales en imagerie hybride TEP-IRM. Journée du GdR ISIS sur l'Analyse des images médicales pour l'aide au diagnostic (indexation, extraction de caractéristiques et reconnaissance de lésions), 2015.
- H. Urien, I. Buvat, N. Rougon, M. Soussan et I. Bloch, Détection et segmentation de tumeurs cérébrales en imagerie hybride TEP-IRM, Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), Lyon, France, page 50, 2017.

## Article de revue :

- O. Commowick, A. Istace, M. Kain, B. Laurent, F. Leray, M. Simon, R. Ameli, J.C. Ferre, T. Tourdias, F. Cervenansky, T. Glatard, J. Beaumont, D. Senan, F. Forbes, J. Knight, A. Khademi, A. Mahbod, C. Wang, R. McKinley, F. Wagner, J. Muschelli, E. Sweeney, E. Roura, X. Llado, M.M. Santos, W.P. Santos, A.G. Silva-Filho, X. Tomas-Fernandez, H. Urien, I. Bloch, S. Valverde, M. Cabezas, F.J. Vera-Olmos, N. Malpica, C. Guttman, S. Vukusic, G. Edan, M. Dojat, M. Styner, S.K. Warfield, F. Cotton et C. Barillot, Objective Evaluation of Multiple Sclerosis Lesion Segmentation using a Data Management and Processing Infrastructure, Nature Scientific Reports, 2018.
- Y. Xu, B. Morel, S. Dahdouh, E. Puybareau, A. Virzi, H. Urien, T. GÉraud, C. Adamsbaum et I. Bloch. The challenge of cerebral magnetic resonance imaging in neonates : A new method using mathematical morphology for the segmentation of structures including diffuse excessive high signal intensities. Medical Image Analysis, 48 :75–94, 2018.



# Bibliographie

- A. Akhondi-As, L. Hoyte, M. E. Lockhart, et S. K. Warfield. A logarithmic opinion pool base staple algorithm for the fusion of segmentations with associated reliability weights. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 33(10): 1997–2009, 2014.
- U. Bagci, G. Kramer-Marek, et D. J. Mollura. Automated computer quantification of breast cancer in small-animal models using PET-guided MR image co-segmentation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research*, 3(1): 1–13, 2013a.
- U. Bagci, J. Udupa, N. Mendhiratta, B. Foster, Z. Xu, J. Yao, X. Chen, et D. J. Mollura. Joint segmentation of anatomical and functional images: Applications in quantification of lesions from PET, PET-CT and MRI-PET-CT images. *Medical Image Analysis*, 17(8): 929–945, 2013b.
- C. Barillot, G. Edan, et O. Commowick. Imaging biomarkers in multiple sclerosis: From image analysis to population imaging. *Medical Image Analysis*, 33: 134–139, 2016.
- F. L. Besson, V. Lebon, et E. Durand. What are we expecting from PET/MRI? *Médecine Nucléaire*, 40(1): 31–40, 2016.
- G. Bonardel, S. Buj, A. Cochet, F. Courbon, A. L. Giraudet, D. Groheux, N. Houédé, E. Itti, J. Miguel, F. Montravers, et P. Y. Salaun. Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F]-Fluorodéoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) en Oncologie. Technical report, SFMN, 2016.
- S. Bracard, L. Taillandier, V. Antoine, S. Kremer, C. Taillandier, et E. Schmitt. Le point sur...-Imagerie cérébrale des gliomes : diagnostic et suivi conventionnels. *Journal de Radiologie*, 87(6-C2): 779–791, 2011.
- X. Bresson, S. Esedoglu, P. Vanderghelynst, J.-P. Thirian, et S. Osher. Fast global minimization of the active contour/snake model. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 28(2): 151–167, 2007.
- I. Buvat. Les limites du SUV. *Médecine Nucléaire*, 31(4): 165–172, 2007.
- F. Calabria, E. Calabria, A. Chiaravalloti, M. Barbarisi, et O. Schillaci. A case of intracranial meningioma detected by 18F-choline PET/CT and examined by PET/MRI fusion imaging. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 33(5): 306–307, 2014.
- E. Carlinet et T. Géraud. A comparative review of component tree computation algorithms. *IEEE Transactions on Image Processing*, 23(9): 3885–3895, 2014.
- A. Chambolle. An algorithm for total variation minimization and applications. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 20(1–2): 89–97, 2004.
- T. F. Chan et L. Vese. Active contours without edges. *IEEE Transactions on Image Processing*, 10(2): 266–277, 2001.
- T. F. Chan, S. Esedoglu, et M. Nikolova. Algorithms for finding global minimizers of image segmentation and denoising models. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 66(5): 1632–1648, 2006.

- P. Cignoni, C. Rocchini, et R. Scopigno. Metro: Measuring error on simplified surfaces. 17(2): 167–174, 1998.
- O. De Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel, et J.-F. Gaillard. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Emc-Radiologie*, 1(1): 2–35, 2004.
- L. R. Dice. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, 26(3): 297–302, 1945.
- J. L. Dietemann, M. Abu Eid, I. Mourao Soares, A. Bogorin, P. Boyer, et S. Draghici. Tumeurs cranio-encéphaliques : Tumeurs extra-axiales. *Neuro-imagerie diagnostique*, pages 305–379, 2007.
- F. H. Fahey. Data acquisition in PET imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 30(2): 39–49, 2002.
- J. R. Fink, M. Muzi, M. Peck, et K. A. Krohn. Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(10): 1554–1561, 2015.
- B. Foster, U. Bagci, A. Mansoor, Z. Xu, et D. J. Mollura. A review on segmentation of positron emission tomography images. *Computers in Biology and Medicine*, 50: 76–96, 2014.
- D. García-Lorenzo, S. Francis, S. Narayanan, D. L. Arnold, et D. L. Collins. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis*, 17(1): 1–18, 2013.
- G. Gerig, M. Jomier, et M. Chakos. Valmet: A new validation tool for assessing and improving 3D object segmentation. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, pages 516–523. Springer, 2001.
- N. Gordillo, E. Montseny, et P. Sobrevilla. State of the art survey on MRI brain tumor segmentation. *Magnetic Resonance Imaging*, 31(8): 1426–1438, 2013.
- E. Grossiord, H. Talbot, N. Passat, M. Meignan, P. Tervé, et L. Najman. Hierarchies and shape-space for PET image segmentation. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 1118–1121, 2015.
- E. Grossiord, H. Talbot, N. Passat, M. Meignan, et L. Najman. Automated 3d lymphoma lesion segmentation from PET/CT characteristics. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 174–178, 2017.
- Y. Guo, Y. Feng, J. Sun, N. Zhang, W. Lin, Y. Sa, et P. Wang. Automatic lung tumor segmentation on PET/CT images using fuzzy Markov random field model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014: 9–14, 2014.
- D. Han, J. Bayouth, Q. Song, A. Taurani, M. Sonka, J. Buatti, et X. Wu. Globally optimal tumor segmentation in PET-CT images: a graph-based co-segmentation method. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 245–256. Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- S. Ho, E. Bullitt, et G. Gerig. Level-set evolution with region competition: automatic 3-D segmentation of brain tumors. *International Conference on Pattern Recognition (ICPR)*, 1:532–535, 2002.
- E. J. Hoffman, S.-C. Huang, D. Plummer, et M. E. Phelps. Quantitation in positron emission computed tomography: 6. effect of nonuniform resolution. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 6(5): 987–999, 1982.
- J. P. Hornak. The basics of MRI, 1996. URL <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>.
- V. Israel-Jost, J. Darbon, E. D. Angelini, et I. Bloch. On the implementation of the multi-phase region segmentation, solving the hidden phase problem. In *IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, pages 4338–4342, 2014.

