

diagnostic Cardiovasculaire par Scintigraphie Profonde
Application à la prédiction du risque d'infarctus

Acronyme projet CASSIoPE

Thématique / Domaine / Contexte

Basic AI and Data Science : apprentissage statistique en grandes dimensions

Specialized ML and AI : signal, image, vision

Application domain : Health and well-being

Mots-clés apprentissage profond, imagerie multi-modale, médecine de précision, scintigraphie myocardique de perfusion, optimisation des doses, radioprotection des patients

Contexte de l'étude La scintigraphie myocardique joue un rôle central dans la gestion des maladie coronariennes depuis des décennies [7].

Le scanner de perfusion myocardique (ou scintigraphie de perfusion myocardique) est un examen d'imagerie de médecine nucléaire non-invasif qui utilise une petite quantité d'un traceur radioactif (généralement du technetium-99m ^{99m}Tc) pour détecter toute différence de flux sanguin dans le muscle cardiaque au repos et pendant l'effort. Il est largement utilisé pour évaluer l'étendue des dommages au coeur, détecter des sténoses sur le myocarde chez des patients ayant une douleur thoracique afin de rechercher une ischémie myocardique ou de petits symptômes atypiques, etc. [5]. La HAS¹ reconnaît les indications suivantes à la scintigraphie myocardique de perfusion

- douleur thoracique dont le risque pour origine coronarienne est intermédiaire (faible risque \Rightarrow coroscanner, risque élevé \Rightarrow coronarographie plus ou moins interventionnelle)
- viabilité d'un territoire myocardique infarci.
- contrôle de l'absence de sténose après pose de stents (également appelé sténose intra-stents)
- dépistage d'ischémie myocardique chez les patients asymptomatiques mais présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète, tabac, dyslipidémie, etc.)

80 000 personnes par an sont concernées par cet examen en France. Dans 10% des cas, le patient meurt dans l'heure qui suit l'infarctus et, dans 15%, le décès survient dans l'année. Les femmes jeunes sont de plus en plus touchées : en 2010, 25% des moins de 60 ans avaient déjà fait un infarctus alors qu'elles n'étaient que 10% en 1995. Ce qui rend l'infarctus du myocarde plus meurtrier que le cancer du sein. En cause : le tabagisme essentiellement, en explosion chez les femmes.

Description de la problématique de recherche L'examen de scintigraphie myocardique est un examen fonctionnel qui n'observe pas les artères coronaires en elles-mêmes, mais plutôt l'apport sanguin au muscle cardiaque, entre l'effort et le repos, qui correspond à la réserve coronaire à partir de laquelle des hypothèses peuvent être formulées sur l'état des artères coronaires[5].

Un traceur radioactif (la plus part du temps du technetium-99m ^{99m}Tc [10]) émet un rayonnement γ détecté par une caméra. Une fois injecté, le traceur est absorbé par le muscle cardiaque. Les zones du coeur bien irriguées émettront plus de rayons γ que celles moins bien irriguées. Ce rayonnement est ensuite converti en une image par un traitement informatique (Computer Tomography).

L'acquisition se fait typiquement sur une durée de 20 à 40 minutes. Elle est synchronisée au rythme cardiaque permettant ainsi de reconstituer un cycle cardiaque sur une séquence 3D animée [12, 6].

Cependant, ces images scintigraphiques souffrent d'une mauvaise résolution spatiale (environ 1 cm³) [6].

1. HAS=Haute Autorité de Santé

De plus, les images de scintigraphie ont un mauvais rapport signal à bruit. Le mécanisme principal d'atténuation dans les tissus en médecine nucléaire conventionnelle est la diffusion de Compton, qui entraîne des changements de directions des photons émis avec perte d'énergie. Le changement de direction d'un photon peut entraîner un comptage manqué, où la détection d'un photon (d'énergie plus faible) au mauvais endroit, conduisant à une augmentation du bruit de fond [6]. En raison de ce phénomène, les photons de plus faible énergie ne peuvent être considérés comme fiables et ne sont pas pris en compte. Ainsi, chez les **patients obèses**, l'étude est particulièrement difficile en raison de l'atténuation des rayons γ par les tissus mous et de la plus grande distance au cœur [8].

