

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL MALADIE D'ALZHEIMER / DÉMENCE FRONTO-TEMPORALE

Jean-François HORN

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

U678



LABORATOIRE
D'IMAGERIE
FONCTIONNELLE



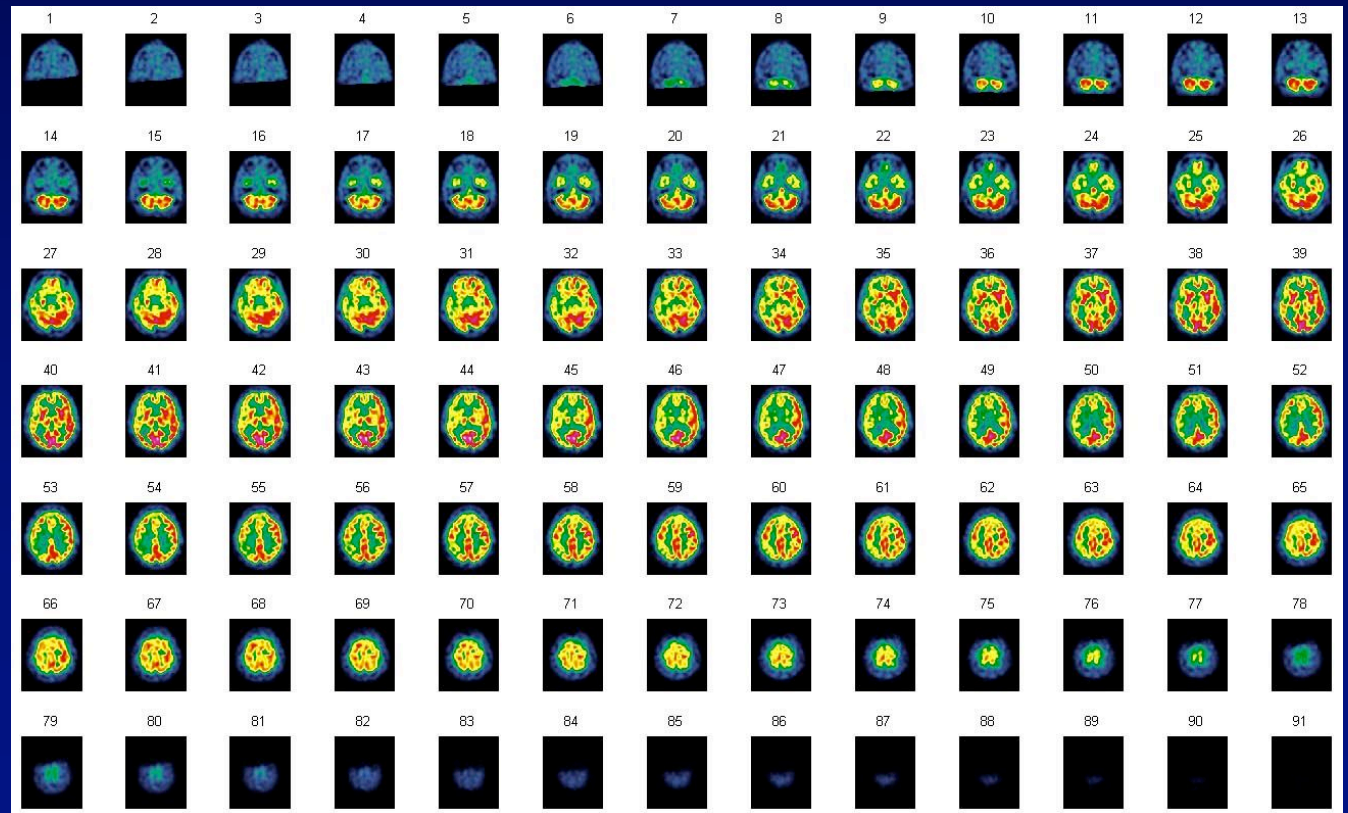
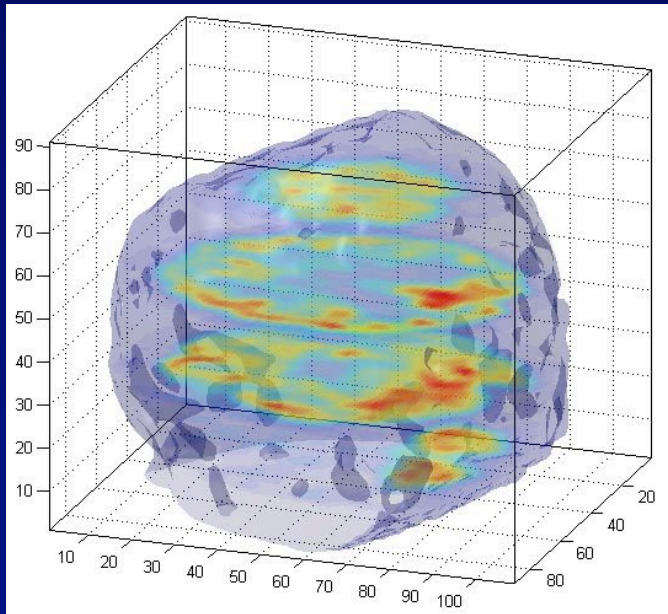
Objectif

- *Proposer un outil automatique d'aide au diagnostic, permettant de différencier 2 pathologies, à partir d'images SPECT :*
 - *La Maladie d'Alzheimer (MA)*
 - *La Démence Fronto-Temporale (DFT)*

- *Cet outil repose sur :*
 - *Une phase d'extraction de paramètres (analyse d'images)*
 - *Une phase d'apprentissage supervisé*

Images 3D

Volume 3D : succession d'images 2D (coupes transverses)