- M. A. Jacobs, T. S. Ibrahim, et R. Ouwerkerk. MR imaging: brief overview and emerging applications. *Radiographics*, 27(4): 1213–1229, 2007.
- M. Khalifé, B. Fernandez, O. Jaubert, M. Soussan, V. Brulon, I. Buvat, et C. Comtat. Subject-specific bone attenuation correction for brain PET/MR: can ZTE-MRI substitute CT scan accurately? *Physics in Medicine and Biology*, 62(19): 7814–7832, 2017.
- H. Khotanlou. *3D brain tumors and internal brain structures segmentation in MR images*. PhD thesis, Télécom ParisTech, 2008.
- H. Khotanlou, O. Colliot, J. Atif, et I. Bloch. 3D brain tumor segmentation in MRI using fuzzy classification, symmetry analysis and spatially constrained deformable models. *Fuzzy Sets and Systems*, 160(10): 1457–1473, 2009.
- C. la Fougère, B. Suchorska, P. Bartenstein, F.-W. Kreth, et J.-C. Tonn. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro-oncology*, 13(8): 806–819, 2011.
- S. Leibfarth, F. Eckert, S. Welz, C. Siegel, H. Schmidt, N. Schwenzer, D. Zips, et D. Thorwarth. Automatic delineation of tumor volumes by co-segmentation of combined PET/MR data. *Physics in Medicine and Biology*, 60(14): 5399, 2015.
- H. C. Lukaski. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 46(4): 537–556, 1987.
- D. Markel, C. Caldwell, H. Alasti, H. Soliman, H. Ung, Y. Lee, et A. Sun. Automatic segmentation of lung carcinoma using 3D texture features in 18-FDG PET/CT. *International Journal of Molecular Imaging*, 2013(2013): 980769, 2013.
- B. H. Menze, K. Van Leemput, D. Lashkari, M.-A. Weber, N. Ayache, et P. Golland. A generative model for brain tumor segmentation in multi-modal images. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, pages 151–159. Springer, 2010.
- B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, Y. Burren, N. Porz, J. Slotboom, R. Wiest, L. Lanczi, E. Gerstner, M. A. Weber, T. Arbel, B. B. Avants, N. Ayache, P. Buendia, D. L. Collins, N. Cordier, J. J. Corso, A. Criminisi, T. Das, H. Delingette, C. Demiralp, C. R. Durst, M. Dojat, S. Doyle, J. Festa, F. Forbes, E. Geremia, B. Glocker, P. Golland, X. Guo, A. Hamamci, K. M. Iftekharuddin, R. Jena, N. M. John, E. Konukoglu, D. Lashkari, J. A. Mariz, R. Meier, S. Pereira, D. Precup, S. J. Price, T. R. Raviv, S. M. S. Reza, M. Ryan, D. Sarikaya, L. Schwartz, H. C. Shin, J. Shotton, C. A. Silva, N. Sousa, N. K. Subbanna, G. Szekely, T. J. Taylor, O. M. Thomas, N. J. Tustison, G. Unal, F. Vasseur, M. Wintermark, D. H. Ye, L. Zhao, B. Zhao, D. Zikic, M. Prastawa, M. Reyes, et K. V. Leemput. The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS). *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(10): 1993–2024, 2015.
- P. Monasse et F. Guichard. Fast computation of a contrast-invariant image representation. *IEEE Transactions on Image Processing*, 9(5): 860–872, 2000.
- J. C. Moreno, V. B. S. Prasath, H. Proença, et K. Palaniappan. Fast and globally convex multiphase active contours for brain MRI segmentation. *Computer Vision and Image Understanding*, 125: 237–250, 2014.
- B. Mory et R. Ardon. Fuzzy region competition: A convex two-phase segmentation framework. *Scale Space and Variational Methods in Computer Vision*, pages 214–226, 2007.
- B. Mory, R. Ardon, et J.-P. Thiran. Variational segmentation using fuzzy region competition and local non-parametric probability density functions. In *IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pages 1–8, 2007.

