

À la recherche de la microbulle perdue ou l'analyse des images ultrasonores quadridimensionnelles de contraste

Maxandre Jacqueline¹,
sous la supervision de Stéphanie-Pitre Champagnat²

¹Étudiant en dernière année à l'école Centrale Paris,
option Informatique (ISIA) et filière Recherche (FMR)

²Chargée de recherche CNRS en Imagerie Médicale,
docteur en Physique Nucléaire

Soutenance de stage de fin d'étude, septembre 2016

Sommaire

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

Lignes directrices

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

Le cancer tue

- Dans le monde en 2012
(Source :
cancerresearchuk.org) :
 - 14,1 millions de personnes ont été diagnostiquées avec un cancer ;
 - 8,2 millions de personnes sont mortes du cancer ;
- Souvent une conséquence du vieillissement (cf. ma future thèse à Oxford) [1]



Figure – Patiente atteinte de cancer

Le cancer tue

- Dans le monde en 2012
(Source :
cancerresearchuk.org) :
 - 14,1 millions de personnes ont été diagnostiquées avec un cancer ;
 - 8,2 millions de personnes sont mortes du cancer ;
- Souvent une conséquence du vieillissement (cf. ma future thèse à Oxford) [1]



Figure – Patiente atteinte de cancer

Le cancer tue

- Dans le monde en 2012
(Source :
cancerresearchuk.org) :
 - 14,1 millions de personnes ont été diagnostiquées avec un cancer ;
 - 8,2 millions de personnes sont mortes du cancer ;
- Souvent une conséquence du vieillissement (cf. ma future thèse à Oxford) [1]



Figure – Patiente atteinte de cancer

Le cancer tue

- Dans le monde en 2012
(Source :
cancerresearchuk.org) :
 - 14,1 millions de personnes ont été diagnostiquées avec un cancer ;
 - 8,2 millions de personnes sont mortes du cancer ;
- Souvent une conséquence du vieillissement (cf. ma future thèse à Oxford) [1]



Figure – Patiente atteinte de cancer

Le diagnostic du cancer est imparfait

- Le diagnostic est souvent trop tardif, à cause par exemple du fait que les très petites tumeurs ne sont pas détectées
- L'imagerie actuelle ne permet pas d'étudier de manière satisfaisante la **néo-vascularisation** (définition à suivre) des tumeurs
- La tomodensitométrie (« scanner ») est ionisante et provoque des effets nocifs liés à l'irradiation, dont l'apparition de cancers (!).

Le diagnostic du cancer est imparfait

- Le diagnostic est souvent trop tardif, à cause par exemple du fait que les très petites tumeurs ne sont pas détectées
- L'imagerie actuelle ne permet pas d'étudier de manière satisfaisante la **néo-vascularisation** (définition à suivre) des tumeurs
- La tomodensitométrie (« scanner ») est ionisante et provoque des effets nocifs liés à l'irradiation, dont l'apparition de cancers (!).

Le diagnostic du cancer est imparfait

- Le diagnostic est souvent trop tardif, à cause par exemple du fait que les très petites tumeurs ne sont pas détectées
- L'imagerie actuelle ne permet pas d'étudier de manière satisfaisante la **néo-vascularisation** (définition à suivre) des tumeurs
- La tomodensitométrie (« scanner ») est ionisante et provoque des effets nocifs liés à l'irradiation, dont l'apparition de cancers (!).

L'évaluation de l'effet des traitements anti-cancéreux est difficile

- Comme les **traitements anti-angiogéniques** qui luttent contre le développement des vaisseaux sanguins dans la tumeur
- Et **l'immunothérapie** qui se sert du système immunitaire du patient pour lutter contre les tumeurs cancéreuses

L'évaluation de l'effet des traitements anti-cancéreux est difficile

- Comme les **traitements anti-angiogéniques** qui luttent contre le développement des vaisseaux sanguins dans la tumeur
- Et **l'immunothérapie** qui se sert du système immunitaire du patient pour lutter contre les tumeurs cancéreuses

Lignes directrices

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

L'échographie de contraste...

Échographie de contraste

L'échographie de contraste détecte le **deuxième harmonique du signal** uniquement réémis par l'agent de contraste. Le deuxième harmonique du signal est de fréquence double de la fréquence d'émission de la sonde.

Agent de contraste

L'agent de contraste utilisé en échographie est une solution de **microbulles** qui peuvent entrer en résonance avec les ultrasons de l'échographe. La résonance entraîne la réémission du deuxième harmonique du signal.

L'échographie de contraste...

