

# Analyse quantitative des images VIZAMYL™

Objectif : Module de formation additionnel pour accompagner l'utilisation de la quantification dans l'interprétation des images en complément de l'analyse visuelle.  
Ce module vise à présenter des principes de base régissant l'utilisation de la quantification dans l'interprétation des images mais n'a pas vocation à remplacer la formation proposée par les fabricants de logiciels marqués CE pour la quantification de l'imagerie amyloïde.

Le lecteur doit également avoir complété la formation générale pour l'interprétation visuelle des images Vizamyl™

Ce module de formation optionnel est destiné aux utilisateurs qui souhaitent utiliser la quantification en complément de leur interprétation visuelle des images Vizamyl.

*L'objectif de ce module de formation additionnel est d'accompagner l'utilisation de la quantification dans l'interprétation des images en complément de l'analyse visuelle. Ce module vise à présenter des principes de base régissant l'utilisation de la quantification dans l'interprétation des images mais n'a pas vocation à remplacer la formation dispensée par les fournisseurs de logiciels marqués CE pour la quantification de l'imagerie amyloïde. Le lecteur doit également avoir complété la formation générale pour l'interprétation visuelle des images Vizamyl™*

#### Points clés mentionnés dans les RCP Européens à propos de l'utilisation de la quantification

- L'évaluation quantitative de l'intensité du signal radioactif cortical par un logiciel validé et marqué CE peut être utilisée pour aider à l'estimation visuelle de la distribution du signal radioactif
- Il a été déterminé qu'une valeur seuil de SUVR de 0,59 à 0,61 issue d'un logiciel marqué CE utilisant le pont de Varole comme référence donnait une très haute concordance avec les lectures visuelles dichotomiques validées vis-à-vis de la limite entre une densité très faible et modérée de plaques neuritiques.
- Les lecteurs doivent interpréter l'image visuellement et ensuite réaliser l'analyse de quantification selon les instructions du fabricant incluant les contrôles de qualité pour le processus de quantification.
- En cas de discordance entre la lecture visuelle et le résultat de quantification, le lecteur doit :
  - Vérifier le positionnement des régions d'intérêt (ROIs) et des régions de référence
  - Si la lecture visuelle est positive et le résultat de quantification négatif, rechercher une éventuelle fixation focalisée ou une atrophie
  - Si la lecture visuelle est négative et le résultat de quantification positif, vérifier le bon positionnement des régions de référence et déterminer si de la substance blanche est présente dans l'échantillonnage

Pour une information complète, se référer au RCP

Les principales informations concernant l'analyse quantitative des images Flutemetamol (18F) sont disponibles dans les sections 4.4. et 5.1 du RCP

\*

L'évaluation quantitative de l'intensité du signal radioactif cortical par un logiciel validé et marqué CE peut être utilisée pour aider à l'estimation visuelle de la distribution du signal radioactif. Un tel logiciel fournit un calcul de la charge amyloïde cérébrale en divisant l'intensité moyenne de l'image dans les régions corticales associées à des dépôts amyloïdes par l'intensité moyenne de l'image dans une région de référence comme le pont de Varole. Cette mesure est appelée le rapport de valeurs de fixation normalisée (Standard Uptake Value Ratio ou SUVR)

\*

Des lectures visuelles dichotomiques d'images au flutémétamol (F) ont été validées vis-à-vis de la limite entre une densité très faible et modérée de plaques neuritiques. Il a été déterminé qu'une valeur seuil de SUVR de 0,59 à 0,61 issue d'un logiciel marqué CE utilisant le pont de Varole comme référence donnait une très haute concordance avec les lectures visuelles et pouvait être utilisée comme aide à la lecture visuelle.

\*

Les lecteurs doivent interpréter l'image visuellement et ensuite réaliser l'analyse de quantification selon les instructions du fabricant incluant les contrôles de qualité pour le processus de quantification. Les résultats de quantification doivent être comparés à l'interprétation visuelle, en prêtant attention aux intervalles attendus pour une image positive ou négative.