- D. Mumford et J. Shah. Optimal approximations by piecewise smooth functions and associated variational problems. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, 42(5): 577–685, 1989.
- R. C. Murphy, A. Kawashima, et P. J. Peller. The utility of 11C-choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *American Journal of Roentgenology*, 196(6): 1390–1398, 2011.
- B. Naegel et L. Wendling. A document binarization method based on connected operators. *Pattern Recognition Letters*, 31(11): 1251–1259, 2010.
- O. Naggara, F. Brami-Zylberberg, S. Rodrigo, M. Raynal, E. Meary, S. Godon-Hardy, C. Oppenheim, et J. F. Meder. Imagerie des métastases intracrâniennes chez l’adulte. *Journal de Radiologie*, 87(6): 792–806, 2006.
- N. Otsu. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 9(1): 62–66, 1979.
- N. Paragios et R. Deriche. Geodesic active regions and level set methods for supervised texture segmentation. *International Journal of Computer Vision*, 46(3): 223–247, 2002.
- P. M. Parizel, L. van den Hauwe, F. De Belder, J. Van Goethem, C. Venstermans, R. Salgado, M. Voor-molen, et W. Van Hecke. Magnetic resonance imaging of the brain. In *Clinical MR imaging*, pages 107–195. Springer, 2010.
- R. A. Pooley. Fundamental Physics of MR Imaging 1. *Radiographics*, 25(4): 1087–1099, 2005.
- M. Prastawa, E. Bullitt, S. Ho, et G. Gerig. A brain tumor segmentation framework based on outlier detection. *Medical Image Analysis*, 8(3): 275–283, 2004.
- L. Rundo, A. Stefano, C. Militello, G. Russo, M. G. Sabini, C. D’Arrigo, F. Marletta, M. Ippolito, G. Mauri, S. Vitabile, et M. C. A fully automatic approach for multimodal PET and MR image segmentation in gamma knife treatment planning. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 144: 77–96, 2017.
- P. Salembier et M. H. Wilkinson. Connected operators. *IEEE Signal Processing Magazine*, 26(6): 136–157, 2009.
- P. Salembier, A. Oliveras, et L. Garrido. Antiextensive connected operators for image and sequence processing. *IEEE Transactions on Image Processing*, 7(4): 555–570, 1998.
- A. W. Sauter, H. F. Wehrl, A. Kolb, M. S. Judenhofer, et B. J. Pichler. Combined PET/MRI: one step further in multimodality imaging. *Trends in Molecular Medicine*, 16(11): 508–515, 2010.
- B. W. Silverman. *Density estimation for statistics and data analysis*, volume 26. CRC press, 1986.
- Q. Song, B. Junjie, D. Han, S. Bhatia, W. Sun, W. Rockey, J. E. Bayouth, J. M. Buatt, et X. Wu. Optimal co-segmentation of tumor in PET-CT images with context information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(9): 1685–1697, 2013.
- R. Tarjan. Efficiency of a good but no linear set union algorithm. *Journal of the ACM*, 22(2): 215–225, 1975.
- D. A. Torigian, H. Zaidi, T. C. Kwee, B. Saboury, J. K. Udupa, Z.-H. Cho, et A. Alavi. PET/MR imaging: technical aspects and potential clinical applications. *Radiology*, 267(1): 26–44, 2013.
- T. G. Turkington. Introduction to PET instrumentation. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 29(1): 4–11, 2001.
- H. Urien, I. Buvat, R. Rougon, et I. Bloch. A 3D hierarchical multimodal detection and segmentation method for multiple sclerosis lesions in MRI. In *MICCAI Multiple Sclerosis SEGmentation (MSSEG) Challenge*, pages 69–74, 2016a.

- H. Urien, I. Buvat, R. Rougon, S. Boughdad, et I. Bloch. PET-driven multi-phase segmentation on meningiomas in MRI. In *International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 407–410, 2016b.
- H. Urien, I. Buvat, N. Rougon, M. Soussan, et I. Bloch. Brain lesion detection in 3D PET images using max-trees and a new spatial context criterion. In *International Symposium on Mathematical Morphology (ISMM)*, pages 455–466. Springer, 2017.
- L. Vincent. Morphological grayscale reconstruction in image analysis: Applications and efficient algorithms. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2(2): 176–201, 1993.
- L. Vincent. Morphological area openings and closings for grey-scale images. In *Shape in Picture*, pages 197–208. Springer, 1994.
- G. Wagenknecht, H.-J. Kaiser, F. M. Mottaghy, et H. Herzog. MRI for attenuation correction in PET: methods and challenges. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 26(1): 99–113, 2013.
- M. A. Westenberg, J. B. Roerdink, et M. H. Wilkinson. Volumetric attribute filtering and interactive visualization using the max-tree representation. *IEEE Transactions on Image Processing*, 16(12): 2943–2952, 2007.
- J. Wojak. *Analyse d'images multi-modales TEP-TDM du thorax. Application à l'oncologie : segmentation de tumeurs, d'organes à risque et suivi longitudinal pour la radiothérapie*. PhD thesis, Télécom ParisTech, 2010.
- J. Wojak, E. D. Angelini, et I. Bloch. Joint variational segmentation of CT-PET data for tumoral lesions. In *International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 217–220, 2010.
- Y. Xu, T. Géraud, et L. Najman. Context-based energy estimator: Application to object segmentation on the tree of shapes. *International Conference on Image Processing (ICIP)*, pages 1577–1580, 2012.
- Y. Xu, T. Géraud, et L. Najman. Salient level lines selection using the Mumford-Shah functional. In *International Conference on Image Processing (ICIP)*, pages 1227–1231. IEEE, 2013a.
- Y. Xu, T. Géraud, et L. Najman. Two applications of shape-based morphology : Blood vessels segmentation and a generalization of constrained connectivity. In *International Symposium on Mathematical Morphology (ISMM)*, pages 390–401. Springer, 2013b.
- Y. Xu, T. Géraud, et L. Najman. Connected filtering on tree-based shape-spaces. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 38(6): 1126–1140, 2016.
- Z. Xu, U. Bagci, J. Udupa, et D. J. Mollura. Fuzzy connectedness image co-segmentation for hybrid PET/MRI and PET/CT scans. In *Computational Methods for Molecular Imaging*, pages 15–24. Springer, 2015.
- S. S. Yip et H. Aerts. Applications and limitations of radiomics. *Physics in Medicine and Biology*, 61(13): R150–166, 2016.
- S. C. Zhu et A. Yuille. Region competition: Unifying snakes, region growing, and Bayes/MDL for multiband image segmentation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 18(9): 884–900, 1996.
- J. J. Zwanenburg, J. Hendrikse, F. Visser, T. Takahara, et P. R. Luijten. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI at 7.0 Tesla: comparison with 1.5 and 3.0 Tesla. *European Radiology*, 20(4): 915–922, 2010.



