

Rapport de stage à l'Hôpital National de la vision : Extraction de biomarqueurs dans des images de rétines pour l'ophtalmologie

Simon Queric

Juillet-Août 2023



Remerciements

Je tiens à remercier mon encadrant Michael Atlan pour m'avoir accueilli dans son équipe à l'Hôpital des 15-20 cet été, ainsi que ses deux doctorants Yohan et Zofia et mes costagiaires Jeanne, Yohan et Baptiste.

1 Mission du stage

Mon stage a eu lieu à l'Hôpital des 15-20 au centre d'investigation clinique dans l'équipe de Michael Atlan qui développe un logiciel (<http://www.digitalholography.org/>) de traitement d'images de rétines, obtenues par une technique optique appelée Holographie Laser Doppler (LDH). Il s'agit d'une méthode non invasive (i.e qui ne nécessite pas d'intervention chirurgicale ou d'injection de substances) pour imager la rétine. L'application principale de cette méthode est le suivi de pathologie par un ophtalmologue. Le logiciel développé a pour but d'obtenir des résultats quantitatifs. L'équipe conçoit des méthodes de calcul du débit sanguin dans les vaisseaux de la rétine et de la résistivité artérielle qui sont des indicateurs médicaux pertinents.

Les différentes missions de mon stage ont été d'implémenter des algorithmes pour les doctorants de l'équipe et d'enrichir le code du logiciel avec mes costalgiaires, notamment celui de la segmentation.

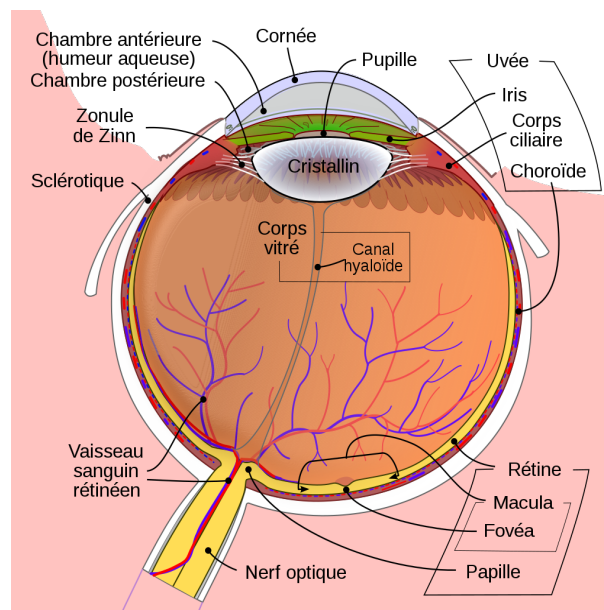


Figure 1: Schéma de l'oeil humain (tiré de [7])

2 Notions de physiologie

Le *cycle cardiaque* est le phénomène périodique durant lequel le coeur se détend pour se remplir de sang (la diastole), puis se contracte en expulsant le sang (la systole). La fréquence de ce phénomène périodique est appelée fréquence cardiaque.