Échographie de contraste

L'échographie de contraste détecte le **deuxième harmonique du signal** uniquement réémis par l'agent de contraste. Le deuxième harmonique du signal est de fréquence double de la fréquence d'émission de la sonde.

Agent de contraste

L'agent de contraste utilisé en échographie est une solution de **microbulles** qui peuvent entrer en résonance avec les ultrasons de l'échographe. La résonance entraîne la réémission du deuxième harmonique du signal.

...peut imager la néo-vascularisation tumorale

Néo-vascularisation tumorale

Quand une tumeur cancéreuse grossit, elle fait croître de nouveaux vaisseaux, qui forment sa **néo-vascularisation**, pour l'alimenter en nutriments et en oxygène et évacuer ses déchets.

- Les microbulles ont un diamètre suffisamment petit pour rentrer dans les néo-vaisseaux mais suffisamment grand pour ne pas diffuser en dehors.
- Ainsi, le deuxième harmonique du signal reçu par l'échographe provient uniquement de l'intérieur des néo-vaisseaux.

...peut imager la néo-vascularisation tumorale

Néo-vascularisation tumorale

Quand une tumeur cancéreuse grossit, elle fait croître de nouveaux vaisseaux, qui forment sa **néo-vascularisation**, pour l'alimenter en nutriments et en oxygène et évacuer ses déchets.

- Les microbulles ont un diamètre suffisamment petit pour rentrer dans les néo-vaisseaux mais suffisamment grand pour ne pas diffuser en dehors.
- Ainsi, le deuxième harmonique du signal reçu par l'échographe provient uniquement de l'intérieur des néo-vaisseaux.

...peut imager la néo-vascularisation tumorale

Néo-vascularisation tumorale

Quand une tumeur cancéreuse grossit, elle fait croître de nouveaux vaisseaux, qui forment sa **néo-vascularisation**, pour l'alimenter en nutriments et en oxygène et évacuer ses déchets.

- Les microbulles ont un diamètre suffisamment petit pour rentrer dans les néo-vaisseaux mais suffisamment grand pour ne pas diffuser en dehors.
- Ainsi, le deuxième harmonique du signal reçu par l'échographe provient uniquement de l'intérieur des néo-vaisseaux.

L'échographie de contraste quadridimensionnelle promet moins de variabilité et une information plus riche

- L'échographie de contraste quadridimensionnelle (3D dans l'espace auquel on ajoute le temps) est en train de succéder à l'échographie de contraste « 2D+Temps ».
- La prise d'images en trois dimension dans l'espace permet de faciliter la comparaison entre plusieurs examens durant lesquels la sonde était positionnée différemment.
- Grâce à la troisième dimension spatiale, on peut étudier une tumeur dans sa profondeur.

L'échographie de contraste quadridimensionnelle promet moins de variabilité et une information plus riche

- L'échographie de contraste quadridimensionnelle (3D dans l'espace auquel on ajoute le temps) est en train de succéder à l'échographie de contraste « 2D+Temps ».
- La prise d'images en trois dimension dans l'espace permet de faciliter la comparaison entre plusieurs examens durant lesquels la sonde était positionnée différemment.
- Grâce à la troisième dimension spatiale, on peut étudier une tumeur dans sa profondeur.

L'échographie de contraste quadridimensionnelle promet moins de variabilité et une information plus riche

- L'échographie de contraste quadridimensionnelle (3D dans l'espace auquel on ajoute le temps) est en train de succéder à l'échographie de contraste « 2D+Temps ».
- La prise d'images en trois dimension dans l'espace permet de faciliter la comparaison entre plusieurs examens durant lesquels la sonde était positionnée différemment.
- Grâce à la troisième dimension spatiale, on peut étudier une tumeur dans sa profondeur.

Lignes directrices

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

La résolution spatiale de la sonde est inconnue...

Résolution spatiale

La **résolution spatiale** est la distance minimale, en unité de longueur, à laquelle on arrive à distinguer, sur une image produite par un système d'imagerie, deux objets ponctuels imagés.

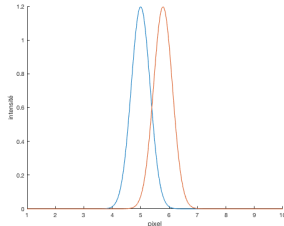


Figure – On considère que ces deux pics d'intensité sont à la **résolution spatiale** du système d'imagerie.

La résolution spatiale de la sonde est inconnue...