# Annexe A

## Données TEP-IRM disponibles

### A.1 Caractéristiques techniques des données

Référence	Pathologie	Nombre de patients/lésions étudiées	Machine(s) IRM	Scanner(s) TEP	Taille des voxels des images IRM (mm)	Taille des voxels des images TEP (mm)	Radiotracteur TEP
M	Méningiome	4/5	Siemens Aera 1,5T (2 patients) Siemens Aera 3T (2 patients)	GE Discovery 690	1,0×1,0×1,0 (3 patients) 0,5×0,5×1,2 (1 patient)	1,2×1,2×3,3	<sup>18</sup> F-Choline
G	Gliome	9/9	GE Signa HD 3T	Philips Gemini TF	0,5×0,5×5,5 (8 patients) 1,0×1,0×6,0 (1 patient)	2,0×2,0×2,0	<sup>18</sup> F-Dopa
LC	Lésion cérébrale	5/7	GE SIGNA 3T		0,9×0,9×0,6	3,1×3,1×2,8	<sup>18</sup> F-FDG

Tableau A.1 : Caractéristiques des données TEP-IRM disponibles

### A.2 Applications cliniques

#### A.2.1 Méningiomes

La base de données des méningiomes comprend des images <sup>18</sup>F-choline TEP et T1-Gd IRM de 4 patients suivis pour des méningiomes atypiques, et ayant été traités par protonthérapie. L'IRM est la technique d'imagerie privilégiée pour l'étude de méningiomes (Dietemann et al., 2007). La TEP à la <sup>18</sup>F-choline, testée dans cette cohorte car ayant permis des découvertes fortuites de méningiomes dans le cadre de suivi pour cancer de la prostate (Calabria et al., 2014), n'est pas utilisée dans le protocole standard d'imagerie des méningiomes. L'une des difficultés de ces données provient du fait que les patients ont déjà été traités, ce qui peut entraîner des réarrangements de tissus sur les images IRM. L'enjeu de l'étude est d'étudier la concordance et la discordance entre les volumes tumoraux TEP et IRM. Sur les 4 patients, un seul est en rémission (patient 3, figures 1.6a et 1.6d), les 3 autres sont des cas de récurrence. Pour le patient 3, l'enjeu est de délimiter le lit tumoral, qui correspond à la région opérée, pour vérifier qu'il ne reste pas d'atteinte microscopique qui pourrait entraîner une récurrence ultérieure.

### A.2.2 Gliomes

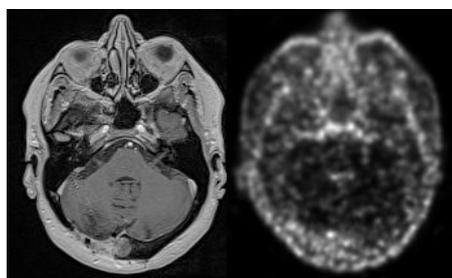
La base de données des gliomes comprend des images  $^{18}\text{F}$ -Dopa TEP et T1-Gd IRM. L'IRM est la technique d'imagerie standard (Bracard et al., 2011) pour l'étude de gliomes. Si le  $^{18}\text{F}$ -FDG est le radiotracteur le plus utilisé en imagerie TEP des gliomes, la  $^{18}\text{F}$ -Dopa offre des perspectives intéressantes, notamment pour évaluer le grade tumoral (la Fougère et al., 2011). Le premier jeu de données est composé d'images TEP et IRM de 9 patients suivis pour différents types de gliomes qui correspondent à des cas de récurrence ou de premier diagnostic. L'intérêt clinique est de rechercher à évaluer le grade de la tumeur par analyse de textures sur les volumes tumoraux TEP et IRM. Le second jeu de données est composé d'images TEP et IRM de deux patients, avant et au bout d'une semaine de traitement de gliomes agressifs (glioblastome multiforme). L'enjeu est d'évaluer retrospectivement l'évolution de la maladie et d'adapter le traitement.

### A.2.3 Lésions cérébrales

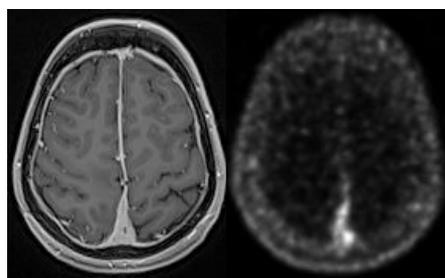
La dernière base de données comporte des images  $^{18}\text{F}$ -FDG TEP et T1-Gd IRM de tumeurs cérébrales de 5 patients suivis dans le cadre de recherche de métastases cérébrales à la suite d'un cancer du poumon. L'IRM est la technique d'imagerie standard pour la détection de métastases cérébrales (Nag-gara et al., 2006). Les images T1-Gd sont particulièrement recommandées pour visualiser les lésions. En revanche, la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est pas recommandée, à cause de la fixation intense du radiotracteur dans le cerveau qui empêche de distinguer les lésions de faible volume. L'intérêt de l'utilisation du système hybride TEP-IRM pour cette cohorte est d'une part d'effectuer une détection dans le corps entier, efficace grâce à la disponibilité des images IRM, et d'autre part de mettre en place des stratégies de protocole TEP-IRM, notamment de repérer les cas où il est préférable de recourir à un examen TEP-IRM plutôt qu'à un TEP-TDM, le premier étant plus long.

### A.3 Exemples d'images

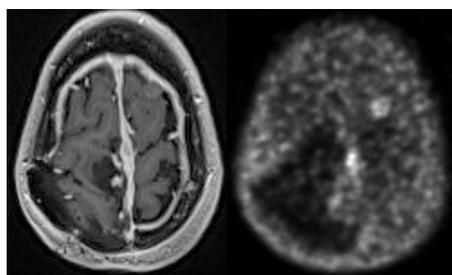
#### A.3.1 Base de données de quatre patients atteints de méningiomes atypiques (cinq tumeurs)



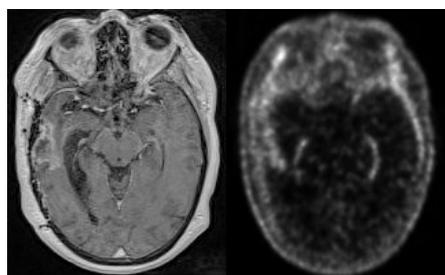
(a)  $M1$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}F$ -Choline (D).



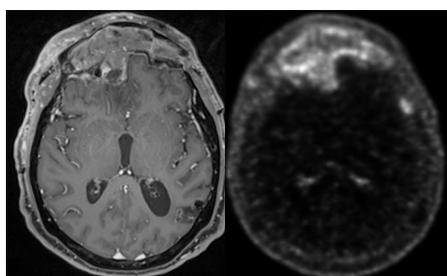
(b)  $M2_{L1}$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}F$ -Choline (D).



(c)  $M2_{L2}$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}F$ -Choline (D).