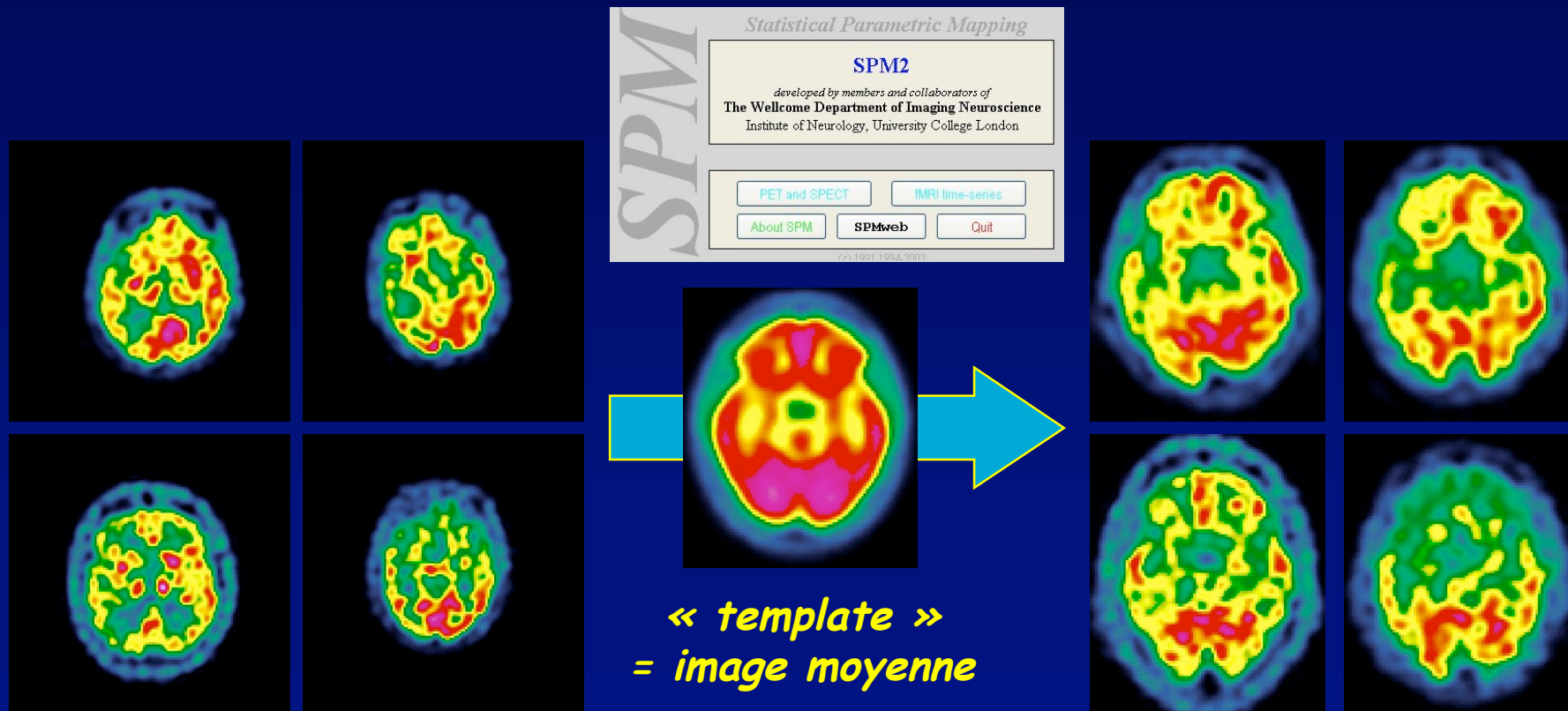
Diagnostic

Gold standard = diagnostic établi par les neurologues à partir de :

- 1. Images SPECT*
- 2. Dossier clinique (âge, antécédents, évolution, ...)*
- 3. Tests neuropsychologiques*

Recalage Spatial

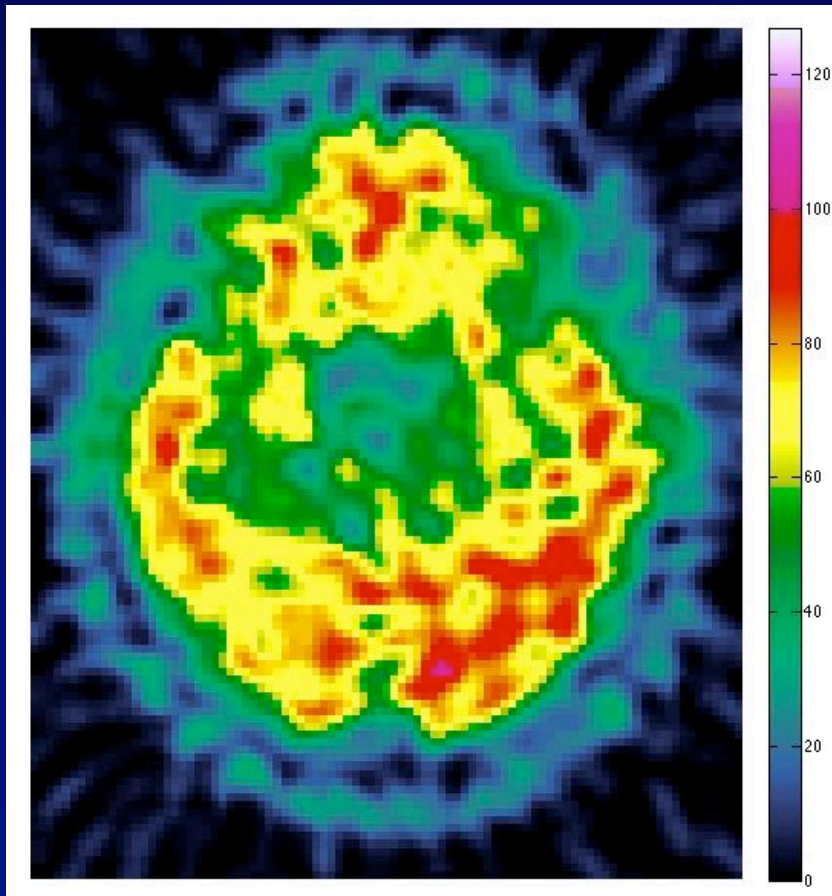
Nécessaire à cause de la grande variabilité des images



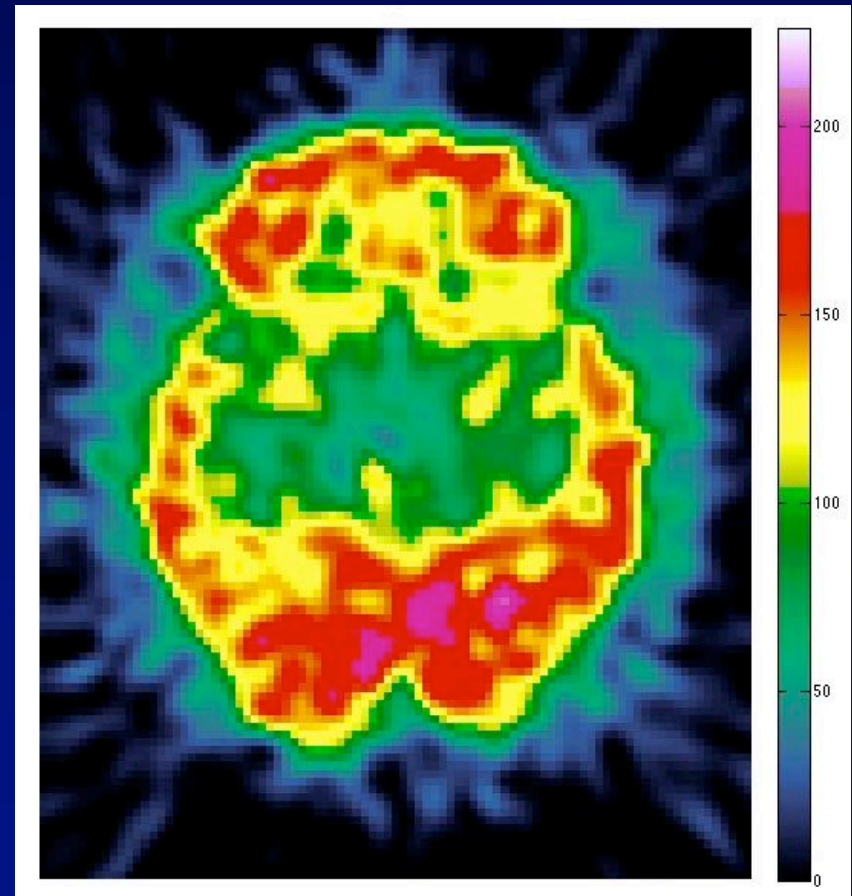
Normalisation en intensité

Il y a une forte variabilité en intensité entre patients
⇒ Normaliser les données pour qu'elles soient comparables