\*

Si les valeurs de quantification sont incohérentes avec l'interprétation visuelle, le lecteur doit :

- Vérifier le positionnement des régions d'intérêt (ROIs) sur l'image cérébrale. Les régions doivent être placées dans la substance grise du cerveau de manière à ce que les ROIs n'incluent pas le LCR ou des zones significatives de substance blanche.

et

- Vérifier le positionnement des régions de référence pour s'assurer que celles-ci sont bien ajustées. Ensuite, examiner l'apparence de la région de référence en recherchant toute anomalie de structure ou zones de perfusion réduite

\*

Dans le cas d'une lecture visuelle positive et d'un résultat de quantification négatif ou limite, une comparaison doit être faite entre les régions montrant une positivité visuelle et la zone équivalente échantillonnée par une région de référence. Dans le cas où la fixation du traceur est très focalisée, il se peut que la région de référence échantillonne une région plus grande et que la moyenne de la région de référence donne un résultat négatif. De plus, une lecture visuelle peut être conduite de manière à éviter les régions atrophiées, alors qu'une quantification pourra inclure ces régions.

Dans le cas d'une lecture visuelle négative et d'un résultat de quantification positif, la région de référence doit être inspectée et lorsque il existe un doute sur le bon positionnement de la région de référence ou qu'une réduction de la fixation est avéré, une région alternative doit être utilisée (le logiciel peut accepter un certain nombre de régions de référence différentes). De plus, le positionnement des régions de référence corticales doit être vérifié pour déterminer si de la substance blanche est présente dans l'échantillonnage, ce qui pourrait augmenter les valeurs de quantification.

#### Analyse quantitative

Dans quels cas la quantification peut-elle compléter l'analyse visuelle des images Flutémétamol ( $^{18}\text{F}$ )?

- Nouveaux lecteurs
  - Confiance faible dans l'interprétation des images
  - Cas proches des seuils de la pathologie
  - Evaluation d'une région corticale par rapport à l'ensemble de la fixation corticale (par exemple lorsque la majorité des régions sont visuellement négatives et qu'une seule région apparaît positive)
- 

Il convient de souligner que l'analyse visuelle est la principale méthode d'interprétation des images, mais les lecteurs peuvent choisir de compléter l'analyse avec un logiciel quantitatif lorsqu'ils le jugent approprié. L'utilisation de logiciels quantitatifs peut être utile dans les cas suivants :

*Nouveaux lecteurs*

*Confiance faible dans l'interprétation des images*

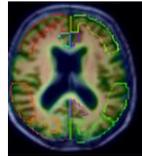
*Cas proches des seuils de la pathologie*

*Evaluation d'une région corticale par rapport à l'ensemble de la fixation corticale (par exemple lorsque la majorité des régions sont visuellement négatives et qu'une seule région apparaît positive)*

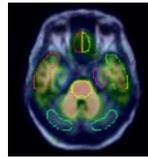
## Unités pour la quantification de la charge amyloïde : les SUVR

### Standardised Uptake Volume Ratios (SUVR)\*

- Méthode simplifiée basée sur le calcul du rapport entre une région cible et une région de référence dans une image statique tardive (SUVR)\*\*
- Les régions cibles peuvent être un ensemble de régions corticales ou de régions individuelles
- Les régions de référence ont une pathologie amyloïde minimale et peuvent inclure le cortex cérébelleux, le cervelet entier ou le pont



Régions cibles



Regions de référence

$$Frontal_{SUVR} = \frac{Frontal_{counts}}{Reference_{counts}}$$

\* rapport de valeurs de fixation normalisée

\*\*Lopresti et al., J Nucl Med. 2005 Dec;46(12):1959-72.

Les utilisateurs doivent être familiarisés avec l'unité de mesure de la charge amyloïde utilisées dans les logiciels marqués CE.