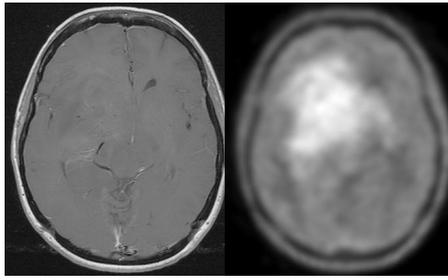
(d)  $M3$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}F$ -Choline (D).



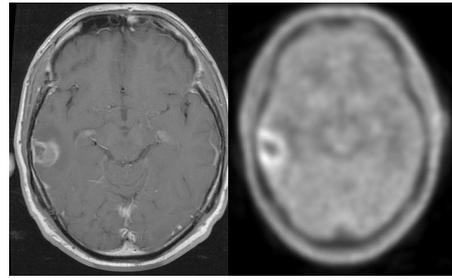
(e)  $M4$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}F$ -Choline (D).

**Figure A.1** : Examens IRM T1-Gado (figure à gauche, G) et TEP  $^{18}F$ -Choline (figure à droite, D) des quatre patients atteints de méningiomes atypiques.

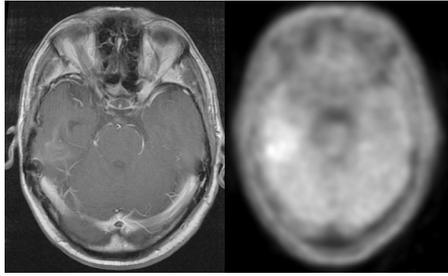
#### A.3.2 Base de données de dix patients atteints de gliomes (dix tumeurs)



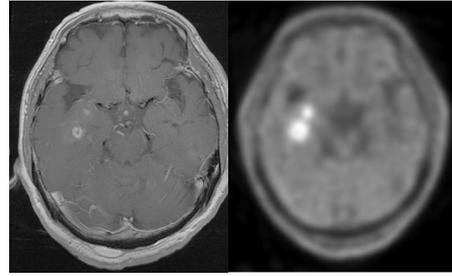
(a)  $G1$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



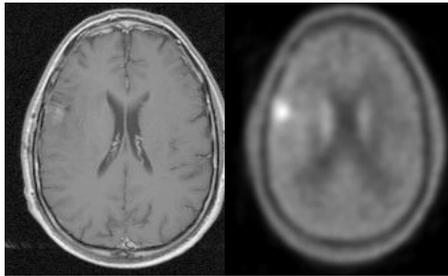
(b)  $G2$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



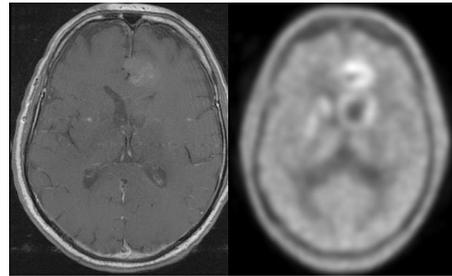
(c)  $G3$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



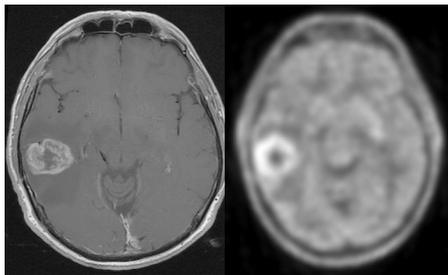
(d)  $G4$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



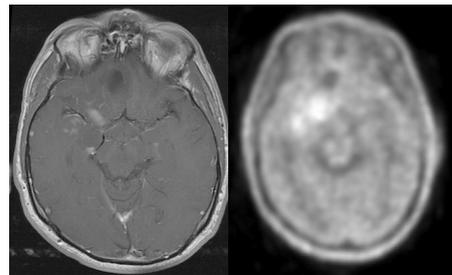
(e)  $G5$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



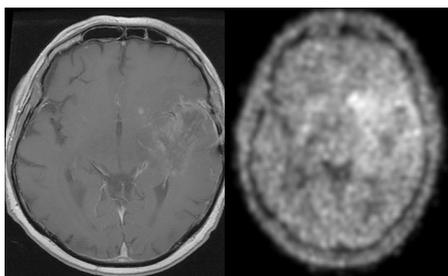
(f)  $G6$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



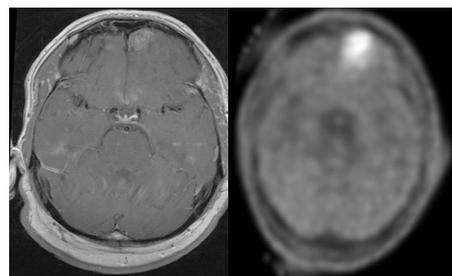
(g)  $G7$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



(h)  $G8$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



(i)  $G9$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).



(j)  $G10$  : IRM T1-Gado (G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (D).

**Figure A.2** : Examens IRM T1-Gado (figure à gauche, G) et TEP  $^{18}\text{F}$ -Dopa (figure à droite, D) des dix patients atteints de gliomes.

# Annexe B

## Evaluation quantitative des résultats

### B.1 Evaluation des résultats de détection

#### B.1.1 Taux de vrais positifs

Le taux de vrais positifs (TVP) est défini comme le rapport entre le nombre de vraies lésions parmi celles détectées et le nombre réel de tumeurs :

$$\text{TVP} = \frac{\text{Nombre de vrais positifs de la détection}}{\text{Nombre réel de lésions}} \quad (\text{B.1})$$

Le TVP prend ses valeurs dans  $[0, 1]$ , 0 signifiant qu'aucune lésion du patient n'a été détectée, et 1 que toutes les lésions du patient ont été détectées.

#### B.1.2 Valeur prédictive positive

La valeur prédictive positive (VPP) est définie comme le rapport entre le nombre de vraies lésions parmi celles détectées et le nombre total de lésions détectées :

$$\text{VPP} = \frac{\text{Nombre de vrais positifs de la détection}}{\text{Nombre de lésions détectées}} \quad (\text{B.2})$$

La VPP prend ses valeurs dans  $[0, 1]$ , 0 signifiant qu'aucune lésion du patient n'a été détectée, et 1 que toutes les lésions potentielles détectées sont des vraies lésions.

