

Sujet de thèse

Equipe : 1 et 3

Directeur de thèse : Maciej ORKISZ, professeur Université Lyon 1 (HDR 2003)

Co-directeur : Didier VRAY, professeur INSA, HDR

Contact : maciej.orkisz@creatis.insa-lyon.fr

Comité d'encadrement : Guillaume ZAHND, PhD

TITRE

Quantification et modélisation de la cinématique de la paroi artérielle, dans des séquences d'images ultrasonores, pour la détection précoce de l'athérosclérose

Domaine et contexte scientifiques, mots-clefs:

Les maladies cardiovasculaires sont à l'origine de 30% de décès, et leur coût pour la société est colossal (28 milliards d'euros par an en France). La réduction de la mortalité et des coûts nécessite une prévention adaptée et une évaluation des risques précoce et précise. La stratification des risques basée sur les critères classiques (indice de Framingham) reste relativement imprécise. Ainsi, parmi les 35% de patients classés dans la catégorie de risques intermédiaire, certains suivent un traitement inutile, tandis que d'autres auraient besoin d'une prise en charge plus appropriée. Comme la maladie modifie les propriétés mécaniques de la paroi artérielle, plusieurs équipes cherchent à évaluer ces propriétés à partir de séquences d'images, notamment ultrasonores du fait de faible coût et innocuité de cette modalité. Avec des équipes de Lund et Athènes, notre groupe fait partie des précurseurs de la recherche sur la cinématique longitudinale de la paroi artérielle. Les travaux de thèse de G. Zahnd (CREATIS) ont démontré que le mouvement longitudinal du complexe intima-média de l'artère carotide est corrélé avec l'état de santé vasculaire et peut constituer un marqueur de risque indépendant. Cependant, ce mouvement est très difficile à quantifier, dans les séquences d'images cliniques, d'autant plus qu'il varie le long d'une artère (fig.1), comme l'ont montré nos résultats les plus récents (Zahnd et al. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2015). De plus, les phénomènes observés restent encore mal compris, les modèles utilisés sont très simplifiés et l'exploitation des mesures temporelles se limite souvent aux amplitudes du mouvement.

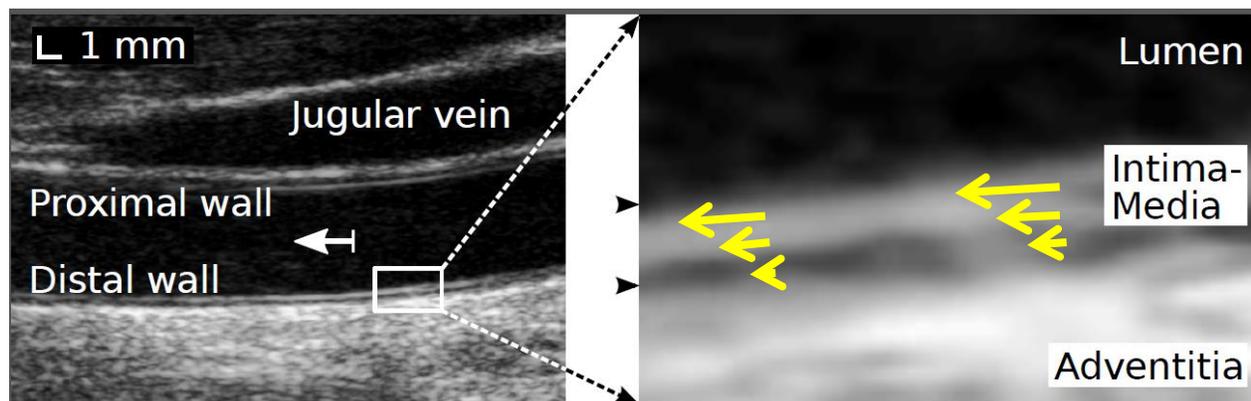


Figure 1. Exemple d'image ultrasonore de l'artère carotide. A gauche : l'ensemble des structures visibles dans l'image (veine jugulaire, parois carotidiennes et lumière artérielle avec la direction du sang indiquée par une flèche). A droite : agrandissement avec des flèches symbolisant les amplitudes du mouvement longitudinal qui diminuent en direction de l'adventice et en direction de la tête (de droite à gauche).