Les Standard uptake volume ratios (SUVR) sont :

*Une méthode simplifiée basée sur le calcul du rapport entre une région cible et une région de référence dans une image statique tardive (SUVR)\*\**

*Les régions cibles peuvent être un ensemble de régions corticales ou de régions individuelles*

*Les régions de référence ont une pathologie amyloïde minimale et peuvent inclure le cortex cérébelleux, le cervelet entier ou le pont*

Unités pour la quantification de la charge amyloïde : les Z-scores

Z-score: fixation amyloïde en termes numériques relatives à la moyenne d'un ensemble d'images normales. La mesure représente le nombre d'écart-types par rapport à la moyenne

- Sur la base d'un ensemble d'images normales négatives, une image moyenne ( $NID_{Ave}$ ) et une image d'écart-type ( $NID_{SD}$ ) sont créées
- L'image du patient ( $Pat$ ) est alors comparée à cette base de données normales de référence.
- Les Z-scores sont basés sur les unités SUVr et peuvent être calculés pour les ensemble de régions corticales ou pour les régions individuelles

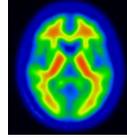
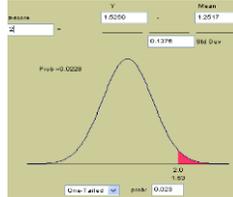
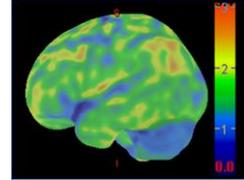


Image négative moyenne ( $NID_{Ave}$ )



Distribution normale de données SUVr d'images TEP négatives

$$Pat_{zscore} = \frac{Pat_{SUVr} - NID_{Ave}}{NID_{SD}}$$



Un Z-score >2.5 est cohérent avec une lecture visuelle positive pour une région donnée

Les Z-scores sont un autre moyen d'établir si la fixation du traceur amyloïde PET est supérieure à la normale

La définition d'un Z-score est la suivante :

*Fixation amyloïde en termes numériques relatives à la moyenne d'un ensemble d'images normales. La mesure représente le nombre d'écart-types par rapport à la moyenne*

*Sur la base d'un ensemble d'images normales négatives, une image moyenne ( $NID_{Ave}$ ) et une image d'écart-type ( $NID_{SD}$ ) sont créées*

*L'image du patient ( $Pat$ ) est alors comparée à cette base de données normales de référence.*

*Les Z-scores sont basés sur les unités SUVr et peuvent être calculés pour les ensemble de régions corticales ou pour les régions individuelles*

*Un Z-score >2.5 indiquerait un résultat anormal (positif) lors de l'analyse des régions individuelles*

## Comparaisons de la lecture visuelle par rapport à la quantification dans le cadre d'études cliniques utilisant un logiciel marqué CE

	Thurfjell et al 2014	Leuzy et al 2019	
Population de l'étude	Volontaires sains (contrôles) Patients MCI (Mild Cognitive Impairment) Maladie d'Alzheimer probable	Patients des Cliniques de la mémoire	
n	172	207	Total = 379
% de concordance entre les résultats visuels et de quantification	170/172 = 98.8%	205/207 = 99%	
Logiciel marqué CE	Cortex ID	Hermes Brass	

Thurfjell et al., J Nucl Med. 2014 Aug 21;46(12):1959-72  
Leuzy et al., ENIMMII. 2019 Jun;46(6):1276-1286

La fiabilité de l'utilisation d'informations quantitatives en complément de l'analyse visuelle a été analysée dans deux études cliniques où la concordance entre les deux méthodes d'interprétation d'images a été mesurée.

Dans les deux études (n total = 379), un logiciel de quantification marqué CE de la plaque amyloïde a été utilisé et le pourcentage de concordance entre les lectures visuelles et la quantification était de 98,8% à 99%

Dans la première étude, les seuils de quantification amyloïde ont été calculés par rapport à la confirmation post-mortem du statut amyloïde cérébral en tant que gold-standard (à partir de la cohorte d'autopsie de l'étude clinique pivot n = 68) et une cohorte de volontaires sains de n = 105 volontaires utilisée pour définir la plage de référence pour les mesures quantitatives normales

Ces seuils ont été utilisés pour classer une cohorte test de 172 patients (33 maladies d'Alzheimer probables, maladies d'Alzheimer, 80 MCI amnésiques et 59 volontaires sains) en 2 catégories négative ou positive, et ont été comparés à la classification par lecture visuelle. La concordance était de 98.8% (170/172 scans).