Résolution spatiale

La **résolution spatiale** est la distance minimale, en unité de longueur, à laquelle on arrive à distinguer, sur une image produite par un système d'imagerie, deux objets ponctuels imagés.

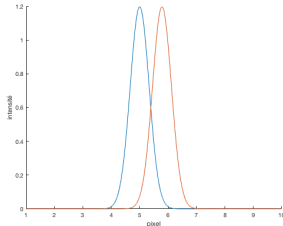


Figure – On considère que ces deux pics d'intensité sont à la **résolution spatiale** du système d'imagerie.

ce qui expose au risque d'artefact du volume partiel

Artefact de volume partiel

L'effet qui fait que des objets qui font une taille inférieure à 3 fois la résolution spatiale vont voir leurs intensités à l'image altérées par rapport à la réalité.[3]

- L'altération de l'intensité des images par rapport à la réalité peut conduire à des **erreurs de diagnostic**.
- Si l'on connaît la résolution spatiale d'un détecteur, on peut corriger cet artefact.[3]

ce qui expose au risque d'artefact du volume partiel

Artefact de volume partiel

L'effet qui fait que des objets qui font une taille inférieure à 3 fois la résolution spatiale vont voir leurs intensités à l'image altérées par rapport à la réalité.[3]

- L'altération de l'intensité des images par rapport à la réalité peut conduire à des **erreurs de diagnostic**.
- Si l'on connaît la résolution spatiale d'un détecteur, on peut corriger cet artefact.[3]

ce qui expose au risque d'artefact du volume partiel

Artefact de volume partiel

L'effet qui fait que des objets qui font une taille inférieure à 3 fois la résolution spatiale vont voir leurs intensités à l'image altérées par rapport à la réalité.[3]

- L'altération de l'intensité des images par rapport à la réalité peut conduire à des **erreurs de diagnostic**.
- Si l'on connaît la résolution spatiale d'un détecteur, on peut corriger cet artefact.[3]

L'artefact de volume partiel a deux causes

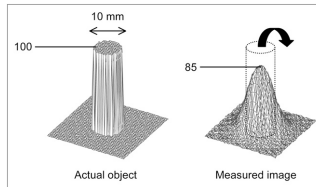


Figure – 1ère cause de l'artefact : l'imprécision du système d'imagerie [3]

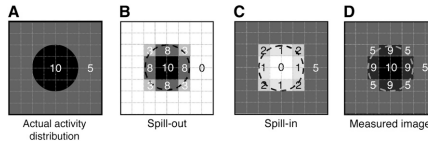


Figure – 2ème cause : l'échantillonnage de l'image en pixels [3]

L'artefact de volume partiel a deux causes

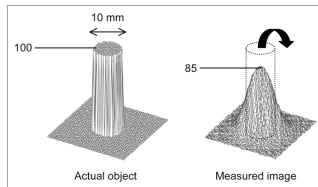


Figure – 1ère cause de l'artefact : l'imprécision du système d'imagerie [3]

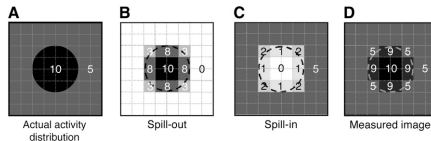


Figure – 2ème cause : l'échantillonnage de l'image en pixels [3]

Lignes directrices

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

Mon programme permet d'afficher les images, sélectionner des régions d'intérêt et créer des courbes d'intensités

- Mon programme permet de :
 - afficher les images acquises au moyen de l'échographe Aplio 500 de Toshiba Medical Systems et sélectionner une zone de l'image qui nous intéresse, qu'on appelle **région d'intérêt**.
 - afficher des courbes montrant l'évolution de l'intensité du signal suivant différents axes, qu'on appelle **courbes d'intensité**.
 - **détecter les pics** (maximums locaux) de ces courbes pour par exemple calculer la résolution spatiale de l'image.

Mon programme permet de caractériser l'hétérogénéité de la vascularisation tumorale

- Les tumeurs cancéreuses sont connues pour le développement anarchique des néo-vaisseaux, caractérisés par des vaisseaux qui fuient, sont dilatés et sont connectés entre eux de manière désorganisée. [2]
- L'équipe à laquelle j'appartiens cherche à trouver le meilleur indicateur quantitatif de cette hétérogénéité pour diagnostiquer le cancer et évaluer la réponse aux traitements.
- Mon programme permet de calculer différents indicateurs de l'hétérogénéité de la région d'intérêt sélectionnée.