### B.2 Evaluation des résultats de segmentation

#### B.2.1 Coefficient de similarité de Dice

Le coefficient de similarité de Dice ([Dice, 1945](#)) mesure le recouvrement entre deux volumes. Le coefficient de Dice entre le volume segmenté  $S$  et le volume de la segmentation manuelle de référence  $VT$  s'écrit :

$$\text{Dice}(S, VT) = \frac{2|S \cap VT|}{|S| + |VT|} \quad (\text{B.3})$$

Le coefficient de Dice prend ses valeurs entre 0 et 1, 0 signifiant que la lésion segmentée n'a pas d'intersection avec la segmentation de référence, et 1 que le recouvrement est total entre le volume de la segmentation et celui de la segmentation de référence  $VT$ . Cette mesure est bien adaptée pour les volumes larges et de forme arrondie.

#### B.2.2 Distance de Hausdorff

La distance de Hausdorff (DH) ([Cignoni et al., 1998](#)) mesure la plus grande distance entre deux surfaces. La distance de Hausdorff calculée entre le contour du volume segmenté  $\delta S$  et celui de la segmentation de référence  $\delta VT$  s'écrit :

$$\text{DH}(S, VT) = \max \left\{ \sup_{x \in \delta S} \inf_{y \in \delta VT} d(x, y), \sup_{x \in \delta VT} \inf_{y \in \delta S} d(x, y) \right\} \quad (\text{B.4})$$

Dans nos calculs, cette distance est exprimée en mm, et prend des valeurs positives, 0 signifiant que le recouvrement est maximal entre la segmentation et la segmentation de référence. Il s'agit d'une mesure très pénalisante puisqu'elle peut n'être représentative que d'un seul voxel du volume segmenté, à moins de retirer un faible pourcentage parmi les plus grandes valeurs calculées. Cette distance est adaptée aux grands ou faibles volumes, de forme arrondie ou allongée.

### B.2.3 Distance moyenne

La distance moyenne (DM) (Gerig et al., 2001) mesure la distance moyenne qui sépare deux surfaces. Nous choisissons la formulation de (Khotanlou, 2008) :

$$DM(S, VT) = \frac{1}{2} \left\{ \frac{1}{|\delta VT|} \sum_{x \in \delta VT} \inf_{y \in \delta S} d(x, y) + \frac{1}{|\delta S|} \sum_{x \in \delta S} \inf_{y \in \delta VT} d(x, y) \right\} \quad (\text{B.5})$$

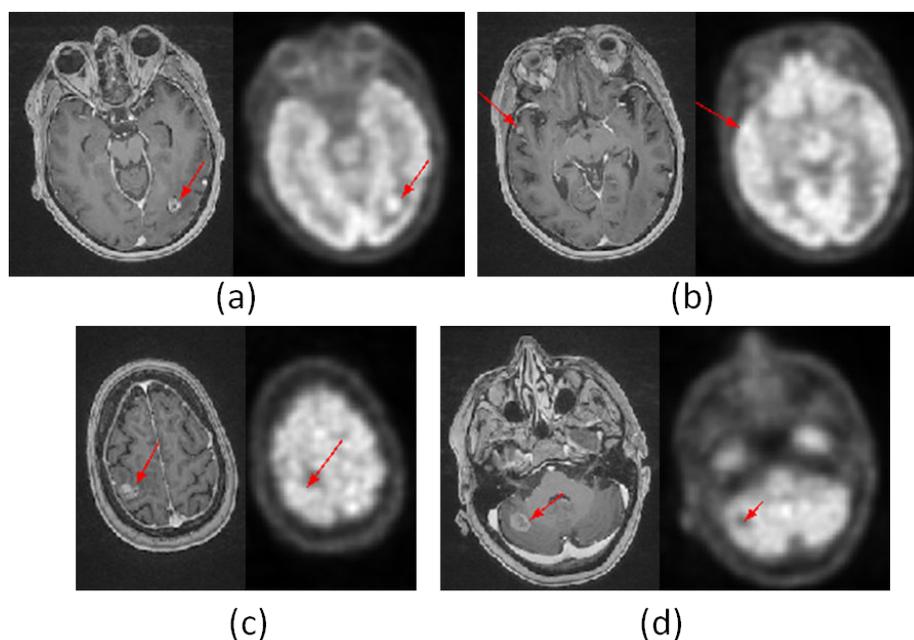
Dans nos calculs, cette distance est exprimée en mm, et prend des valeurs positives, 0 signifiant que le recouvrement est maximal entre la segmentation et la segmentation de référence. Il s'agit d'une mesure moins pénalisante que la distance de Hausdorff puisqu'elle est représentative de l'ensemble du volume segmenté. Cette distance est adaptée aux grands ou faibles volumes, de forme arrondie ou allongée.

## Annexe C

# Comparaison de détections visuelles de lésions cérébrales sur des images TEP $^{18}F$ -FDG

	Expert 1	Expert 2	Expert 3
L1	✓	✓	✓
L2	✗	✗	✗
L3	✓	✓	✗
L4	✓	✓	NSP

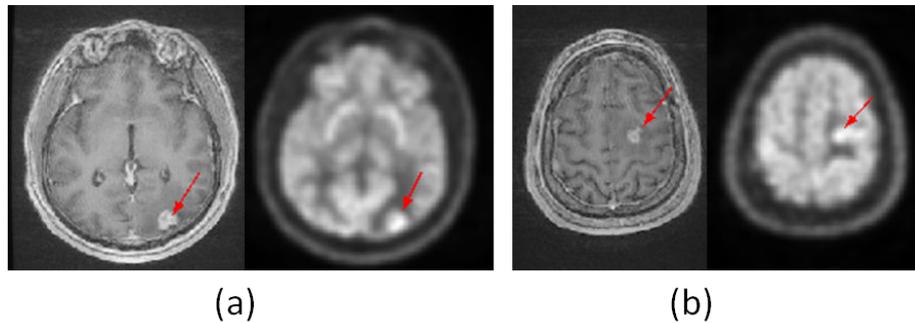
**Tableau C.1** : Lésions détectées visuellement (✓) ou non (✗) par les 3 experts pour le patient LC1. NSP : ne se prononce pas.



**Figure C.1** : Visualisation de lésions (indiquées par une flèche) de LC1 sur une coupe de l'IRM T1-Gd et la même coupe de la TEP  $^{18}F$ -FDG. (a) L1. (b) L2. (c) L3. (d) L4.