Dans la deuxième étude, dans le but d'étudier l'impact de l'imagerie TEP amyloïde au Flutémétamol (18F) sur la prise en charge diagnostique et

thérapeutique d'une cohorte de patients d'une Clinique de la mémoire, 207 images de patients ont été interprétées visuellement ou par un logiciel de quantification marqué CE, avec une concordance de 99 % (205/207 scans) entre les deux méthodes.

### Exemples de logiciels de quantification marqués CE

- CortexID Suite (GE Healthcare)
- Hermes Brass™ (Hermes Medical Solution)
- MIMneuro® (MIM)
- NeuroQ™ (Syntermed)

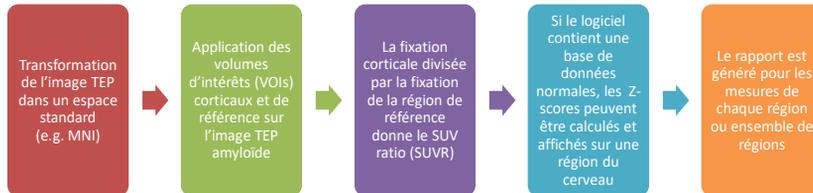
---

Informations en date de février 2020. Ces informations peuvent être amenées à changer selon l'évolution des technologies.  
Hermes Brass, MIMneuro et NeuroQ sont des marques déposées de leurs fabricants respectifs.

Exemples de logiciels de quantification marqués CE qui peuvent être utilisés dans l'imagerie TET amyloïde.

Consulter les fabricants pour une formation détaillée sur chaque outil logiciel.

### Étapes génériques effectuées lors de l'utilisation d'un logiciel d'analyse d'image



Nb. Ce module de formation additionnel est destiné à guider l'utilisation de la quantification en complément de l'interprétation des images par analyse visuelle. Le but de ce module de formation est de présenter certains principes de base régissant l'utilisation de la quantification dans l'interprétation d'images, mais ne remplace pas la formation donnée par les différents fabricants de logiciels marqués CE pour la quantification de l'imagerie des plaques amyloïdes.

Voici quelques étapes génériques effectuées lors de l'utilisation d'un logiciel d'analyse d'image

- *L'image TEP doit être transformée dans un espace standard (e.g. MNI)*
- *Les volumes d'intérêts (VOIs) corticaux et de référence doivent être appliqués sur l'image TEP amyloïde*
- *Le SUVr mesuré est calculé en divisant la fixation corticale par la région de référence*
- *Si le logiciel contient une base de données normales, les Z-scores peuvent être calculés et affichés sur une région du cerveau*
- *Le rapport est généré pour les mesures de chaque région ou ensemble de régions*