Mon programme permet de caractériser l'hétérogénéité de la vascularisation tumorale

- Les tumeurs cancéreuses sont connues pour le développement anarchique des néo-vaisseaux, caractérisés par des vaisseaux qui fuient, sont dilatés et sont connectés entre eux de manière désorganisée. [2]
- L'équipe à laquelle j'appartiens cherche à trouver le meilleur indicateur quantitatif de cette hétérogénéité pour diagnostiquer le cancer et évaluer la réponse aux traitements.
- Mon programme permet de calculer différents indicateurs de l'hétérogénéité de la région d'intérêt sélectionnée.

Mon programme permet de caractériser l'hétérogénéité de la vascularisation tumorale

- Les tumeurs cancéreuses sont connues pour le développement anarchique des néo-vaisseaux, caractérisés par des vaisseaux qui fuient, sont dilatés et sont connectés entre eux de manière désorganisée. [2]
- L'équipe à laquelle j'appartiens cherche à trouver le meilleur indicateur quantitatif de cette hétérogénéité pour diagnostiquer le cancer et évaluer la réponse aux traitements.
- Mon programme permet de calculer différents indicateurs de l'hétérogénéité de la région d'intérêt sélectionnée.

Mon programme permet de garder la taille des données raisonnable

- L'inconvénient des données quadridimensionnelles est l'espace qu'elles occupent en mémoire. 45 pas de temps de données 4D compressées font déjà 720 mégaoctets.
- On constate que les images de l'arrivée des microbulles dans la tumeur et du début de leur départ sont très importantes pour déterminer ses caractéristiques, mais que les images suivantes sont moins importantes.
- Mon programme permet de sauvegarder toutes les images de la phase importante, et moins d'images de la phase moins importante (par exemple, 1 sur 10). Autrement dit on veut pouvoir **sous-échantillonner** les images.

Mon programme permet de garder la taille des données raisonnable

- L'inconvénient des données quadridimensionnelles est l'espace qu'elles occupent en mémoire. 45 pas de temps de données 4D compressées font déjà 720 mégaoctets.
- On constate que les images de l'arrivée des microbulles dans la tumeur et du début de leur départ sont très importantes pour déterminer ses caractéristiques, mais que les images suivantes sont moins importantes.
- Mon programme permet de sauvegarder toutes les images de la phase importante, et moins d'images de la phase moins importante (par exemple, 1 sur 10). Autrement dit on veut pouvoir **sous-échantillonner** les images.

Mon programme permet de garder la taille des données raisonnable

- L'inconvénient des données quadridimensionnelles est l'espace qu'elles occupent en mémoire. 45 pas de temps de données 4D compressées font déjà 720 mégaoctets.
- On constate que les images de l'arrivée des microbulles dans la tumeur et du début de leur départ sont très importantes pour déterminer ses caractéristiques, mais que les images suivantes sont moins importantes.
- Mon programme permet de sauvegarder toutes les images de la phase importante, et moins d'images de la phase moins importante (par exemple, 1 sur 10). Autrement dit on veut pouvoir **sous-échantillonner** les images.

Démonstration du programme que j'ai développé pour répondre à tous les défis présentés

- Mon programme s'appelle « Ultrasound 4D Images Analyser »
- Il est accessible sur le site de **contrôle de version** GitHub, qui offre au téléchargement toutes les versions du logiciel.
Le lien pour y accéder est le suivant :
https://github.com/MaxandreJ/Ultrasound_4D_Images_Analyser
- Je vais vous en faire une démonstration.

Démonstration du programme que j'ai développé pour répondre à tous les défis présentés

- Mon programme s'appelle « Ultrasound 4D Images Analyser »
- Il est accessible sur le site de **contrôle de version** GitHub, qui offre au téléchargement toutes les versions du logiciel.
Le lien pour y accéder est le suivant :
https://github.com/MaxandreJ/Ultrasound_4D_Images_Analyser
- Je vais vous en faire une démonstration.

Démonstration du programme que j'ai développé pour répondre à tous les défis présentés

- Mon programme s'appelle « Ultrasound 4D Images Analyser »
- Il est accessible sur le site de **contrôle de version** GitHub, qui offre au téléchargement toutes les versions du logiciel.
Le lien pour y accéder est le suivant :
https://github.com/MaxandreJ/Ultrasound_4D_Images_Analyser
- Je vais vous en faire une démonstration.

Un programme utilisable par tous

- Son interface graphique, ses commandes aux clavier et à la souris et ses bulles d'aides facilitent son utilisation par des personnes variées :
 - radiologues ;
 - techniciens d'analyse d'images ;
 - ingénieurs ;
 - chercheurs.