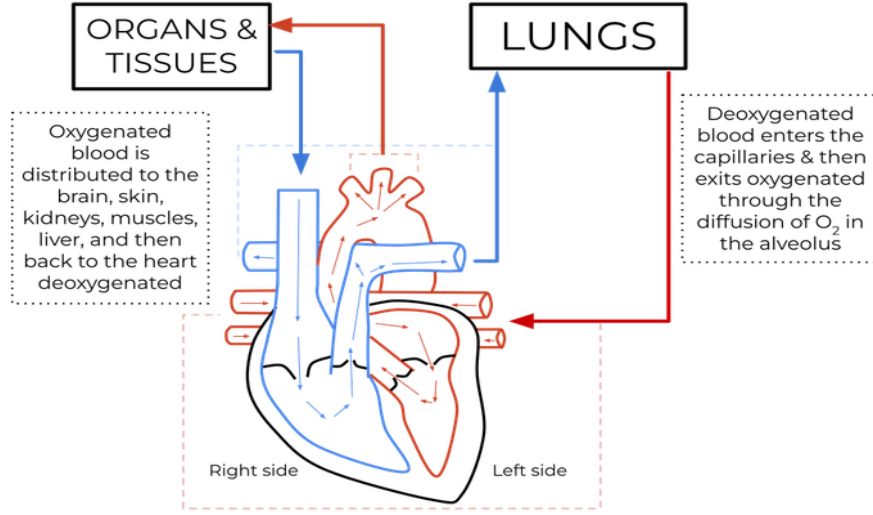


Figure 2: Schéma de la circulation sanguine (tiré de [8])

Les *artères* sont des vaisseaux transportant du sang oxygéné du coeur vers les tissus et organes, et du sang non oxygéné du coeur vers les poumons. Les *veines* sont des vaisseaux transportant du sang non oxygéné des tissus et organes vers le coeur et du sang oxygéné des poumons vers le coeur. La figure 2 est un schéma du système circulatoire sanguin.

3 Acquisition des images

Les images sont obtenues par LDH (voir [1]), avec une caméra ultrarapide dont la fréquence d'échantillonnage peut varier de 20 kHz à 90 kHz. La résolution d'un pixel est de l'ordre de 10 à 20 μm . La caméra capture des hologrammes qu'il faut reconstruire à l'aide de transformée de Fourier, ce qui fait passer dans le domaine fréquentiel. L'intensité de chaque pixel a donc la dimension d'une fréquence dont l'unité est le Hertz (Hz). Les images obtenues sont des images du fond de la rétine sur lesquelles on peut observer les vaisseaux sanguins rétiens et choréidiens.

4 Traitement des images

Segmentation

On dispose de vidéos de fonds de rétines obtenues par holographie digitale à partir desquelles on cherche des informations médicales pertinentes (cycle cardiaque, résistivité artérielle, débit sanguin). Une telle vidéo est représentée par une suite de matrices $(I(x, y, t))_{x,y,t}$ qui est un cube de pixels. Les dimensions spatiales des vidéos traitées étaient de 512×512 , 768×768 et 1023×1023 px, les dimensions temporelles sont de l'ordre de quelques centaines d'images par vidéo. On peut réaliser plusieurs opérations algébriques sur ces vidéos comme la *moyenne spatiale* définie par $\frac{1}{n_x n_y} \sum_{x,y} I(x, y, t)$ qui est donc un signal

à une dimension. On peut également calculer la *moyenne temporelle* définie par $\frac{1}{n_t} \sum_t I(x, y, t)$ qui correspond à l'image moyenne de la vidéo. On peut définir l'image écart-type de la même manière.

En observant les vidéos, on remarque que le signal des artères (correspondant à l'onde de pouls) est fort et présente de grandes amplitudes, on voit les artères pulser contrairement aux veines et les vaisseaux de la choroïde sont flous à l'image. Le signal des artères est important car c'est lui qui contient des informations sur les cycles cardiaques.

Pour extraire ce signal on cherche donc à obtenir un masque de segmentation des artères. La moyenne spatiale sur ce masque donne ainsi le signal présent dans les artères.

Avec mes co-stagiaires nous avons contribué à l'amélioration de l'algorithme de segmentation. Nous nous sommes appuyés sur des fonctions déjà existantes en tentant d'éliminer certains paramètres pour rendre cette segmentation la plus automatique possible. Voici une présentation générale de la méthode.

Filtre de Frangi pour détecter les vaisseaux de la rétine

Le filtre de Frangi, proposé dans [2] et dont certains détails d'implémentation sont expliqués dans [3] et [4], est un algorithme de prétraitement détectant les structures tubulaires dans des images comme les vaisseaux sanguins de la rétine. Il consiste à (1) lisser l'image en la moyennant localement avec un filtre gaussien, puis (2) à calculer la matrice hessienne de l'image en chaque pixel. Ces deux opérations peuvent être réalisées en une seule en remarquant que :

$$\frac{\partial^2(I * G_\sigma)}{\partial x_i \partial x_j} = I * \frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial x_i \partial x_j}$$

où I est l'image, G_σ un noyau gaussien de paramètre σ , $i, j \in \{1, 2\}$ et $*$ est l'opération de convolution.