Analyse quantitative				
Guide d'interprétation des images Flutémétamol ( <sup>18</sup> F) avec analyse visuelle et quantitative				
Problème	Détail	Mesures correctives	Interprétation	
1	<b>Positionnement des volumes d'intérêt</b>	Un mauvais placement des volumes d'intérêt (VOI) pour une région d'intérêt ou pour la région de référence peut fausser l'évaluation quantitative	Vérifier que les VOI des régions d'intérêt et de référence sont bien positionnés	La quantification peut compléter l'évaluation visuelle dans ces cas une fois que les régions d'intérêt et de référence ont été vérifiées
2	<b>Atrophie locale</b>	L'atrophie du cortex peut réduire le signal TEP régional et, par conséquent, la quantification peut sous-représenter la fixation du Flutémétamol ( <sup>18</sup> F)	Utiliser les images anatomiques IRM ou CT pour identifier les zones atrophiées et corriger le positionnement des VOI. Se référer à la formation d'interprétation visuelle des images pour les régions moins susceptibles d'être atrophiées	L'analyse visuelle d'une image peut confirmer la présence d'atrophie. Les méthodes de quantification automatique peuvent alors être moins utiles.
3	<b>Ventricules élargies</b>	La ventriculomégalie/ventricules élargis réduisent le ruban cortical ce qui rend le signal cortical global difficile à examiner	Utiliser les images anatomiques IRM ou CT pour aider à différencier la substance blanche de la substance grise. Vérifier de nouveau le positionnement des VOI pour exclure une fixation non-spécifique de la substance blanche	La quantification peut supporter l'analyse visuelle dans ces cas une fois que les IRM/CT et les VOI ont pu être vérifiés.
4	<b>Fixation amyloïde régionale versus fixation globale</b>	Quelques sujets montrent une fixation positive du Flutémétamol ( <sup>18</sup> F) dans une seule région ( par exemple dans le striatum ou le précunéus / cingulaire postérieur). Une analyse quantitative globale moyenne pourrait donner un résultat négatif, car ne prendra pas suffisamment en compte la région positive visuellement	Comme précisé dans la formation à l'interprétation des images, chacune des 5 régions doit toujours être évaluée visuellement dans les coupes appropriées avant de conclure sur une image négative ou positive.	Une mesure quantitative seul aura rendu l'image négative alors qu'il y avait une région positive. L'analyse visuelle reste la première méthode à utiliser, la quantification apportant un support complémentaire.
5	<b>Fixation amyloïde équivoque</b>	Les niveaux de charge amyloïde proches des limites entre négatif et positif peuvent réduire la confiance de l'analyse visuelle seule	Vérifier les positions des VOI pour optimiser le résultat de la quantification	La quantification se positionne ici en support à l'analyse visuelle

Cette diapositive résume les conseils d'interprétation des images Flutémétamol (<sup>18</sup>F) en analyse visuelle complétée de la quantification lorsque des problèmes sont soulevés et qui nécessitent une attention particulière. Il y a notamment 5 points qui peuvent être discutés:

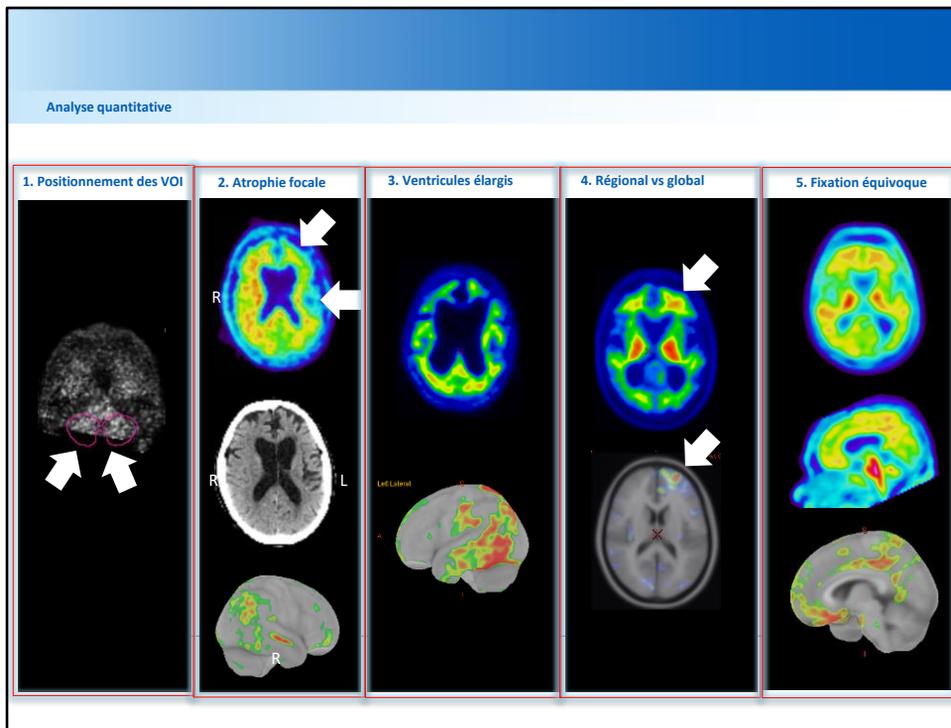
Le 1er est le positionnement correct des volumes d'intérêt pour les régions d'intérêt à quantifier et pour les régions de référence. Leur bon positionnement doit être vérifié pour assurer une mesure quantitative correcte.