La méthode la plus efficace utilisée actuellement pour traiter ces deux problèmes est d'*augmenter* les images de scintigraphie par une image 3D anatomique obtenue par tomographie à rayon X (CT). Ceci permet de corriger l'atténuation des rayons γ s. En effet le scan CT permet de déterminer une "carte d'atténuation" très précise des tissus du patient et ainsi de rehausser artificiellement le signal scintigraphique en fonction de l'atténuation théorique attendue [12, 6, 8].

Si la correction d'atténuation par image CT est efficace pour corriger l'image de scintigraphie, les rayons X utilisés sont également des rayonnements ionisants de l'ordre de quelques mSv [4], là où la dose typique générée par l'examen de scintigraphie avec le marqueur ^{99m}Tc est elle-même de l'ordre de quelques mSv [1]. La dose de radiation est d'autant plus importante que la scintigraphie myocardique se déroule en deux temps : après un stress (physique ou pharmacologique) et après une période de repos. Il est donc réalisé deux injections de radiopharmaceutiques et deux CT.

Ces valeurs sont à comparer d'une part aux limites réglementaires admissibles pour le public : 1 mSv par an (somme des doses efficaces) et d'autre part aux limites réglementaires pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants : 20 mSv par an (somme des doses efficaces)[1].

Ainsi, l'exposition aux radiations lors d'un examen complet de scintigraphie myocardique n'est pas inférieure aux doses les plus faibles de 5 à 20 mSv que l'on estime avoir été reçues par certains des survivants japonais des bombes atomiques. Ces survivants, ont démontré un risque additionnel relativement faible de mortalité par cancer, mais accru, lié aux radiations[9].

Le risque de développer un cancer en raison de l'exposition aux radiations dépend de la partie du corps exposé, de l'âge de l'individu à l'exposition, et du sexe de la personne. On estime qu'un examen avec une dose effective de 10 mSv peut être associé à une augmentation de la possibilité de cancer mortel d'environ 1 chance en 2000. Cette augmentation peut être comparée à l'incidence naturelle de cancer mortel dans la population des États-Unis, qui est d'environ 1 chance sur 5 (400 chances sur 2000). En d'autres termes, pour une personne, le risque de cancer induit par les radiations est beaucoup plus faible que le risque naturel de cancer, néanmoins, cette légère augmentation du risque de cancer associé aux radiations pour une personne peut devenir un problème de santé publique si un grand nombre de personnes subissent un nombre accru de procédures[9].

Objectifs Ainsi, un des objectifs généraux est d'optimiser les doses de traceur et de radiation reçues afin d'obtenir des images de qualité suffisante pour appuyer le diagnostic tout en exposant le patient aux doses les plus basses de radiation possibles dans un souci de radioprotection des patients.

Si l'association SPECT / CT a permis d'améliorer significativement la qualité des images de scintigraphie myocardique [8], plusieurs compromis et limitations persistent.

Limitation 1 : les préconisations de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EAMN) stipulent un dosage de traceur technetium-99m (^{99m}Tc) en fonction du poids. Or, l'atténuation des images de scintigraphie est avant tout influencée par l'épaisseur des tissus (fibres musculaires, tissus graisseux, os, ...) à traverser. En particulier, chez les patients obèses, il est difficile d'obtenir des images de qualité en utilisant les doses standard recommandées [8]. Ainsi, une posologie plus fine, basée sur l'indice de masse corporelle (IMC) et d'autres facteurs morphologiques (à déterminer) semblerait plus adaptée pour permettre de calibrer l'injection de traceur de manière optimale pour limiter l'exposition des patients aux radiations tout en garantissant une qualité d'image suffisante (voire s'affranchir de l'image CT). Le risque étant de devoir faire un second examen pour lever le doute.