Max = 127

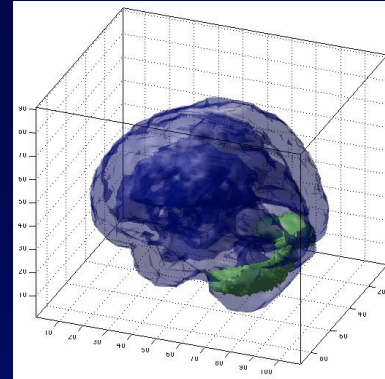


Max = 226



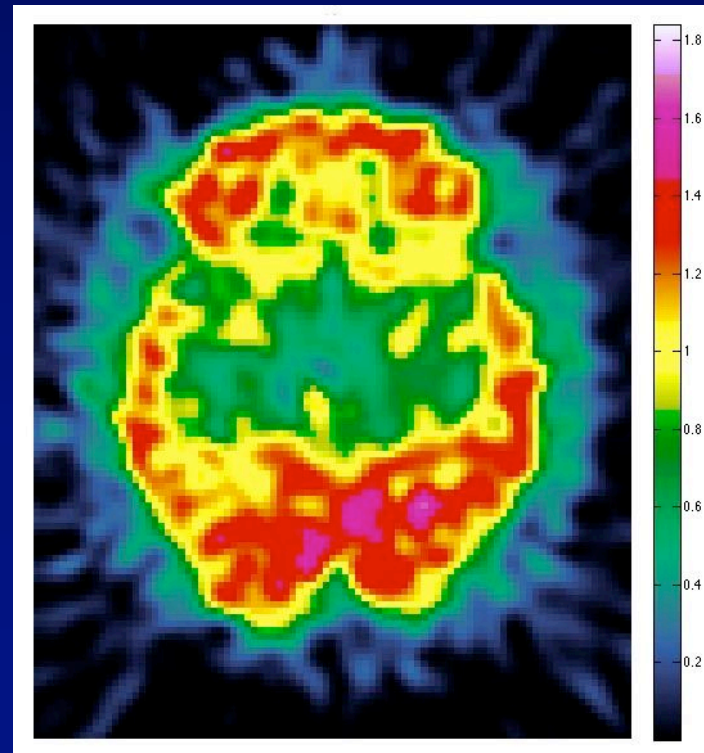
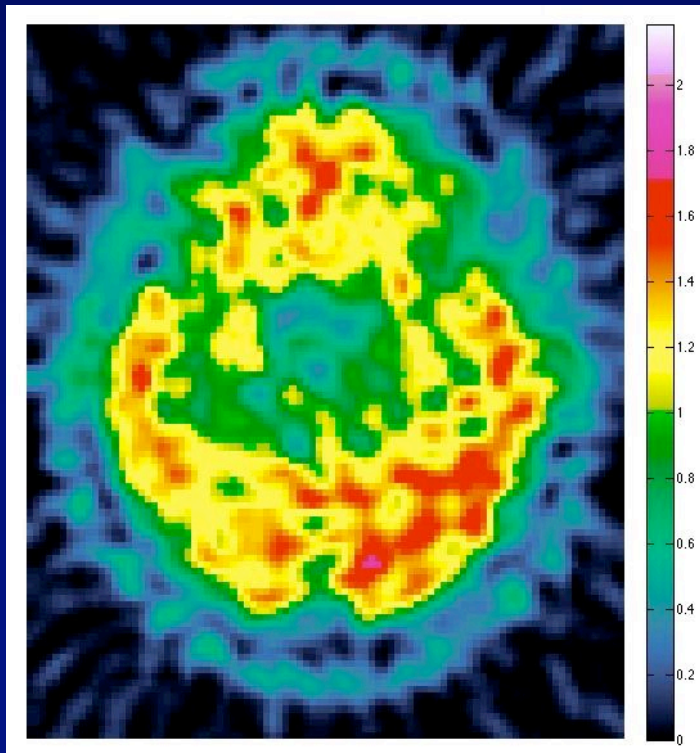
Normalisation en intensité

Normalisation par rapport au cervelet qui est très peu touché dans le cas de la MA et de la DFT



Max = 2.2

Max = 1.8



Et maintenant ?

- *Images recalées, normalisées ⇒ comparables*
- *Quelles informations extraire des images ?*
- *173 patients : 82 MA et 91 DFT*
- *1 volume = 91 coupes × (109×91 pixels) = 902 629 voxels*
- *Cortex = 185 405 voxels*

AAL : ANATOMICAL AUTOMATIC LABELING

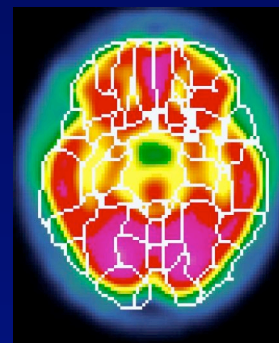
- *116 régions anatomiques*
- *Segmentation manuelle d'une IRM*
- *Dans le référentiel de Talairach*
⇒ *Applicable aux images SPECT*



IRM

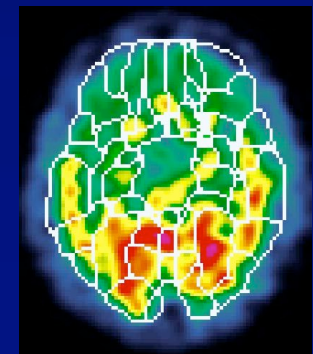
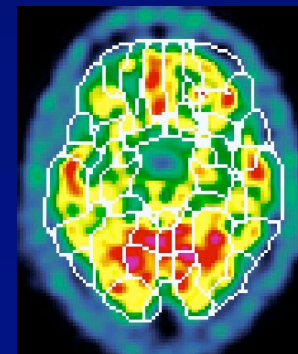
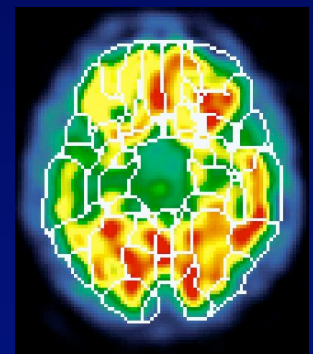
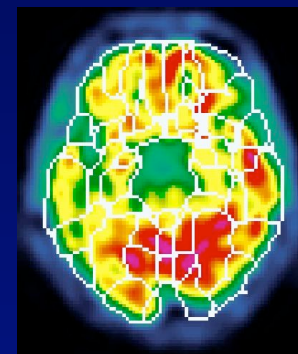