Deuxièmement, une atrophie locale peut réduire le signal TEP dans une région, et les VOI peuvent être trop large pour la région observée, rendant la mesure quantitative incorrecte. L'analyse visuelle de l'image et du positionnement des VOI est là encore nécessaire.

Troisièmement, il peut y avoir des ventricules élargis qui réduisent le ruban cortical ce qui rend le signal cortical global difficile à analyser. Dans ces cas, les images anatomiques IRM ou CT seront nécessaire pour mieux repérer la substance grise.

La 4<sup>ème</sup> situation qui peut se présenter est qu'une seule des 5 régions présente un signe de fixation amyloïde positive alors que l'ensemble de l'image apparaît négative à la quantification. Ces cas permettent de rappeler qu'une analyse visuelle avec revue systématique des 5 régions doit être effectuée avant toute quantification.

Enfin, la charge amyloïde peut être proche des limites entre négatif et positif ce qui peut réduire la confiance de l'analyse visuelle seule. Dans ces cas, une fois avoir vérifié le bon positionnement des VOI, la quantification peut apporter une information complémentaire à l'analyse visuelle.



Cette diapositive illustre les 5 exemples décrits sur la page précédente.

- 1) Pour le cas du positionnement des VOI, on voit exemple où le VOI de la région de référence est plus large (flèches blanches en 1<sup>ère</sup> colonne) que l'image
- 2) La 2<sup>ème</sup> image montre un exemple d'image avec atrophie dans le cortex cingulaire antérieur, les lobes frontaux, le cortex frontal inférieur (R), le cortex temporal supérieur (L). IRM et CT peuvent identifier les zones d'atrophies et permettre un bon positionnement des VOI
- 3) Les Ventricules élargis réduisent la taille du ruban cortical et là encore un bon positionnement des VOI est nécessaire pour éviter d'inclure un signal TEP de la substance blanche non spécifique. Dans ce cas-là, il y a une fixation claire montrée par les images Z-score au niveau des lobes temporaux latéraux
- 4) L'image 4 montre une fixation asymétrique du Flutémétamol(18F) dans le lobe frontal que l'on retrouve dans l'image Z-score en dessous. Ce cas de positivité régionale sur un seul côté du lobe frontal montre l'intérêt d'une revue visuelle systématique des 5 régions comme recommandé dans le module de formation à l'interprétation des images Flutémétamol.
- 5) Enfin, la quantification a une réelle valeur ajoutée dans l'interprétation des images

lorsqu'il y a une fixation équivoque. L'image Z-score montre clairement une fixation dans les régions orbitofrontale et du cingulaire postérieur/précunéus.

En résumé

1. La quantification peut être utilisée en complément de l'analyse visuelle
  2. La concordance entre l'analyse visuelle et la quantification est généralement très élevée
  3. Avant d'utiliser un logiciel de quantification, les utilisateurs doivent se référer à la formation proposée par le fabricant
  4. En cas de discordance entre interprétation visuelle et quantitative, les utilisateurs doivent suivre les instructions données à la fin de ce module
- 

En résumé :

- *La quantification peut être utilisée en complément de l'inspection visuelle*
- *La concordance entre l'analyse visuelle et la quantification est généralement très élevée*
- *Avant d'utiliser un logiciel de quantification, les utilisateurs doivent se référer à la formation proposée par le fabricant*
- *En cas de discordance entre interprétation visuelle et quantitative, les utilisateurs doivent suivre les instructions données à la fin de ce module*