	Expert 1	Expert 2	Expert 3
L1	✓	✓	✓
L2	✓	✓	✓

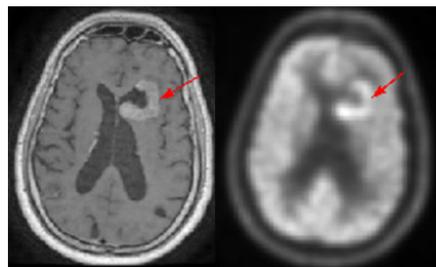
**Tableau C.2** : Lésions détectées visuellement (✓) ou non (✗) par les 3 experts pour le patient LC2.



**Figure C.2** : Visualisation de lésions (indiquées par une flèche) de LC2 sur une coupe de l'IRM T1-Gd et la même coupe de la TEP  $^{18}F$ -FDG. (a) L1. (b) L2. NSP : ne se prononce pas.

	Expert 1	Expert 2	Expert 3
L1	✓	✓	✓

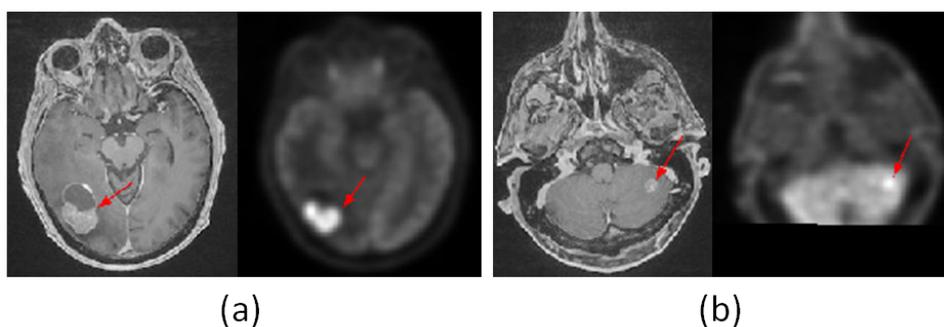
**Tableau C.3** : Lésions détectées visuellement (✓) ou non (✗) par les 3 experts pour le patient LC5.



**Figure C.3** : Visualisation de lésions (indiquées par une flèche) de LC5 sur une coupe de l'IRM T1-Gd et la même coupe de la TEP  $^{18}F$ -FDG. (a) L1.

	Expert 1	Expert 2	Expert 3
L1	✓	✓	✓
L2	✓	✓	✓

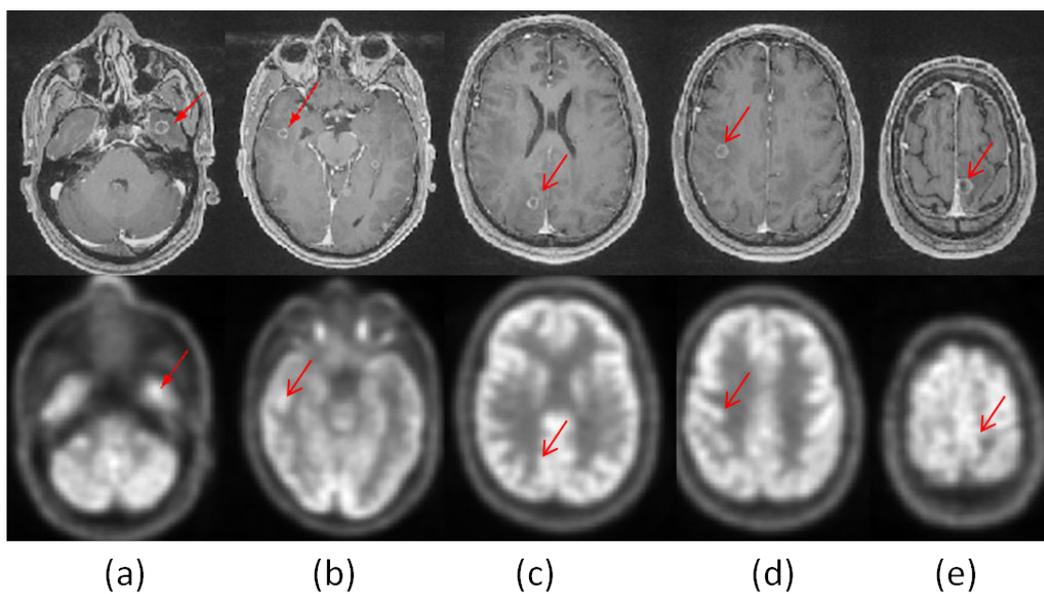
**Tableau C.4** : Lésions détectées visuellement ou non par les 3 experts pour le patient LC4.



**Figure C.4** : Visualisation de lésions (indiquées par une flèche) de LC4 sur une coupe de l'IRM T1-Gd et la même coupe de la TEP  $^{18}F$ -FDG. (a) L1. (b) L2. NSP : ne se prononce pas.

Lésion	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Lésion	Expert 1	Expert 2	Expert 3
L1	✓	✓	✓	L27	✗	NSP	NSP
L2	✗	NSP	NSP	L25	✗	NSP	NSP
L3	✓	NSP	NSP	L26	✗	NSP	NSP
L4	✗	NSP	NPP	L24	✗	NSP	NSP
L5	✗	NSP	NSP	L28	✗	NSP	NSP
L6	✓	NSP	NSP	L29	✗	✗	NSP
L7	✗	NSP	NSP	L30	✗	NSP	NSP
L8	✗	NSP	NSP	L31	✓	✗	✓
L9	✓	✗	NSP	L32	✗	NSP	NSP
L10	✓	NSP	NSP	L33	✓	NSP	NSP
L11	✓	NSP	NSP	L34	✓	NSP	NSP
L12	✓	NSP	NSP	L35	✓	NSP	NSP
L13	✗	NSP	NSP	L36	✗	NSP	NSP
L14	✗	NSP	NSP	L37	✗	NSP	NSP
L15	✓	NSP	NSP	L38	✓	NSP	NSP
L16	✓	NSP	NSP	L39	✓	NSP	NSP
L17	✗	NSP	NSP	L40	✗	NSP	NSP
L18	✗	NSP	NSP	L41	✓	NSP	NSP
L19	✗	NSP	NSP	L42	✗	NSP	NSP
L20	✗	NSP	NSP	L43	✗	✗	NSP
L21	✗	NSP	NSP	L44	✗	NSP	NSP
L22	✗	NSP	NSP	L45	✗	NSP	NSP
L23	✓	NSP	NSP	L46	✓	NSP	NSP

**Tableau C.5 :** Lésions détectées visuellement (✓) ou non (✗) par les 3 experts pour le patient LC3. NSP : ne se prononce pas.