Segmentation



*Template
SPECT*

Images SPECT

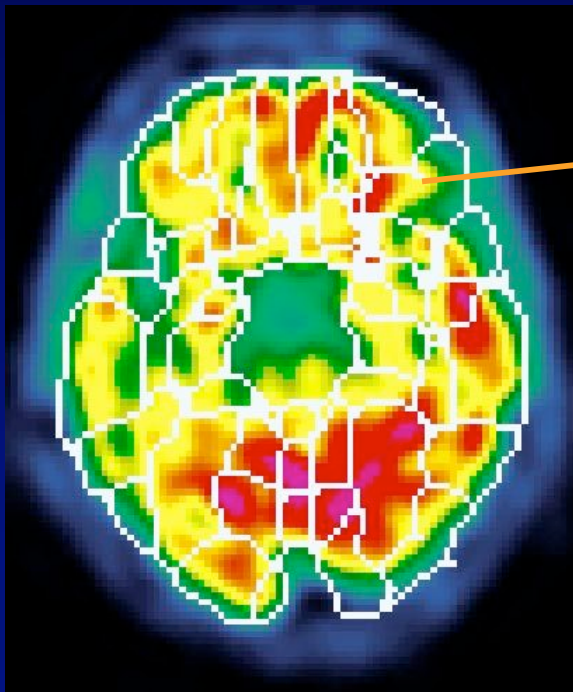


AAL

Intérêts :