Un programme fait pour durer

- Une **programmation orientée objet** qui clarifie le code.
- Une organisation qui suit le patron de conception **modèle-vue-contrôleur** qui permet de bien séparer l'affichage des traitements.
- Un code :
 - lisible (noms de variables explicites, commentaires),
 - accessible sur GitHub,
 - robuste (gestion des erreurs, exemple de test unitaire)
 - bien documenté (bulles d'aide, schémas, fichier « lisez-moi », explications dans mon rapport de stage).
- Je vais vous présenter l'organisation de mon code.

Lignes directrices

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

On a calculé une première approximation de la résolution spatiale

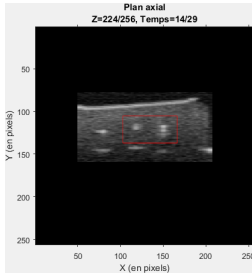


Figure – Région d'intérêt sélectionnée sur l'image échographique. Le signal de deux tuyaux est en son centre.

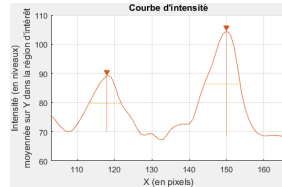


Figure – Les deux pics de signal correspondant aux deux tuyaux imagés.

et voici notre résultat

- Nous avons calculé qu'une première approximation de la résolution spatiale de la sonde quadridimensionnelle PLT-1204MV 12MHz en imagerie de contraste est de **1,57 millimètres selon l'axe x** de la sonde.

Lignes directrices

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

Résumé

- L' **échographie de contraste quadridimensionnelle** ouvre de nouvelles possibilités de diagnostic du cancer et d'évaluation des traitements,
- Mon **logiciel** d'analyse d'images 4D est accessible, utilisable, documenté, structuré, robuste, compréhensible, évolutif et fonctionnel.

Lignes directrices

1 Motivation

- Améliorer le diagnostic du cancer et l'évaluation de la réponse aux traitements

2 Méthode

- Utiliser l'échographie de contraste quadridimensionnelle pour améliorer l'imagerie du cancer...
- ...en prenant soin d'évaluer ses performances avant de l'utiliser sur des patients...
- ...et de pouvoir analyser les images qu'elle produit avec le logiciel que j'ai développé.

3 Résultats

- Une première approximation de la résolution spatiale

4 Résumé et perspectives

- Résumé
- Perspectives

Perspectives

- Se servir de mon logiciel pour :
 - finir de déterminer la résolution spatiale suivant tous les axes en imagerie de contraste 4D ;
 - valider et utiliser un indicateur de l'hétérogénéité fiable pour déterminer l'état d'avancement du cancer et la réponse au traitement ;
 - sous-échantillonner les images pour permettre l'utilisation de l'échographie 4D sur des patients sans être submergé par le volume des données.
- **Poursuive le développement de mon logiciel** pour :
 - qu'il puisse charger des images « 2D+Temps » et des formats issus d'autres échographes ;
 - qu'il ait plus de fonctions (par exemple le calcul de l'aire sous la courbe d'intensité) ;
 - qu'il soit plus rapide et plus testé.

Références I



EVAF KAHANA, GARY T DEIMLING, JULIA H ROSE,
KAREN F BOWMAN, and ROBERT H MILLER.

Cancer in the elderly.

Transactions of the American Clinical and Climatological Association, 117, 2006.



Vinay Kumar, Abul K Abbas, and Jon C Aster.

Robbins basic pathology.

Elsevier Health Sciences, 2012.



Marine Soret, Stephen L Bacharach, and Irene Buvat.

Partial-volume effect in pet tumor imaging.

Journal of Nuclear Medicine, 48(6) :932–945, 2007.

Dispositif expérimental

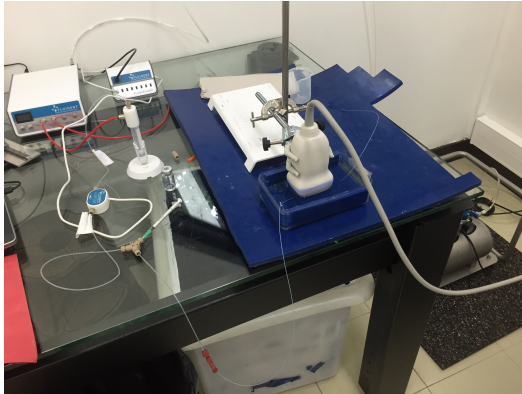


Figure – Le dispositif expérimental utilisé pour obtenir nos résultats.