Limitation 2 : Les méthodes de correction d'atténuation basées sur l'imagerie CT s'appuient sur une image CT produite à un instant donné en terme de cycle de respiration et cycle cardiaque, alors que la scin-

tigraphie présente la reconstitution d'une séquence. La correction d'atténuation de cette séquence de scintigraphie par une image CT fixe génère des artefacts sur les bords, parfois difficiles à distinguer de problèmes réels [2]. Ces artefacts résultent de plusieurs phénomènes :

- Artefacts liés à un mauvais alignement SPECT / CT (problème de co-registation) : avec les systèmes SPECT / CT actuels, les données CT obtenues pour la correction d'atténuation et les données d'image SPECT sont acquises séquentiellement, et un mouvement du patient peut se produire entre deux types d'acquisitions. Bien que les nouveau systèmes SPECT / CT incluent un logiciel pour aligner les images SPECT et CT, un mauvais alignement peut se produire et peut conduire à des types d'artefacts [2]. Une étude a montré qu'une erreur de seulement 7 mm peut conduire à un dégradation de la qualité de l'atténuation des images corrigées et à l'apparition d'artefact fantômes [3].
- Artefacts liés aux mouvements du patient : le mouvement du patient, le plus souvent lié à la respiration et la contraction myocardique (positionnement intra-thoracique différent du myocarde entre la diastole et la systole), sont les deux sources d'artefacts les plus courantes en imagerie de perfusion myocardique. En présence d'un artefact de mouvement, le coeur sera vu à différents endroits sur les images de projection SPECT adjacentes. Lorsque les données de projection brutes sont rétro-projetées sur la matrice de reconstruction de volume, il y aura des incohérences que l'algorithme ne peut pas corriger, et les défauts d'artefact résultants peuvent imiter les anomalies de perfusion [9]. Il existe également un logiciel de correction de mouvement qui peut être utile pour éliminer les erreurs de repérage dues à un mouvement léger ou modéré.

Notre objectif in fine est d'offrir une réponse aux besoins

- en outils d'amélioration des soins : liée à l'homogénéité des traitements, optimisation des activités prescrites, radioprotection des patients
- d'accès aux soins : le logiciel sera mutualisable
- d'amélioration de la productivité : le serveur de calcul est accessible à distance, rapidité des calculs (<1 mm), etc.

Méthode

Pour la limitation 1, plusieurs approches complémentaires sont préconisées :

1. Un modèle de régression basé sur algorithme d'apprentissage prenant en entrée un certain nombre de paramètres physiologiques connus ou facilement identifiable avant l'examen (IMC, âge, sexe, mensurations, périmètre abdominal et thoracique, ...) qui permettront de quantifier au mieux l'atténuation tissulaire attendue. Cet apprentissage sera supervisé, et les valeurs d'atténuation attendues seront évaluées en utilisant les image CT obtenues lors de l'examen.
2. S'agissant d'un algorithme d'apprentissage supervisé, un indice de qualité d'image pourra être construit *a posteriori*, basé par exemple sur un simple décompte du nombre de photons γ collecté par unité volumique lors de la scintigraphie – le volume du coeur étant lui estimé *a posteriori* également en utilisant le scan CT.

L'étude réalisée permettra de proposer des critères simples, facilement mesurables avant la réalisation d'une scintigraphie ou d'un scanner, afin d'optimiser la dose de traceur à injecter.

Pour la limitation 2, l'approche envisagée consiste à recréer un cycle cardiaque complet à partir d'une seule image tomodensitométrique et d'un électrocardiogramme (ECG). La reconstitution permettrait de générer sur l'ensemble du cycle cardiaque une représentation de haute qualité de l'atténuation des tissus afin de recalculer la correction d'atténuation sur l'acquisition par scintigraphie. Ceci permettrait ainsi d'éviter les artefacts observés en utilisant une image statique pour la correction d'atténuation.

Attendu que la base de donnée d'image scanner CT est suffisamment grande pour permettre l'apprentissage, l'algorithme génératif ne devrait pas avoir besoin de plus de données pour parvenir à un résultat (voir Fig. 1).

Afin de pouvoir générer les images de ces cycles cardiaques, nous proposons de réaliser un algorithme GAN (Generative Adversarial Training) de type convLSTM [11] qui combine les capacités de représentation spatiale

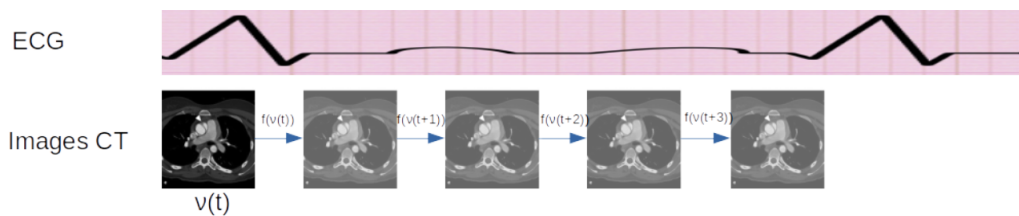


FIGURE 1 – Génération des images CT manquantes du cycle cardiaque basée uniquement sur l'ECG et une image image CT fixe

des algorithmes de convolution et la capacité de représentation du domaine temporel des algorithmes récurrents de type LSTM.