On calcule les valeurs propres de la hessienne en chaque pixel et on les ordonne par valeur absolue : $|\lambda_1(x, y)| \geq |\lambda_2(x, y)|$.

On pose

$$R_b = \frac{|\lambda_1|}{|\lambda_2|} \tag{1}$$

$$S = \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2} \tag{2}$$

Le filtre de Frangi transforme l'image $(I(x, y))_{x, y}$ en l'image :

$$V_\sigma(x, y) = \begin{cases} 0 & \text{si } \lambda_2(x, y) = 0 \\ \exp\left(-\frac{R_b^2(x, y)}{2\alpha^2}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{S^2(x, y)}{2\beta^2}\right)\right) & \text{sinon} \end{cases}$$

où α et β sont deux paramètres du filtre qui n'ont pas beaucoup d'influence. α est souvent pris égale à 1 et $\beta = \max_{x, y} S(x, y)$. On peut interpréter géométriquement une image en niveaux de gris comme une surface dans \mathbb{R}^3 constituée de cols et de vallées. Les valeurs propres de la hessienne λ_1 et λ_2 correspondent aux courbures minimale et maximale et les vecteurs propres associés représentent les axes de ces courbures.

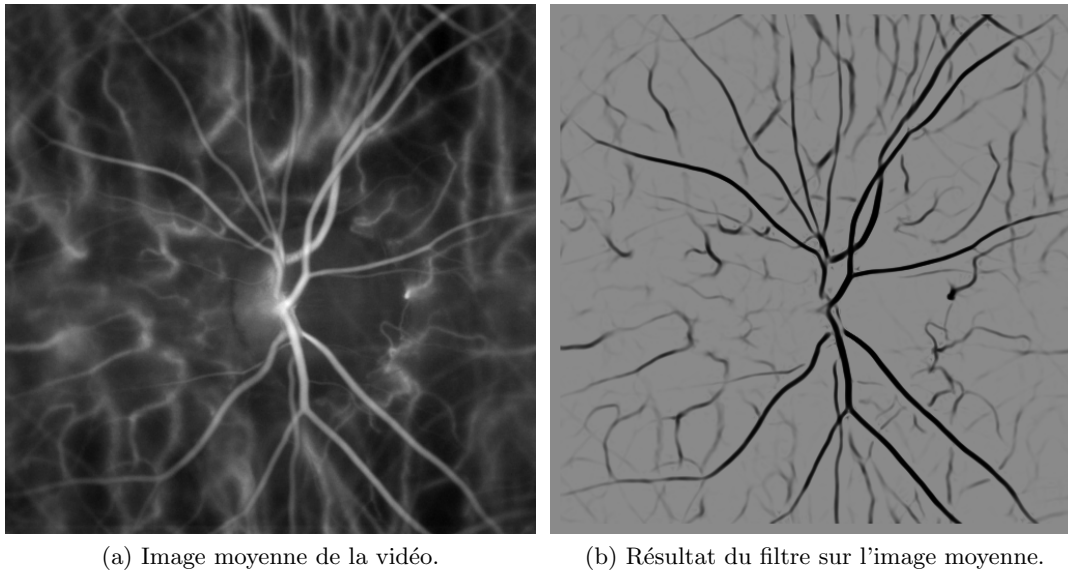


Figure 3: Exemple d'image de rétine obtenue par holographie digitale avant et après application du filtre de Frangi en nuances de gris inversées.

À la suite de ce filtre, on applique un seuillage adaptatif pour obtenir un masque (i.e une image en noir et blanc, constituée de 0 et de 1) des vaisseaux de la rétine : les pixels blancs correspondent à des vaisseaux sanguins et les noirs au fond de l'image (qui correspond à la choroïde). On peut également garder les composantes connexes les plus importantes afin d'éliminer des bords de choroïde qui ne sont pas désirés.