1. Réduction des dimensions en travaillant à l'échelle des régions et non des voxels

116 Variables



Moyenne de la région

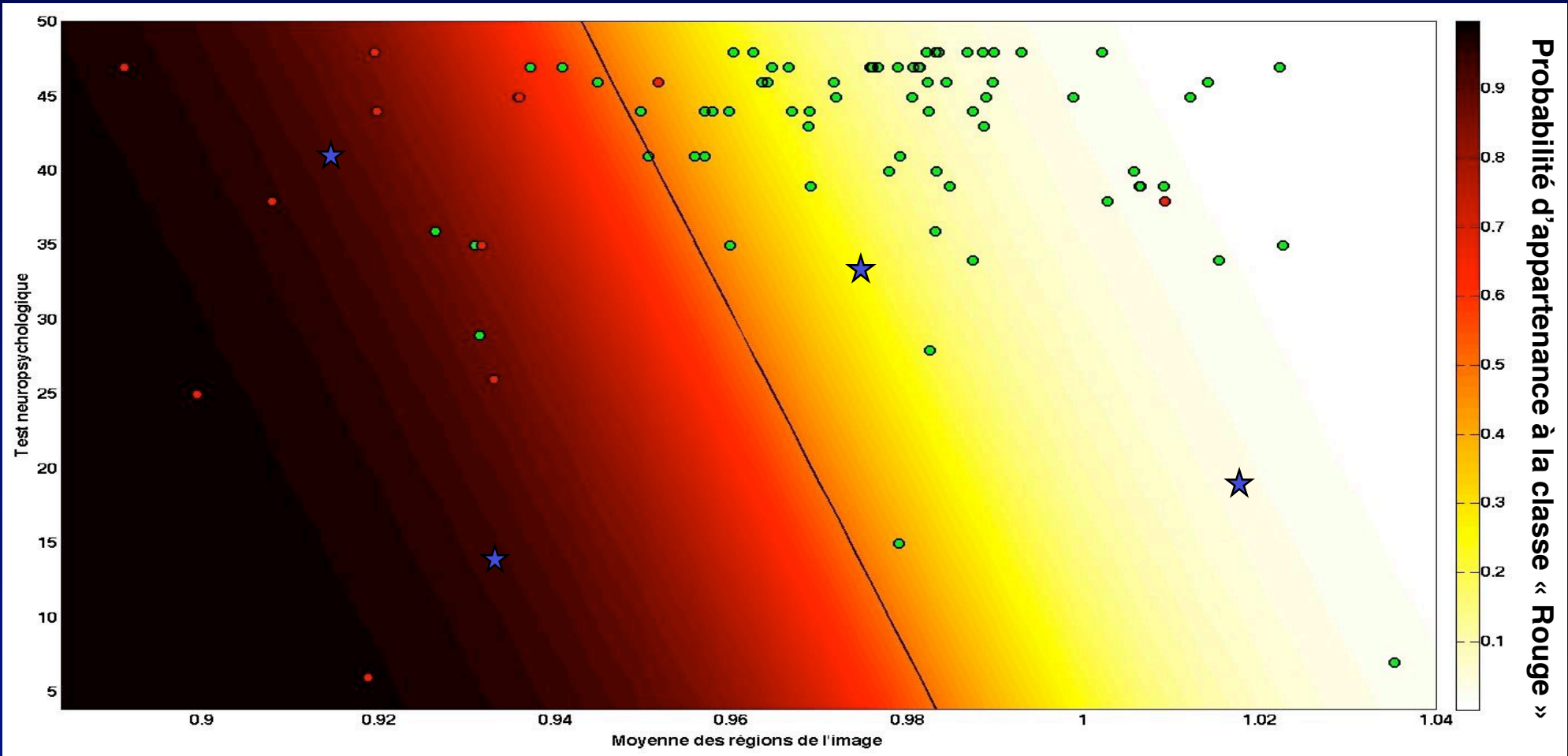
173 individus

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	72.3868	84.7998	74.1409	84.9073	86.4393	92.1294	75.4762	85.5061	84.2601	87.2079	72.3868
2	119.4325	133.8923	107.312	110.5735	110.2087	112.4012	112.2579	122.8186	104.9144	109.2532	107.312
3	88.1619	92.2322	76.9633	86.6097	80.109	86.7703	79.0956	88.8174	72.3142	74.6926	76.9633
4	173.5074	117.7178	153.2187	172.2239	170.729	175.3049	170.3362	187.2284	172.1441	154.8108	163.2187
5	59.7921	117.6513	129.5902	88.77	100.2025	90.9358	92.8661	92.8568	93.8851	79.6108	90.9358
6	145.8636	144.3774	129.2234	132.5419	145.4652	136.991	143.9599	141.2308	140.0225	122.3133	153.2187
7	121.1254	126.5167	106.3229	112.3289	118.6345	117.5045	113.467	122.0225	101.9989	108.1182	117.5045
8	133.574	135.6593	116.9361	122.4606	129.9128	115.1866	125.8098	131.4314	118.5586	101.1172	135.6593
9	88.9705	94.5303	81.3287	84.4435	80.3011	79.3059	78.0286	81.2065	72.1396	67.8512	78.0286
10	127.3171	132.9669	114.5371	119.6871	137.2835	143.0171	122.3122	135.0217	133.0743	121.4818	127.3171
11	148.5542	151.7867	125.7349	134.449	129.2399	131.9468	138.1845	142.3442	128.0586	120.1143	148.5542
12	106.6489	108.05	91.1406	96.979	102.243	101.5747	97.9315	101.904	91.3547	91.4138	91.1406
13	61.8885	69.1647	55.9653	61.837	59.7373	56.8636	62.9017	68.8605	61.5619	57.9182	61.837
14	123.7669	119.7161	119.1876	122.7379	118.4714	124.1384	125.5659	136.5394	118.0214	118.8788	119.7161
15	219.7527	210.8566	191.8452	186.3501	201.9221	184.01	207.0376	201.2851	184.9527	164.0177	201.9221
16	167.2933	152.7808	126.9622	116.0557	98.6147	77.0261	134.2667	117.0219	86.1385	60.0473	134.2667
17	112.9237	123.0873	90.0747	102.4455	94.5483	89.3681	96.8943	107.6822	91.2725	86.0936	90.0747
18	128.0062	126.8557	112.267	115.0431	115.2918	119.4804	113.8264	112.6411	110.9493	105.2818	112.267
19	141.1852	145.2059	120.0358	124.0742	115.6521	109.4845	115.8717	122.5731	101.2725	85.0621	115.6521
20	254.5145	277.4658	227.0928	252.8375	231.7404	251.3811	246.6348	280.0157	214.4516	225.936	231.7404
21	88.1821	92.9684	73.9811	81.4181	76.2773	70.8275	76.2227	80.9418	67.3975	65.2493	70.8275
22	101.0462	113.8332	91.0789	97.5234	107.2866	109.1936	88.3111	98.1622	100.2703	97.2591	88.3111
23	134.5922	124.9636	120.5749	116.4837	133.9969	115.4223	135.1696	122.29	138.0597	116.4197	133.9969
24	75.5856	78.0636	68.5338	70.9998	65.6989	63.8485	68.7164	74.3278	63.2782	59.6611	65.6989
25	110.7079	107.6057	102.4829	100.5464	105.297	100.7061	111.3288	110.6816	100.9471	89.0305	100.7061
26	233.0017	222.667	185.3918	188.8294	186.406	176.6861	202.0549	189.9994	187.0248	159.599	186.406
27	107.4495	102.2683	88.7861	91.2061	71.3904	73.9318	86.9963	87.1769	57.8727	53.7803	73.9318
28	232.8469	220.9896	195.9869	179.2192	192.0447	152.1936	213.0378	186.924	189.848	152.7754	192.0447
29	103.0641	105.9923	89.8216	96.1556	100.5119	88.0311	98.7722	102.4512	88.7928	84.0187	88.0311
30	75.0803	77.378	55.6066	64.2443	50.1215	53.5316	58.4489	64.1299	42.3964	42.6404	50.1215
31	154.8704	157.1754	136.4971	135.9443	142.0675	134.3149	145.1674	143.0039	136.2838	124.7074	142.0675
32	146.4787	161.1781	129.2779	138.7771	120.0332	121.8144	133.336	145.8552	118.5372	111.5754	120.0332
33	83.9901	89.2186	71.2465	77.8545	86.7072	80.7031	79.3202	87.9826	87.1858	81.3901	77.8545
34	113.9274	117.1207	87.7363	92.2606	83.0031	79.3501	94.0765	100.364	80.4718	72.8729	83.0031
35	182.5508	195.3174	162.5552	172.4127	177.8993	180.5707	165.7335	178.0972	165.1869	151.7734	165.7335
36	96.825	99.4247	78.1976	82.3136	79.4268	80.1906	85.3607	87.229	71.7173	67.5961	80.1906
37	114.1702	120.9837	101.6866	106.4798	107.0125	99.5386	106.0234	110.31	104.482	94.2897	99.5386
38	89.447	104.3564	81.0503	94.303	87.7248	90.5647	82.3165	102.0731	72.4122	76.1813	87.7248
39	129.8815	130.7835	118.4443	121.4406	122.5026	114.8205	128.9393	130.8985	114.2218	104.264	122.5026
40	146.791	158.7448	121.521	127.5276	120.5888	118.5486	121.8754	132.2717	101.1599	93.9783	120.5888
41	160.825	158.5111	130.0428	137.5568	119.8795	112.6048	143.5544	141.9109	107.7938	86.9714	112.6048

2. Localisation du cervelet pour la normalisation en intensité

Apprentissage : Analyse Discriminante

L'analyse discriminante permet la construction d'un modèle linéaire séparant les données



Validation : leave-one-out

- Problème du sur-apprentissage \Rightarrow validation
- Méthode du « leave-one-out »

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	829.5352	93.2748	17.0657	-23.5775	43.2567	20.3083	-53.3173	39.3869
2	1846.3963	200.7699	60.4786	16.0456	153.6253	83.9449	8.8081	17.2584
3	943.9722	102.0946	27.5447	33.8948	111.8186	32.2459	-17.453	18.8471
4	1114.103	153.2805	4.8591	-4.8521	136.8872	82.525	-12.8853	24.8372
5	1386.0314	126.5139	73.1183	8.0857	42.0941	145.2683	-32.8939	58.1505
6	1389.1444	181.0275	12.5696	25.5074	155.9051	71.1887	6.7191	20.2024
7	1360.0296	126.9937	2.0025	-22.4209	90.9746	82.9164	14.4741	31.4023
8	1477.4327	125.4273	185.1467	267.6728	140.101	87.805	61.8862	20.8639
9	1096.4442	110.889	98.567	56.4436	66.7066	31.3003	21.7171	-4.41
10	1310.9347	95.893	40.4266	64.0545	105.2122	47.9495	9.2541	7.5602
11	1490.2946	138.6475	77.3199	130.4855	87.2167	44.3019	26.4109	33.8547
12	2695.1669	223.4378	93.6453	-12.9979	178.2191	70.9113	-28.8082	21.92
13	868.8414	75.8856	67.166	63.7029	60.7826	26.956	21.4105	30.2225
14	1105.2076	122.6843	-5.3983	-7.6917	50.5177	14.6695	-19.5155	14.2021
15	1353.071	145.222	20.3419	67.5036	145.9029	39.7648	-5.235	61.0555
16	809.7529	104.2491	57.377	51.279	78.8757	57.7028	13.8105	14.7159
17	1186.6809	95.1923	12.6617	30.4221	99.8479	63.8304	34.0877	21.229
18	2162.4113	291.2363	116.3899	126.6739	205.959	90.9533	-23.1587	14.375
19	921.7735	40.3821	39.2961	-9.8484	28.1437	92.6319	6.5361	82.7341
20	2229.2075	238.3836	279.204	381.5303	257.4156	76.0122	55.189	55.906
21	1100.2529	119.1576	78.4685	85.2052	101.4549	42.1718	15.5307	10.4184
22	798.7033	83.8926	65.8735	93.7967	34.139	37.4413	24.3751	11.0445
23	1662.3958	162.7677	7.0866	66.4492	91.9126	67.9827	-23.1938	69.6515
24	1562.0236	142.5652	97.9183	81.4897	127.8422	110.4636	56.4673	35.8048
25	937.5588	113.405	29.2821	59.0244	106.9527	45.0634	26.6847	20.7061
26	1102.3938	139.4525	109.0751	81.6123	77.0845	74.0792	29.8101	19.1324
27	1012.7221	95.0829	19.7897	49.6835	70.2467	52.6202	1.2382	9.3748
28	1035.7655	84.4803	-41.19	-35.7944	49.2065	36.0641	-23.3683	7.3027
29	1596.5127	132.6252	79.762	118.8476	141.9894	101.1707	34.47	13.6002
30	867.9557	106.4713	40.2607	28.6646	92.9831	39.4196	7.5571	7.9413
31	980.1968	88.2056	54.1171	58.5828	62.7214	81.5335	35.1139	17.6486
32	1132.0733	117.0083	31.177	86.2821	97.4894	82.5775	22.8954	19.6816
33	1073.5208	114.5888	50.3661	31.4932	98.5305	64.1567	21.8705	-7.8343
34	1863.605	218.5452	135.2777	164.448	229.5365	110.2425	60.9949	63.8301
35	1127.6365	138.646	-11.6173	-24.5279	91.5416	2.5425	-40.1449	1.2223
36	945.7073	78.9449	13.6928	49.9961	79.2289	12.3106	-12.5913	39.2781
37	1057.5357	132.4025	49.9957	40.5056	105.6619	17.0323	-3.6245	34.3249
38	813.6929	100.7756	60.1273	46.0794	83.5763	48.6856	22.9405	14.5066
39	1376.822	174.2374	53.3708	63.3573	169.3249	62.9531	6.1716	6.5135
40	1085.9298	124.2726	49.8766	58.8791	103.0978	50.2697	46.1052	32.0025
41	765.8922	55.5463	21.0443	31.5093	30.411	35.3068	-14.1013	19.0649