Cependant, si notre base d'images CT et d'ECG n'est pas suffisante, alors notre apprentissage sera enrichie par la séquence d'images de scintigraphie elle-même (voir Fig. 2). Ce point devra être évalué lors de l'apprentissage et après collecte de données de scanner CT multicentriques.

Une fois le modèle validé, les images CT simulées seront utilisées afin de générer une correction d'atténuation plus fine à appliquée au images de scintigraphie.

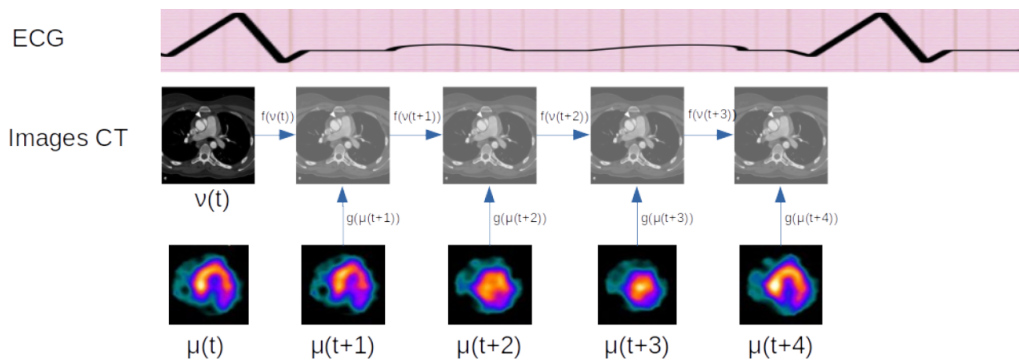


FIGURE 2 – Correction des images CT a partir des images scintigraphiques et de l'ECG.

Résultats attendus Création de deux logiciels : L'un permettant de calculer la dose absorbée par les organes et la dose efficace absorbée par les patients ayant eu des examens scintigraphies. Ce logiciel permettra d'avoir une dose d'irradiation précise, les pourcentages d'incertitudes ainsi que des alertes de dépassements de doses par rapport aux NRD et aux seuils propres définis au sein du service de médecine nucléaire. L'autre permettant une réduction des artefacts sur les images de perfusion myocardique. Le logiciel devra présenter une reconstruction des images CT "manquantes" à partir desquelles un calcul plus fin de correction d'atténuation pourra être effectué sur les images de scintigraphie tout au long du cycle.

Profil et compétences recherchées : La personne recrutée devra justifier d'un diplôme d'ingénieur ou d'un Master, de solides connaissances en intelligence artificielle, par exemple en deep learning (DL), en réseaux de neurones profonds et en codage (Python, Cuda, C++). Des expériences de développement sur processeurs graphiques (GPU) seront très appréciées. Son anglais sera courant. Le candidat sélectionné aura la chance de travailler dans une équipe interdisciplinaire et avec un consortium de data scientists et de cliniciens du centre hospitalier sud-francilien (CHSF).

Précisions sur l'encadrement Le stagiaire sera co-encadré par JP Conge, V. Vigneron et H. Maaref du département d'informatique du l'université Paris-Saclay, et le Dr. O. Monsarrat et M. S. Anebajagane. JP Conge et V. Vigneron sont spécialistes de machine learning et du traitement statistique des images. H. Maaref est un expert des modèles neuro-flous et de leur implémentation matérielle. Le Dr. O. Monsarrat est spécialiste en médecine nucléaire au centre hospitalier sud francilien et M. S. Anabajagane est physicien médical au CHSF.

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche Le projet sera financé par l'appel à idées 2020 du Génopole. Ce financement servira à rémunérer un stage ingénieur de 6 mois.

Objectifs de valorisation des travaux : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle...