Les principaux travaux sur la cinématique longitudinale se limitent aux équipes de l'Université de Lund, Suède (Cinthio et al. *IEEE UFFC* 2005, Ahlgren et al. *Am. J. Physiol.* 2012, Nilsson et al. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2013) de l'Université d'Athènes, Grèce (Golemati et al. *IEEE TBME* 2013, Gastouniotti et al. *IEEE J Biomed Health Informatics* 2015) et de CREATIS (Zahnd et al. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2012, Zahnd et al. *MedIA* 2013, Zahnd et al. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2015). Les travaux sur la segmentation de la paroi artérielle, dans des images US, sont nombreux, mais les équipes qui se placent dans le contexte de séquences d'images, afin de quantifier des variations locales et en déduire les propriétés mécaniques de la paroi, sont rares, notamment : Université de Dublin, Irlande (Ilea et al. *IEEE UFFC* 2013) et CREATIS (Zahnd et al. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2014).

Mots clés : suivi de mouvement, segmentation, surfaces actives, imagerie ultrasonore, séquences dynamiques

Objectif, verrous scientifiques et contribution originale attendue:

Objectifs : Développer des méthodes avancées de traitement de séquences d'images ultrasonores, pour une quantification fiable et précise de la cinématique de la paroi artérielle. Réaliser leur validation multicentrique sur cohorte de patients. Contribuer à la compréhension et modélisation du phénomène.

Verrous : Concernant le suivi du mouvement longitudinal, la figure 1 montre bien que l'image clinique ne comporte quasiment aucune texture dans la direction longitudinale. Idéalement, il faudrait être capable d'estimer la trajectoire de chaque point de la paroi et ce avec une précision sub-pixelique, car les variations de l'amplitude du mouvement longitudinal sont de l'ordre de 15-20 $\mu\text{m}/\text{mm}$, pour une taille du pixel de l'ordre de 30 μm . Or, les méthodes actuelles sont capables de suivre à peine quelques motifs les plus saillants trouvés dans la paroi. De plus, divers phénomènes physiques (mouvements hors du plan de l'image, décorrélation du speckle...) sont responsables de changements de l'apparence des motifs suivis, ce qui conduit à la divergence de trajectoires estimées. Les mécanismes à l'origine des mouvements observés ne sont pas encore complètement élucidés et ne peuvent donc pas être intégrés dans un modèle *a priori* visant à pallier le manque local d'information.

Concernant la segmentation, on retrouve le problème des variations de l'apparence au cours du temps. Les gradients varient dans le temps, mais aussi spatialement, le long de la paroi (fig.1). De ce fait, les méthodes classiques cherchant deux contours distincts, n'en trouvent localement qu'un seul, voire aucun. Par ailleurs, la figure 1 confirme que le contraste est généralement moins bon sur la paroi proximale (située plus près de la sonde ultrasonore). L'application de contraintes spatiotemporelles de continuité et de lissage n'est pas aisée, surtout dans la dimension temporelle, car les déplacements entre deux images consécutives peuvent être très rapides dans certaines phases du cycle cardiaque (fig.2). Notons qu'ici aussi, la précision doit descendre largement en dessous de la taille du pixel. En effet, les variations de l'épaisseur de la paroi au cours du cycle cardiaque ont une amplitude de l'ordre de deux pixels (pour un pixel de l'ordre de 30 μm), et il faut être capables de distinguer les variations normales et pathologiques, non seulement sur la base de leur amplitude, mais aussi à partir des formes de courbes qui sont susceptibles de représenter des signatures de comportements biomécaniques différents en fonction de l'état de la paroi.

Enfin, la validation clinique des méthodes nécessite une vérité terrain difficile à obtenir. Généralement, celle-ci est générée manuellement, ce qui est extrêmement laborieux lorsqu'il s'agit de tracer des contours ou suivre des cibles dans des dizaines de séquences, chacune pouvant contenir une centaine d'images, voire plus, puisque chaque séquence contient plusieurs cycles cardiaques acquis à une cadence de l'ordre de 30 images/seconde. La difficulté à localiser visuellement les contours ou les cibles, la subjectivité de l'appréciation et la fatigue conduisent à une variabilité inter- et intra-observateur dont la prise en compte nécessite l'implication de plusieurs experts participant à plusieurs sessions de relecture de données, ce qui pose de gros problèmes de disponibilité.