Test
Test
Test

Apprentissage

Résultats obtenus

➤ Matrice de confusion

Leave-one-out

		Prédiction		
		DFT	MA	
Réf.	DFT	77	14	85%
	MA	15	67	82%

Moy. : 83%

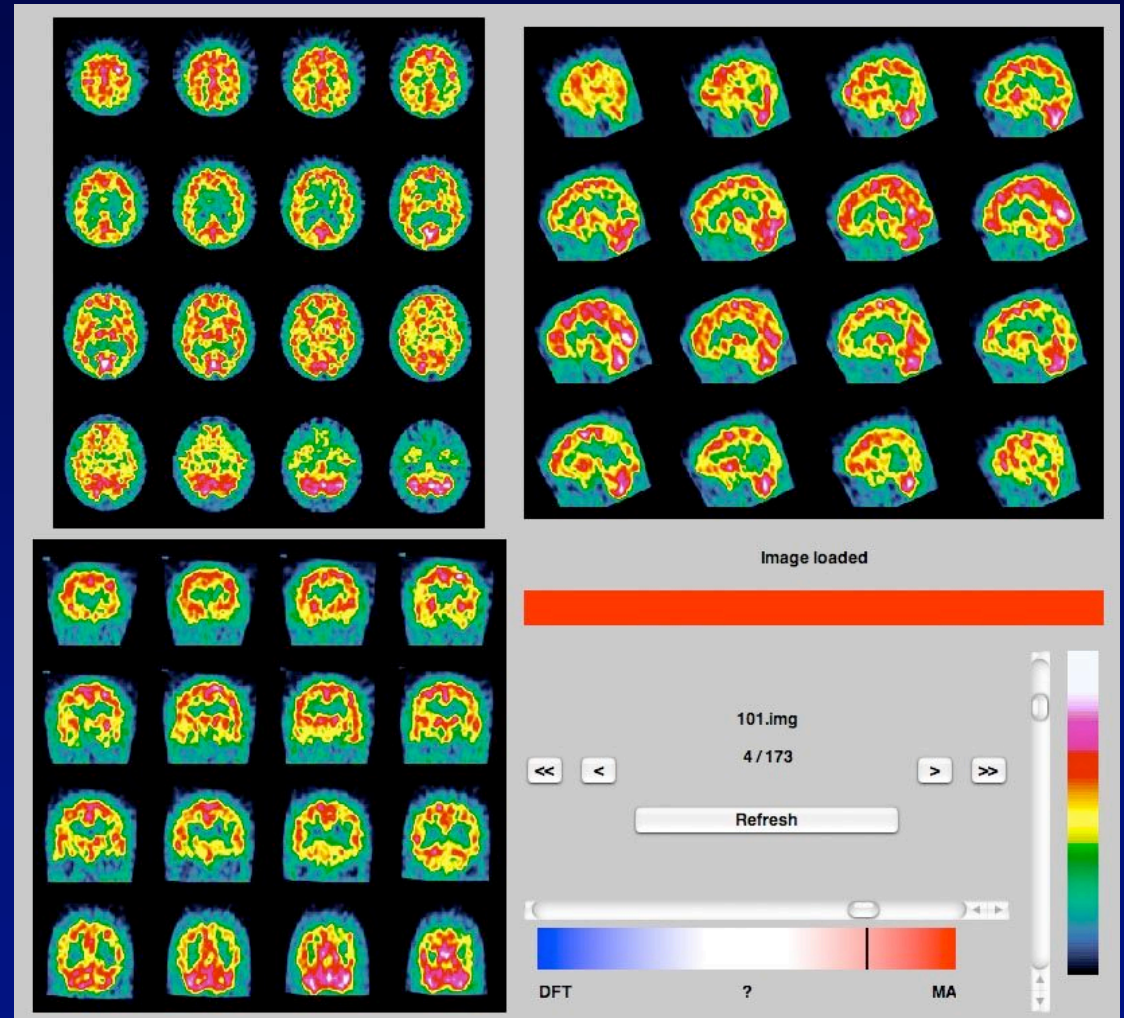
Toutes les données

		Prédiction		
		DFT	MA	
Réf.	DFT	88	3	97%
	MA	5	77	94%

Moy. : 95%

Évaluation

- Comparaison à l'analyse visuelle des médecins
- Présentations des images comme en routine clinique
- Diagnostic rentré sous forme de probabilité ⇒ degré d'incertitude



Courbes ROC

		Prédiction	
		DFT	MA
Réf.	DFT	VN	FP
	MA	FN	VP

➤ Sensibilité

$$= \% \text{ de MA bien prédits}$$

$$= (VP) / (VP + FN)$$

➤ Spécificité

$$= \% \text{ de DFT bien prédits}$$

$$= (VN) / (VN + FP)$$

➤ Probabilité d'être une MA

⇒ Comment toutes les MA sont-elles détectées ?

⇒ Et si elles ne sont pas détectées, pourquoi ?

➤ L'appariement MA/DFT

⇒ Quand on diagnostique une MA, on a souvent raison,
Mais : beaucoup de MA non détectées