L'objectif est de valider les résultats sur des bases de données patients multicentriques et d'intégrer le modèle dans un logiciel d'application clinique avec une interface compréhensible pour le médecin. Les publications seront rédigées en vertu d'une convention sur les conclusions protégeant les auteurs du consortium et les droits de propriété intellectuelle seront soigneusement examinés à des fins d'innovation. La protection sera étendue à la base de donnée annotée qui sera utilisée pour l'apprentissage et la validation. Un processus de développement permettant d'accompagner la certification du dispositif sera mis en place. La direction veillera à ce que les travaux de recherche soient publiés sans interférer avec le processus de dépôt de brevet et la confidentialité des recherches.

Collaborations envisagées Dans le but de valider notre approche sur une large base de données représentative des pratiques du service de médecine nucléaire, cette étude s'appuiera sur la base de donnée du Centre Hospitalier Sud Francilien (CHSF). Celle-ci dispose d'un grand nombre de cas accumulés sur plusieurs années présentant des troubles cardiaques et des typologies caractéristiques des pathologies cardiovasculaires. La collecte et la mise en forme des données représente une part de travail importante qui sera réalisée en collaboration avec le laboratoire IBISC de l'Université Paris-Saclay.

Les publications mentionneront cette collaboration hospitalo-universitaire.

Contact : Jean-Philippe Congé, Vincent Vigneron, Hichem Maaref, Olivier Monsarrat
{vincent.vigneron,hichem.maaref}@ibisc.univ-evry.fr et congej@yahoo.fr
newline

Références

- [1] Autorité de Sécurité Nucléaire (ASN). Les activités contrôlées dans le domaine médical. <https://www.asn.fr/Informer/Dossiers-pedagogiques/Les-activites-controlees-dans-le-domaine-medical/La-medecine-nucleaire/Les-doses>. mise à jour 03/05/2017.
- [2] RA. Dvorak, RK. Brown, and JR. Corbett. Interpretation of spect/ct myocardial perfusion images : common artifacts and quality control techniques. *Radiographics*, 31(7) :2041–57, Nov-Dec 2011.
- [3] S. Goetze, TL. Brown, WC. Lavelly, Z. Zhang, and FM. Bengel. Attenuation correction in myocardial perfusion spect/ct : effects of misregistration and value of reregistration. *J Nucl Med.*, 48(7) :1090–95, 2007.
- [4] Cynthia H. McCollough, Jerrold T. Bushberg, Joel G. Fletcher, and Laurence J. Eckel. Answers to common questions about the use and safety of CT scans. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(10) :1380–1392, October 2015.
- [5] J.N. Nance, U.J. Schoepf, F. Bamberg, B. Ruzsics, R. Vliegenthart, and G. Bastarrika, editors. *CT Imaging of Myocardial Perfusion and Viability : Beyond Structure and Function*. Medical Radiology - Diagnostic Imaging. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2014.
- [6] JA. Patton and TG. Turkington. Spect/ct physical principles and attenuation correction. *J Nucl Med Technol*, 36(1) :1–10, Mar 2008.
- [7] Eve Piekarski, Alain Manrique, François Rouzet, and Dominique Le Guludec. Current status of myocardial perfusion imaging with new spect/ct cameras. *Seminars in Nuclear Medicine*, 50(3) :219 – 226, 2020. Developments in Cardiac Imaging, part 1.
- [8] M. Tamam, M. Mulazimoglu, N. Edis, and T. Ozpacaci. The value of attenuation correction in hybrid cardiac spect/ct on inferior wall according to body mass index. *J Nucl Med.*, 15(1) :18–23, Jan-Apr 2016.
- [9] U.S. Food & Drug Administration. What are the Radiation Risks from CT? <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/medical-x-ray-imaging/what-are-radiation-risks-ct>. mise à jour 05/12/2017.
- [10] H. Verberne and Acampa W. et al. Eanm procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with spect and spect/ct : 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(12) :1929–40, Nov 2015.

-
- [11] Tingzhao Yu, Lingfeng Wang, Huxiang Gu, Shiming Xiang, and Chunhong Pan. Deep generative video prediction. *Pattern Recognition Letters*, 110 :58 – 65, 2018.
- [12] H. Zaidi, ML. Montandon, and A. Alavi. Advances in attenuation correction techniques in pet. *PET Clin.*, 2(2) :191–217., Apr 2007.