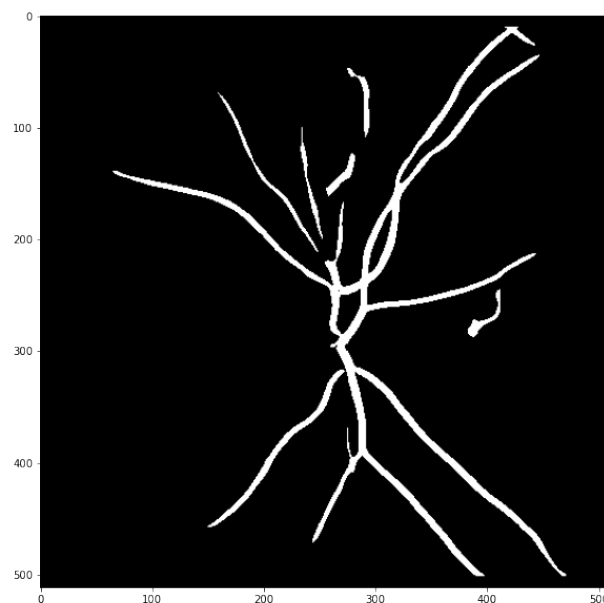


Figure 4: Masque des vaisseaux de la rétine obtenu après seuillage et sélection des composantes connexes les plus importantes.

Distinguer les artères des veines

La distinction artères/veines présente un intérêt médical particulier. En effet, comme dit plus haut, le signal des artères peut être relié à la vitesse du sang

(ce qui est expliqué plus bas). La distinction automatique artères/veines a notamment été étudiée par Léo Puyot dans sa thèse [1]. Le signal des artères présente de grandes amplitudes comparé à celui des veines (qui lui est quasiment constant). En effet, à la systole (l'instant du cycle cardiaque où le coeur se contracte et expulse du sang), l'amplitude du débit sanguin dans les artères est élevée et celui des veines est faible. À l'inverse, à la diastole (l'instant où le coeur se détend et se remplit de sang), l'amplitude du débit est plus faible dans les artères que dans les veines. C'est ce qui est observé à l'image : on voit le signal des artères pulser et celui des veines rester constant. On peut donc exploiter le fait que le signal a une forte dispersion dans les artères pour distinguer automatiquement veines et artères.

De plus, les signaux des artères et ceux des veines sont en légère opposition de phase ce qui fournit une information supplémentaire pour faire la distinction. En ayant une approximation du signal des artères $s(t)$, on peut distinguer les pixels correspondant à des veines de ceux correspondant à des artères en calculant la corrélation avec $s(t)$. Pour un pixel appartenant au masque des vaisseaux obtenu avec le filtre de Frangi, si la corrélation est supérieure à un seuil, le pixel appartient à une artère, sinon il appartient à une veine. Cette première approximation du signal des artères est obtenu en multipliant chaque *frame* de la vidéo par l'écart type de la vidéo et en moyennant spatialement la vidéo obtenue. Cela donne un signal à une dimension temporelle qui correspond au signal artériel.

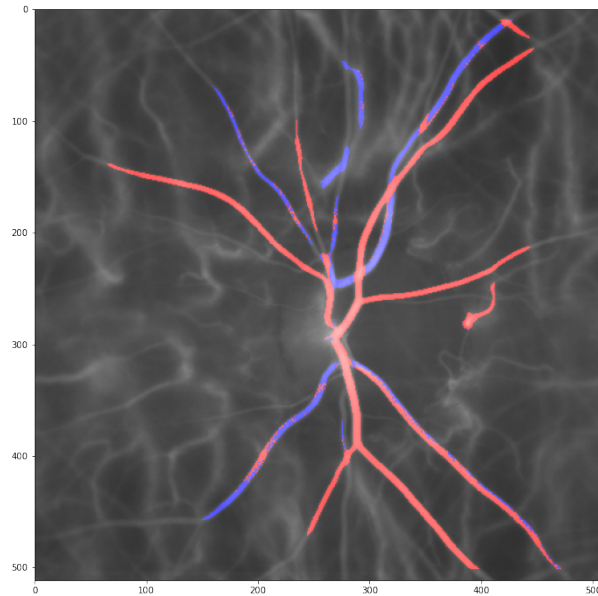


Figure 5: Distinction veine/artère (les veines sont en bleu et les artères en rouge). Le vaisseau en bas à droite est mal segmenté.

