

Sujet de thèse : modélisation stochastique de processus pharmaco-cinétiques, application à la reconstruction Tomographique par Emission de Positons (TEP) spatio-temporelle.

L'objectif du programme de recherche, dans lequel s'inscrit cette thèse, est de développer des méthodes statistiques de reconstruction pour l'imagerie moléculaire en médecine nucléaire qui permette **une détermination quantitative et objective des anomalies moléculaires**. Cette détermination est basée sur l'extension spatiale des zones présentant un fonctionnement similaire (volume fonctionnel) et la description complète de la pharmacocinétique du traceur au sein de ce volume fonctionnel (évolution temporelle de la concentration du traceur, caractéristique du processus moléculaire étudié). Les applications cliniques d'une telle méthode de reconstruction sont nombreuses car elle permet d'obtenir une évaluation quantitative de l'évolution des anomalies fonctionnelles basées sur leur extension spatiale et leur intensité. L'application la plus importante se situe dans le domaine de l'oncologie, mais sont également concernées les maladies métaboliques (associées ou non à un diabète) et les maladies neuro-dégénératives (Alzheimer).

Une approche quantitative ne pourra être obtenue que si la méthode de reconstruction spatio-temporelle est en mesure de caractériser l'incertitude associée à l'étendue des volumes fonctionnels. Ainsi, la description complète sera caractérisée par la distribution de l'erreur de reconstruction de volumes fonctionnels et pourra être résumée par exemple par la moyenne et l'intervalle de confiance associé. Ces méthodes de reconstruction permettront donc une caractérisation quantitative de l'évolution des maladies au cours des traitements par exemple, quantitative dans le sens où la caractérisation repose sur la détermination de volumes fonctionnels présentant une même mesure de la pharmacocinétique au sein du volume et l'intervalle de confiance sur cette mesure.

L'état de l'art consiste 1) à reconstruire les images (série 3D ou, récemment, 4D), puis 2) à déterminer des volumes fonctionnels (leur extension spatiale et la pharmacocinétique associée) à partir des images reconstruites. La plupart du temps, la détermination de l'extension spatiale du volume fonctionnel est définie a priori, à partir de l'imagerie anatomique. Ensuite, on mesure à partir de la série temporelle d'images la concentration d'activité moyenne à l'intérieur du volume « fonctionnel » (en réalité, volume anatomique) pour chaque tranche temporelle. Certains travaux récents (en particulier, ceux de R. Maroy) permettent de déterminer l'extension du volume fonctionnel directement à partir des images dynamiques.

L'originalité de la présente étude repose sur l'abord de cette question sous forme d'un problème inverse spatio-temporel (à observations ponctuelles) dans un cadre Bayésien non paramétrique. Cette approche a pour vocation d'allier la caractérisation des grandeurs à estimer par leur distribution *a posteriori* - et rendent par conséquent accessible la distribution de l'incertitude associée à l'estimation statistique - et, par son côté non paramétrique, de pourvoir la modélisation d'une grande flexibilité.

En effet, il semble pertinent d'appréhender la question sous la forme d'un problème mal posé de classification, segmentation et estimation spatio-temporel où les nombres de composantes spatiales comme temporelles doivent être inférées. Face à cet objectif fixé de classification, segmentation et estimation espace-temps, la classique voxellisation de l'espace peut apparaître inadéquate. Cependant, toutes les méthodes statistiques actuelles de reconstruction s'appuient sur cette discrétisation. L'enjeu de ce projet de recherche est de proposer des méthodes de reconstruction tomographique propres à déterminer directement la structure de la distribution spatio-temporelle des volumes fonctionnels. Une approche bayésienne non-paramétrique modélisant le processus d'émission nucléaire sous forme d'un mélange statistique de dimension infinie apparaît un axe à privilégier pour aborder ce problème inverse.

Le sujet de cette thèse se concentre principalement sur la modélisation des processus pharmacocinétiques impliqués dans la métabolisation des traceurs au sein des tissus que l'on souhaite caractériser. Cette modélisation doit s'envisager dans un cadre stochastique puisqu'elle doit être en mesure de fournir des *a priori* de cinétiques utilisables par les algorithmes de reconstruction et de classification Bayésiennes. Un objectif particulier consiste en la détermination de l'intérêt de modèles compartimentaux (régis par des équations différentielles issues d'une approche physiologique) par rapport à d'autres types de modèles - à déterminer - interprétables par le biologiste. Les implications de cette modélisation sur la technique de reconstruction non paramétrique seront étudiées.

Profil souhaité : MR, formation traitement statistique du signal et des images, processus aléatoires, connaissances de la reconstruction tomographique et des techniques d'imagerie médicale TEP appréciées, **intérêt nécessaire** pour l'approfondissement des notions physiologiques impliquées.

Le candidat aura une allocation doctorale Digiteo de la région Îles-de-France et travaillera à cheval entre LSS, CEA LIST et SHFJ avec un co-encadrant dans chacun de ces laboratoires. La direction de la thèse est assurée par Ali Mohammad-Djafari dans le cadre de l'école doctorale STITS de l'université Paris Sud, Orsay.

Contacts:

LSS: Ali Mohammad-Djafari (djafari@lss.supelec.fr)
Laboratoire Signaux et Systèmes (LSS, Supélec),
UMR 8506 CNRS-Supélec-UPS,
Plateau du Moulon, 3 rue Joliot-Curie, 91192 Gif-sur-Yvette Cedex

CEA-LIST : Eric Barat (eric.barat@cea.fr)
Laboratoire d'Électronique et Traitement du Signal (LETS, CEA/DRT/LIST/DETECS)
CEA Saclay, 91191 Gif sur Yvette Cédex

SHFJ: Claude Comtat: claudc.comtat@cea.fr et Régine Trebossen (regine.trebossen@cea.fr)
Laboratoire d'Imagerie Moléculaire Expérimentale (LIME, Service Hospitalier Joliot Curie,
CEA/DSV/I2BM)