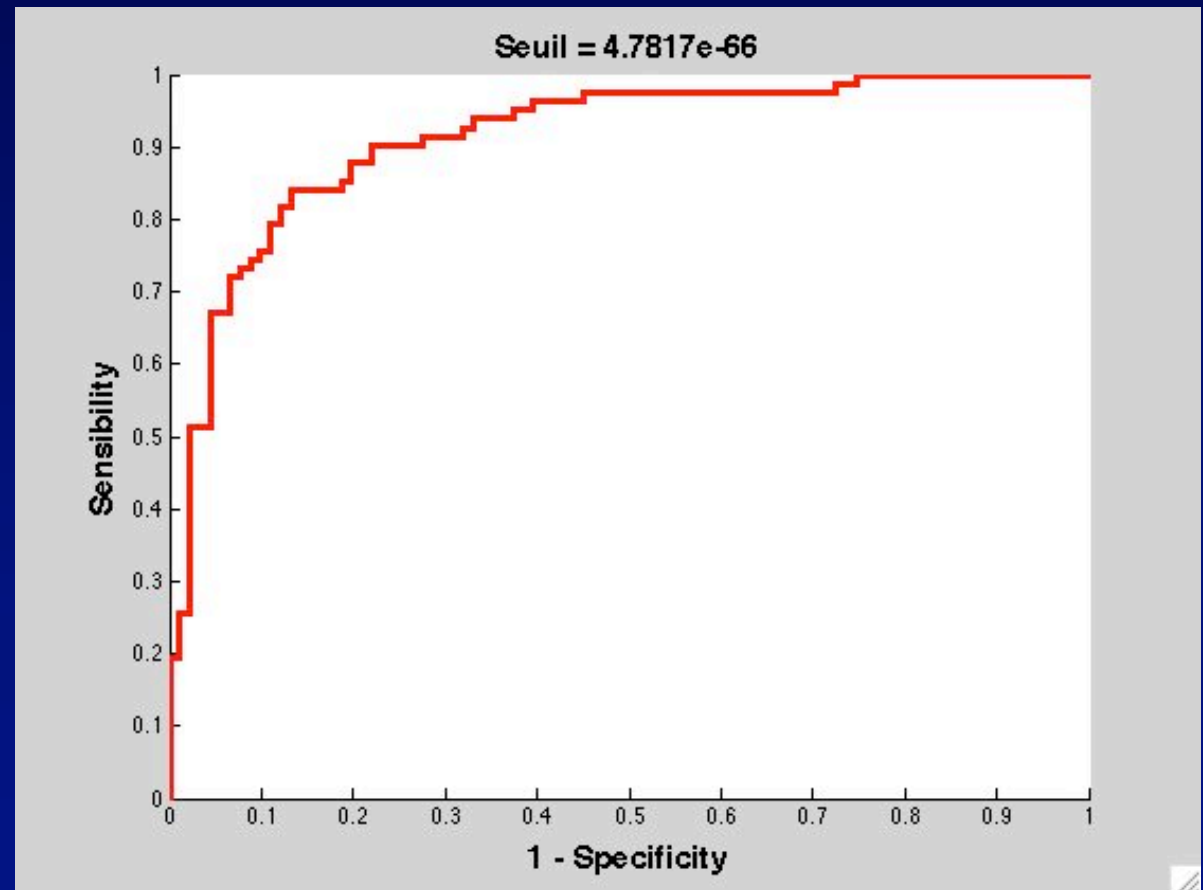
Courbes ROC

Préd° Réf. Seuil Se Sp

	1	2	3	4	5
1	1	1	1	0.0122	1
2	1	1	1	0.0244	1
3	1	1	1	0.0366	1
4	1	1	1	0.0488	1
5	1	1	1	0.061	1
6	1	1	1	0.0732	1
7	1	1	1	0.0854	1
8	1	1	1	0.0976	1
9	1	1	1	0.1098	1
10	1	1	1	0.122	1
11	1	1	1	0.1341	1
12	1	1	1	0.1463	1
13	1	1	1	0.1585	1
14	1	1	1	0.1707	1
15	1	1	1	0.1829	1
16	0.9999	1	0.9999	0.1951	1
17	0.9999	1	0.9999	0.2073	1
18	0.9998	1	0.9998	0.2195	1
19	0.9998	1	0.9998	0.2317	1
20	0.9998	1	0.9998	0.2439	1
21	0.9998	1	0.9998	0.2561	1
22	0.9998	1	0.9998	0.2683	1
23	0.9997	1	0.9997	0.2805	1
24	0.9997	1	0.9997	0.2927	1
25	0.9996	1	0.9996	0.3049	1
26	0.9996	1	0.9996	0.3171	1
27	0.9995	1	0.9995	0.3293	1
28	0.9994	1	0.9994	0.3415	1
29	0.9994	1	0.9994	0.3537	1
30	0.9994	0	0.9994	0.3537	0.989
31	0.9991	0	0.9991	0.3537	0.978
32	0.999	1	0.999	0.3659	0.978
33	0.9989	1	0.9989	0.378	0.978
34	0.9984	1	0.9984	0.3902	0.978
35	0.9983	1	0.9983	0.4024	0.978
36	0.9977	1	0.9977	0.4146	0.978
37	0.9962	1	0.9962	0.4268	0.978
38	0.9961	1	0.9961	0.439	0.978
39	0.996	1	0.996	0.4512	0.978
40	0.9959	0	0.9959	0.4512	0.967
41	0.9947	1	0.9947	0.4634	0.967

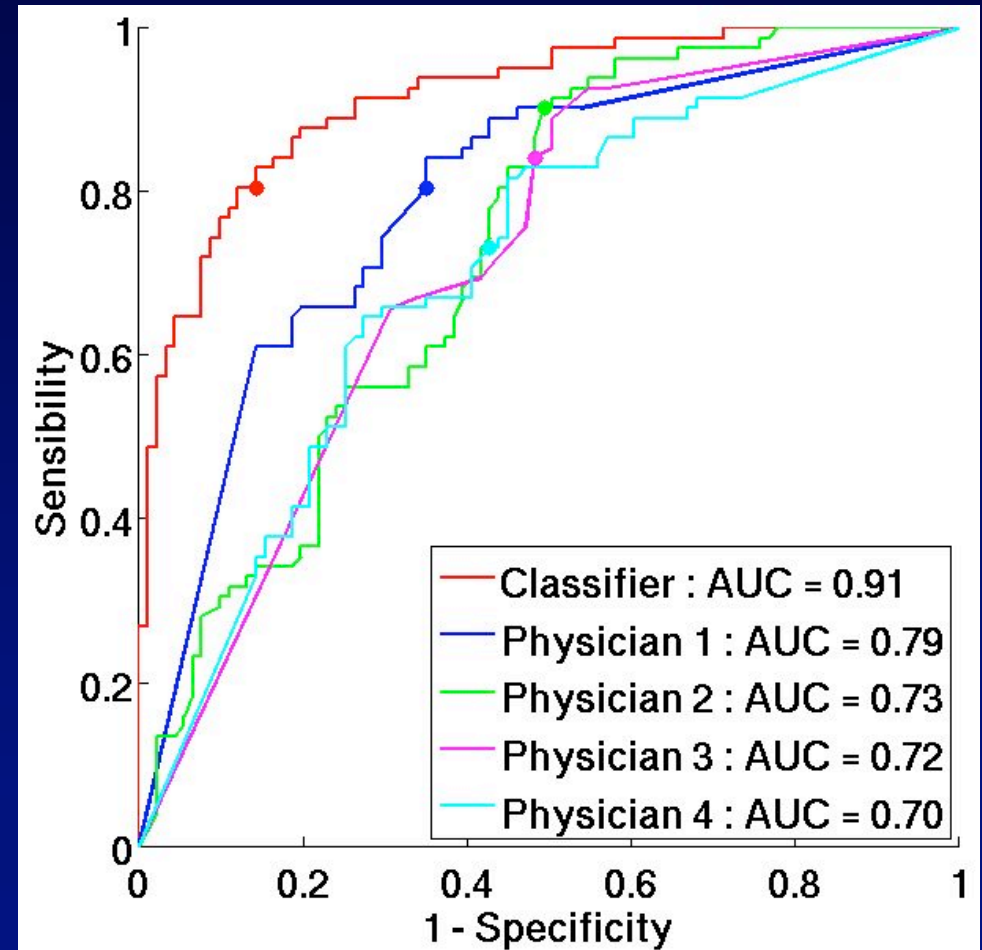
≥ Seuil ⇔ MA

< Seuil ⇔ DFT



Résultats

- Bonnes performances du classifieur par rapport à celles des médecins
- Seuil à 0.5 équilibré entre Se et Sp : important pour ne pas privilégier une pathologie
- Médecin 1 > autres médecins : attendu car il est le plus expérimenté



Effet centre ?