Cette première distinction entre artère et veine ne permet pas forcément de classer un vaisseau dans l'une des catégories. La figure 5 montre que certains vaisseaux présentent des pixels veine et artère. Pour remédier à ce problème nous avons choisi de couper les vaisseaux en branches et de classer chaque branche en prenant la classe majoritaire.

La séparation du masque des vaisseaux en deux masques artères/veines permet alors d'isoler avec une plus grande précision le signal des artères.

Test de U-Net pour la segmentation des vaisseaux

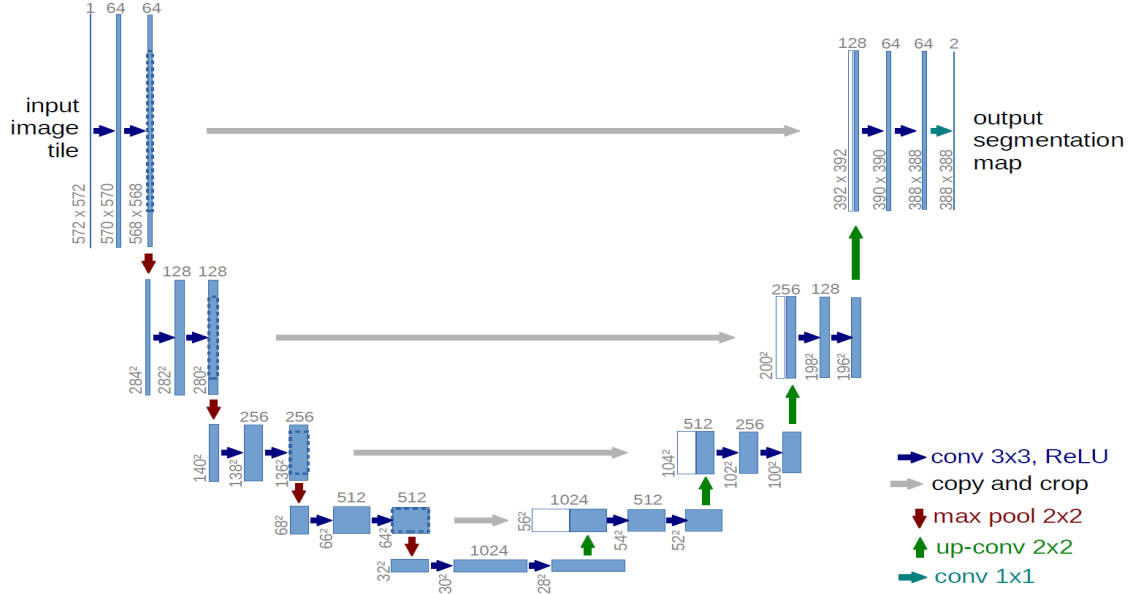


Figure 6: Architecture du réseau de neurones U-Net proposé dans [5].

Pendant les deux dernières semaines de mon stage, j'ai testé l'algorithme U-Net ([5]) qui est un algorithme de Deep Learning classique pour segmenter des images médicales. Un code écrit en PyTorch peut être trouvé sur le dépôt github [9]. J'ai effectué l'entraînement sur les GPU de Télécom Paris. Le modèle U-Net tire parti de *l'augmentation de données* qui consiste à ajouter à l'ensemble des images d'entraînement les symétries et rotations de multiples de $\pi/4$ des images du jeu de données afin d'améliorer la robustesse et rendre le modèle invariant par rotation et symétrie. L'augmentation de données permet également d'avoir d'avantage de données d'entraînement.