**Figure C.5 :** Visualisation de lésions (indiquées par une flèche) de LC3 sur une coupe de l'IRM T1-Gd et la même coupe de la TEP  $^{18}F$ -FDG. (a) L1. (b) L9. (c) L29. (d) L31. (e) L43.

# Détection et segmentation de lésions dans des images cérébrales TEP-IRM

Hélène URIEN

**RESUME :** L'essor récent de l'imagerie hybride combinant la Tomographie par Emission de Positons (TEP) à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une opportunité permettant d'exploiter des images d'un même territoire anatomo-pathologique obtenues simultanément et apportant des informations complémentaires. Cela représente aussi un véritable défi en raison de la différence de nature et de résolution spatiale des données acquises. Cette nouvelle technologie offre notamment des perspectives attrayantes en oncologie, et plus particulièrement en neuro-oncologie grâce au contraste qu'offre l'image IRM entre les tissus mous.

Dans ce contexte et dans le cadre du projet PIM (Physique et Ingénierie pour la Médecine) de l'Université Paris-Saclay, l'objectif de cette thèse a été de développer un processus de segmentation multimodale adapté aux images TEP et IRM, comprenant une méthode de détection des volumes tumoraux en TEP et IRM, et une technique de segmentation précise du volume tumoral IRM. Ce processus doit être suffisamment générique pour s'appliquer à diverses pathologies cérébrales, différentes par leur nature même et par l'application clinique considérée.

La première partie de la thèse aborde la détection de tumeurs par une approche hiérarchique. Plus précisément, la méthode de détection, réalisée sur les images IRM ou TEP, repose sur la création d'un nouveau critère de contexte spatial permettant de sélectionner les lésions potentielles par filtrage d'une représentation de l'image par max-tree.

La deuxième partie de la thèse concerne la segmentation du volume tumoral sur les images IRM par une méthode variationnelle par ensembles de niveaux. La méthode de segmentation développée repose sur la minimisation d'une énergie globalement convexe associée à une partition d'une image RM en régions homogènes guidée par des informations de la TEP.

Enfin, une dernière partie étend les méthodes proposées précédemment à l'imagerie multimodale IRM, notamment dans le cadre de suivi longitudinal.

Les méthodes développées ont été testées sur plusieurs bases de données, chacune correspondant à une pathologie cérébrale et un radiotracteur TEP distincts. Les données TEP-IRM disponibles comprennent, d'une part, des examens de méningiomes et de gliomes acquis sur des machines séparées, et d'autre part, des examens réalisés sur le scanner hybride du Service Hospitalier Frédéric Joliot d'Orsay dans le cadre de recherches de tumeurs cérébrales. La méthode de détection développée a aussi été adaptée à l'imagerie multimodale IRM pour la recherche de lésions de sclérose en plaques ou le suivi longitudinal. Les résultats obtenus montrent que la méthode développée, reposant sur un socle générique, mais étant aussi modulable à travers le choix de paramètres, peut s'adapter à diverses applications cliniques. Par exemple, la qualité de la segmentation des images issues de la machine combinée a été mesurée par le coefficient de Dice, la distance de Hausdorff (DH) et la distance moyenne (DM), en prenant comme référence une segmentation manuelle de la tumeur validée par un expert médical. Les résultats expérimentaux sur ces données montrent que la méthode détecte les lésions visibles à la fois sur les images TEP et IRM, et que la segmentation contourne correctement la lésion (Dice, DH et DM valant respectivement  $0,85 \pm 0,09$ ,  $7,28 \pm 5,42$  mm et  $0,72 \pm 0,36$ mm).

**MOTS-CLEFS :** Tomographie par émission de positons, imagerie par résonance magnétique, tumeurs cérébrales, détection, segmentation, max-tree, méthode variationnelle.



# Detection and segmentation of lesions in brain PET-MRI images

Hélène URIEN

**ABSTRACT :** The recent development of hybrid imaging combining Positron Emission Tomography (PET) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an opportunity to exploit images of a same structure obtained simultaneously and providing complementary information. This also represents a real challenge due to the difference of nature and voxel size of the images. This new technology offers attractive prospects in oncology, and more precisely in neuro-oncology thanks to the contrast between the soft tissues provided by the MRI images.

In this context, and as part of the PIM (Physics in Medicine) project of Paris-Saclay University, the goal of this thesis was to develop a multimodal segmentation pipeline adapted to PET and MRI images, including a tumor detection method in PET and MRI, and a segmentation method of the tumor in MRI. This process must be generic to be applied to multiple brain pathologies, of different nature, and for different clinical application.

The first part of the thesis focuses on tumor detection using a hierarchical approach. More precisely, the detection method uses a new spatial context criterion applied on a max-tree representation of the MRI and PET images to select potential lesions.

The second part presents a MRI tumor segmentation method using a variational approach. This method minimizes a globally convex energy function guided by PET information.

Finally, the third part proposes an extension of the detection and segmentation methods developed previously to MRI multimodal segmentation, and also to longitudinal follow-up.

The detection and segmentation methods were tested on images from several data bases, each of them standing for a specific brain pathology and PET radiotracer. The dataset used for PET-MRI detection and segmentation is composed of PET and MRI images of gliomas and meningiomas acquired from different systems, and images of brain lesions acquired on the hybrid PET-MRI system of Frédéric Joliot Hospital at Orsay. The detection method was also adapted to multimodal MRI imaging to detect multiple sclerosis lesions and follow-up studies. The results show that the proposed method, characterized by a generic approach using flexible parameters, can be adapted to multiple clinical applications. For example, the quality of the segmentation of images from the hybrid PET-MR system was assessed using the Dice coefficient, the Hausdorff distance (HD) and the average distance (AD) to a manual segmentation of the tumor validated by a medical expert. Experimental results on these datasets show that lesions visible on both PET and MR images are detected, and that the segmentation delineates precisely the tumor contours (Dice, HD and MD values of  $0.85 \pm 0.09$ ,  $7.28 \pm 5.42$  mm and  $0.72 \pm 0.36$ mm respectively).

**KEY-WORDS :** Positron-emission tomography, magnetic resonance imaging , brain tumors, detection, segmentation, max-tree, variational method.