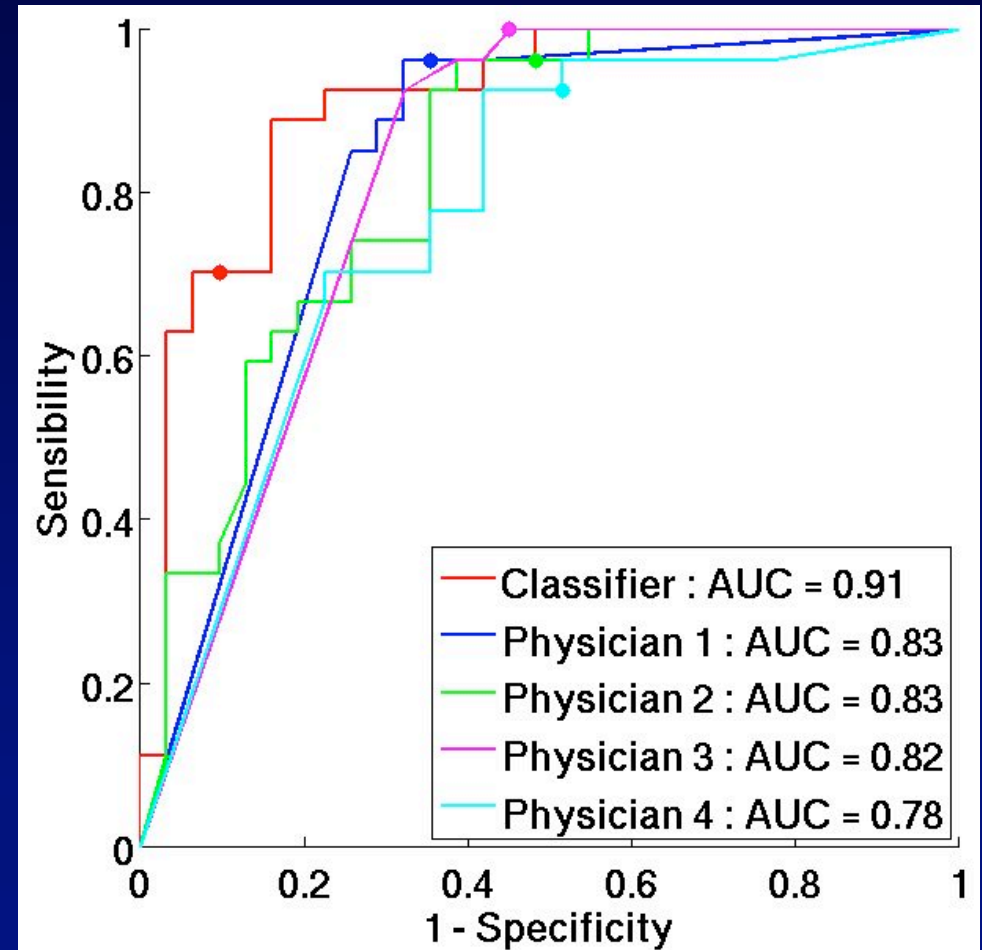
- Les images proviennent de différents centres :
 - Paris (centre des médecins)
 - Toulouse, Montpellier, Nice, ...

- ⇒ Différentes caméras, différents mode de reconstruction, de correction d'atténuation, ...

- ⇒ Les médecins ne sont pas habitués à diagnostiquer les images des autres centres

Images de Paris

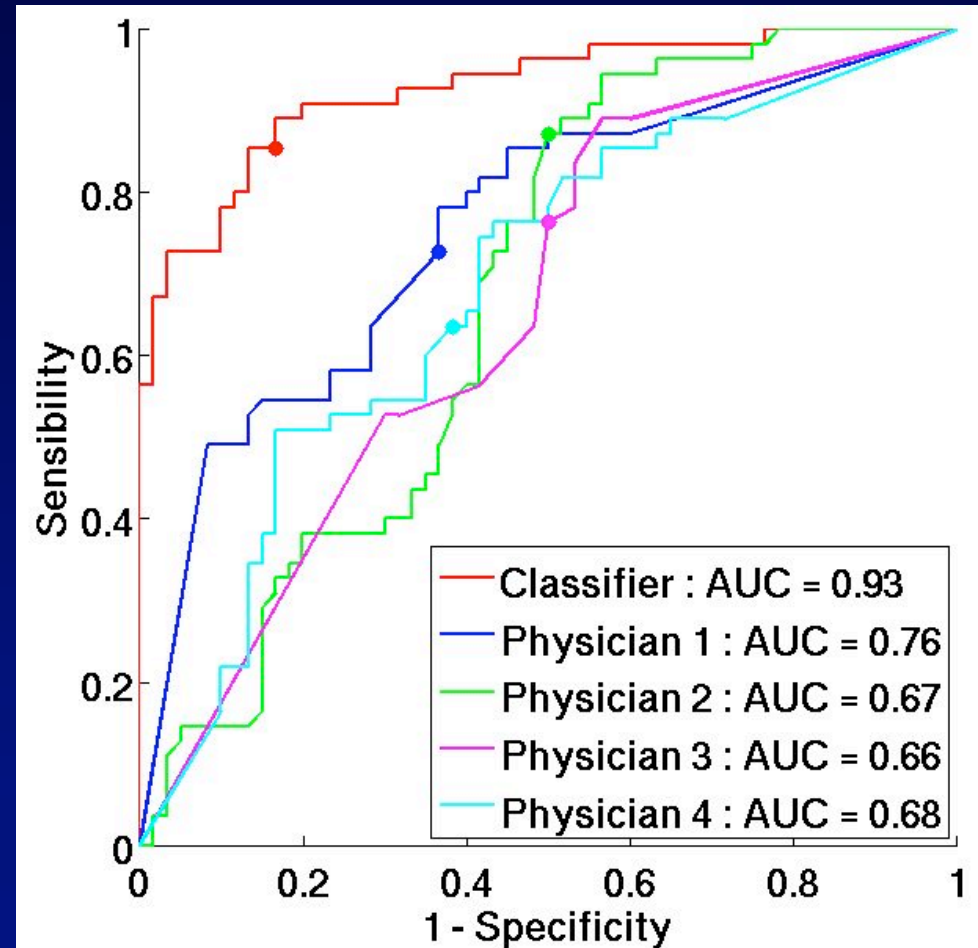
Médecins équivalents
⇒ l'expérience
n'intervient pas sur les
images de Paris



Paris

Images des autres centres

Médecins 1 meilleur
⇒ l'expérience
intervient pour les images
des autres centres



Autres centres

Conclusion

- Classifieur obtient de bonnes performances comparées à celles des médecins
- Classifieur moins sensible à l'effet centre
⇒ Intérêt dans les études multicentriques
- Méthode générique qui peut-être employée pour différencier d'autres pathologies