Un algorithme de Deep Learning correspond à la donnée d'une architecture, d'une fonction de perte (*loss function* en anglais) et à une méthode d'optimisation. La fonction de perte classique utilisée pour la segmentation est l'entropie croisée. Les méthodes d'optimisation les plus couramment utilisées sont la descente de gradient stochastique et son extension élaborée appelée *Adam optimizer*.

Une amélioration possible de ce modèle est d'ajouter une étape de prétraitement. On peut choisir d'envoyer en entrée les images filtrées avec Frangi (c'est ce qui a été fait pour obtenir les résultats de la figure 7). Pour différencier les artères des veines on pourrait également ajouter l'image écart-type de la vidéo ou la corrélation sur l'un des canaux en entrée (c'est ce qui a été fait pour obtenir les résultats de la figure 8).

Les avantages de cette architecture sont son efficacité et sa rapidité sur des images de 512x512 px. Peu de données d'entraînement sont nécessaires grâce à l'augmentation de données et le pré-traitement des images améliorent considérablement la segmentation des vaisseaux.

Les principaux inconvénients sont la durée de l'entraînement (1 heure pour un jeu de données d'entraînement constitué de 9 ($\times 4$ symétries et rotations = 36 après augmentation) images de 512x512 px avec un GPU Tesla K80). Un autre problème est que le temps de calcul est significativement plus long pour des images de 1023x1023 px. Le sur-apprentissage des données d'entraînement peut également être un problème si celles-ci ne sont pas assez diversifiées. Une fois entraîné, le modèle est une boîte noire qui est fixée.

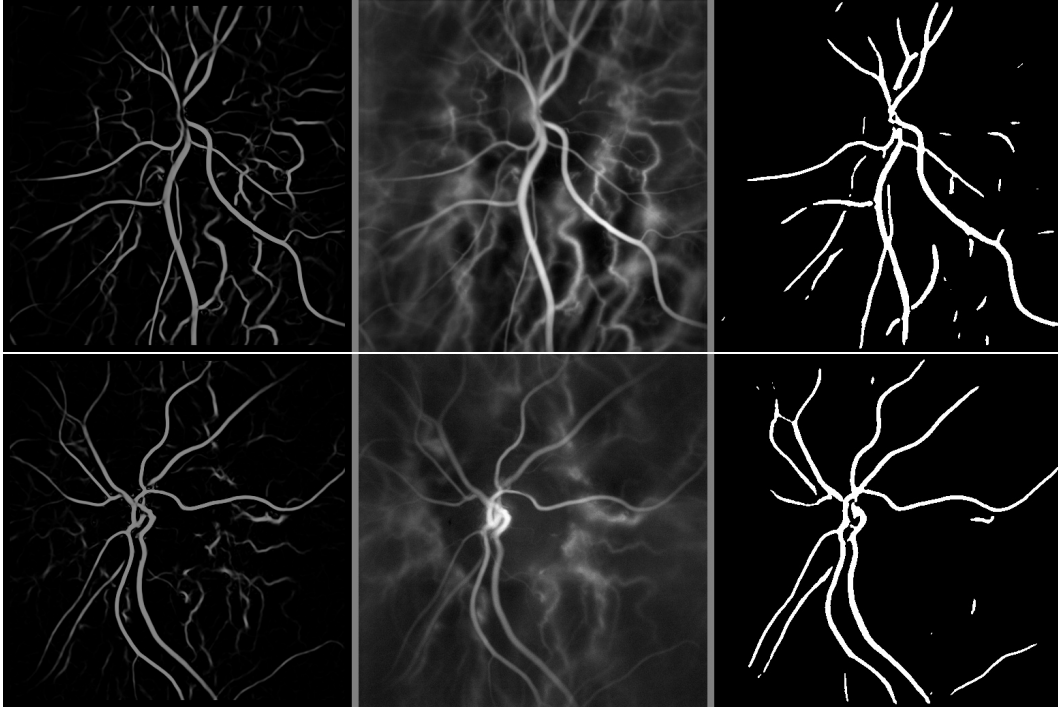


Figure 7: Exemples de segmentations obtenues avec U-Net sur des images tests. La première colonne correspond au filtre de Frangi, la deuxième à l'image moyenne et la troisième à la segmentation

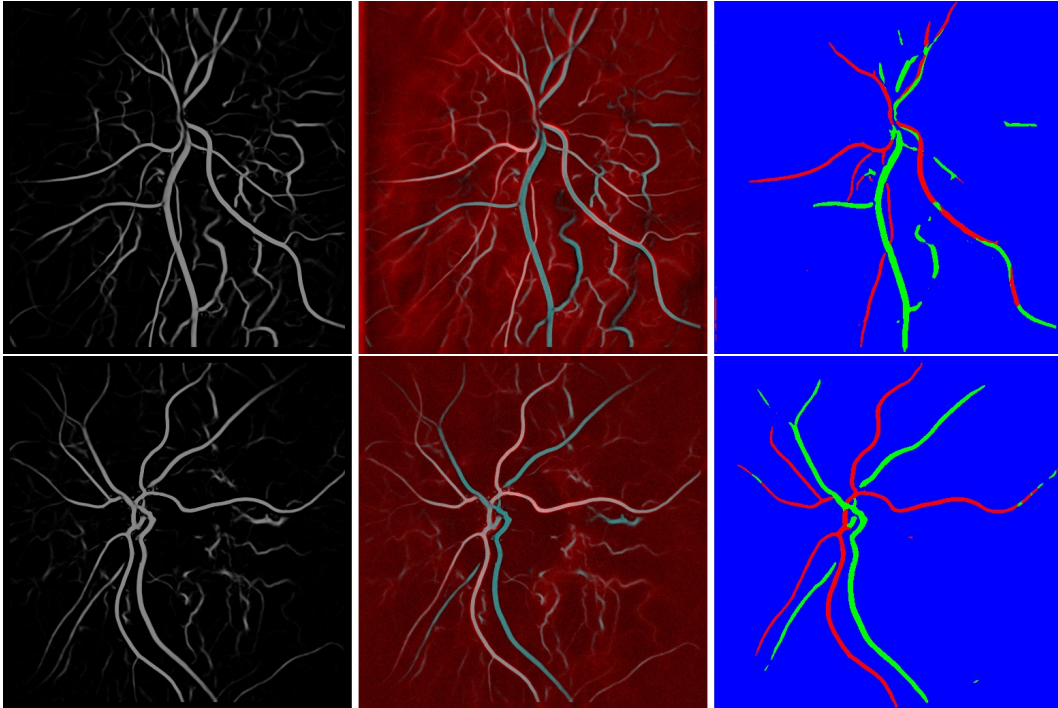


Figure 8: Exemples de segmentations avec distinction veines/artères obtenues avec U-Net sur des images tests. La première colonne correspond au filtre de Frangi, la deuxième à un prétraitement effectué sur la vidéo que l'on envoie en entrée de U-Net. La troisième colonne correspond à la segmentation obtenue.

5 Analyse de l'onde de pouls

5.1 Calcul du débit sanguin

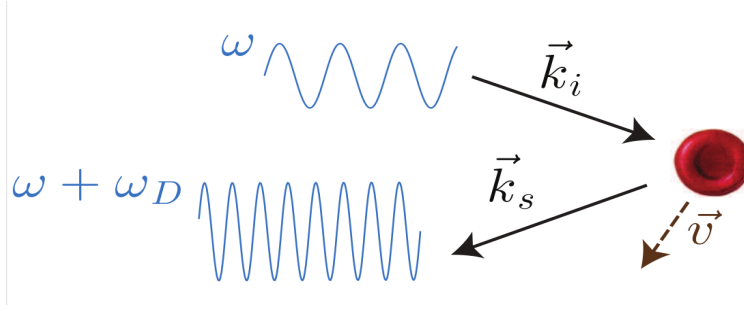


Figure 9: Décalage de fréquence Doppler d'un faisceau optique lors de la diffusion par une particule en mouvement : le décalage de fréquence est proportionnel à la vitesse du diffuseur et au produit scalaire entre le vecteur vitesse et la différence des vecteurs d'ondes impliqués. (image et légende tirées de [1])

Les images obtenues après reconstruction des hologrammes correspondent à des cartes de fréquences. Le contraste entre les artères de la rétine et la choroïde est dû à un décalage en fréquences par effet Doppler : la lumière rétrodiffusée par les globules rouges (qui se comportent alors comme des émetteurs de lumière avec une certaine vitesse) change légèrement de fréquence (Le décalage est de l'ordre de 1 kHz) comme expliqué par Léo Puyot dans [1] et par la figure 9. Ce décalage Doppler est directement lié à la vitesse des globules rouges ce qui permet de remonter à la vitesse du sang puis au débit qui vérifie :

$$\text{débit} = \text{vitesse} \times \text{aire de la section du vaisseau sanguin}$$

La moyenne spatiale du signal des artères obtenue grâce à la segmentation, est reliée à la vitesse du sang dans un système d'unité arbitraire. Le décalage Doppler $\Delta\omega$ vérifie :

$$\Delta\omega = \text{signal artère} - \text{signal background}$$

Si V est la vitesse du sang, alors :

$$\Delta\omega \propto V$$

Une constante multiplicative reste à déterminer. Cette constante peut être estimée en la calculant pour des patients sains dont on sait que la vitesse moyenne du sang dans les artères est de $40 \mu\text{L}/\text{min}$.

5.2 Résistivité artérielle

La *résistivité artérielle* définie par [6] correspond à l'amplitude relative de la vitesse du sang dans les artères. C'est une mesure de la résistance des vaisseaux sanguins. Une résistivité faible indique que le sang a du mal à s'écouler ce qui peut être le signe d'une pathologie. Quantifier cet indice présente un grand intérêt pour le suivi de pathologie en ophtalmologie. Des mesures et calculs effectués avant et après l'opération d'un patient révèlent une augmentation de la résistivité, signe que l'opération a été efficace. Cette résistivité est définie par l'équation :

$$RI = \frac{V_s - V_d}{V_s}$$

où V_s est la vitesse du sang à la systole et V_d la vitesse du sang à la diastole.

La mesure de l'indice de resistivité est donc possible puisque le facteur multiplicatif disparaît. L'une de mes tâches en tant que stagiaire a été de créer une carte de couleurs HSV pour représenter l'intensité de cette resistivité dans les vaisseaux de la rétine. Les résultats obtenus sont très satisfaisant puisque pour des patients sains, l'indice obtenu est entre 0.6 et 0.7 ce qui est la valeur attendue d'après [6].

Bibliographie

- [1] L. Puyo. Clinical application of laser Doppler holography in ophthalmology. Physics [physics]. *Université Paris sciences et lettres*, 2019. English. NNT : 2019PSLET022. tel-02881930.
- [2] Z. Jadoon et al. Retinal Blood Vessels Segmentation using ISODATA and High Boost Filter. *3rd International Conference on Computing, Mathematics and Engineering Technologies (iCoMET)*, 2020.
- [3] A coronary artery segmentation method based on multiscale analysis and region growing
- [4] A. Longo et al. Assessment of hessian-based Frangi vesselness filter in optoacoustic imaging. *Photoacoustics*, 2020.
- [5] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. arXiv:1505.04597.
- [6] https://en.wikipedia.org/wiki/Arterial_resistivity_index
- [7] <https://en.wikipedia.org/wiki/Eye>
- [8] https://en.wikipedia.org/wiki/Circulatory_system
- [9] <https://github.com/nikhilroxtomar/Retina-Blood-Vessel-Segmentation-in-PyTorch/tree/main/>