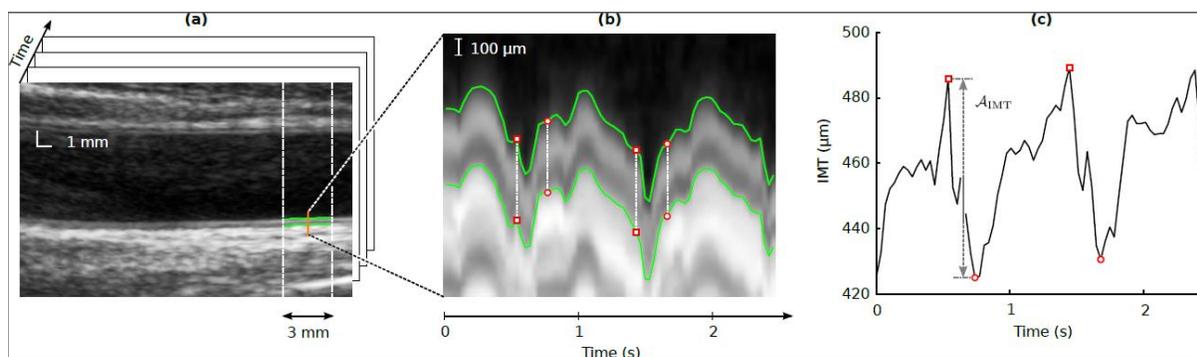


Figure 2. Déplacements des contours du complexe intima-media au cours du temps (Zahnd et al. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2014). A gauche : localisation spatiale des contours extraits. Au centre : variations temporelles de la ligne matérialisée par le trait rouge. A droite : variation de l'épaisseur intima-media (IMT) déduite de la distance entre les deux courbes vertes.

Contributions : Nouvelles méthodes de segmentation spatio-temporelle d'interface acoustiques, validées sur données cliniques. Nouvelle méthode d'estimation du mouvement au sein de la paroi artérielle, combinant l'information du speckle et des contours, et intégrant la contrainte de quasi-périodicité au sein d'un estimateur optimal, validée sur données cliniques. Base de données cliniques annotées de référence et choix de métriques permettant d'évaluer et comparer diverses méthodes de segmentation et d'estimation du mouvement. Evaluation de l'apport de techniques d'acquisition ultrasonographiques émergentes, notamment à haut débit temporel et avec

marquage spatial latéral, pour la problématique étudiée. Nouvelles connaissances en matière de modélisation de phénomènes biomécaniques sous-jacents.

Programme de recherche et démarche scientifique proposée:

Nous allons privilégier une approche globale 2D+t combinant l'estimation robuste des déplacements avec la localisation des interfaces acoustiques et un modèle sous-jacent développé en collaboration avec S. Balocco (Centre de Visió per Computador, Barcelone). Avant d'être appliqué à des séquences cliniques, le modèle proposé sera validé sur des séquences acquises avec un échographe de recherche permettant, grâce à des techniques innovantes développées dans le groupe (CREATIS, équipe 3), d'obtenir des cadences d'acquisition très élevées et des marquages facilitant l'estimation du mouvement. Les données cliniques acquises sur des patients à risque et des volontaires sains, seront collectées et annotées grâce à nos partenariats médicaux (Rotterdam, A. van der Lugt – Sydney, M. Skilton – HCL, A. Sérusclat), puis divisées en sous-ensembles d'entraînement et de validation. Les mesures obtenues sur les données d'entraînement seront analysées exhaustivement, afin de déterminer les paramètres les plus pertinents, susceptibles de devenir des marqueurs de la maladie. Une attention particulière sera portée sur les formes de courbes de compression de la paroi, les trajectoires du complexe intima-media, et les cisaillements (fig.3). La robustesse des paramètres présélectionnés sera évaluée sur les données de validation.

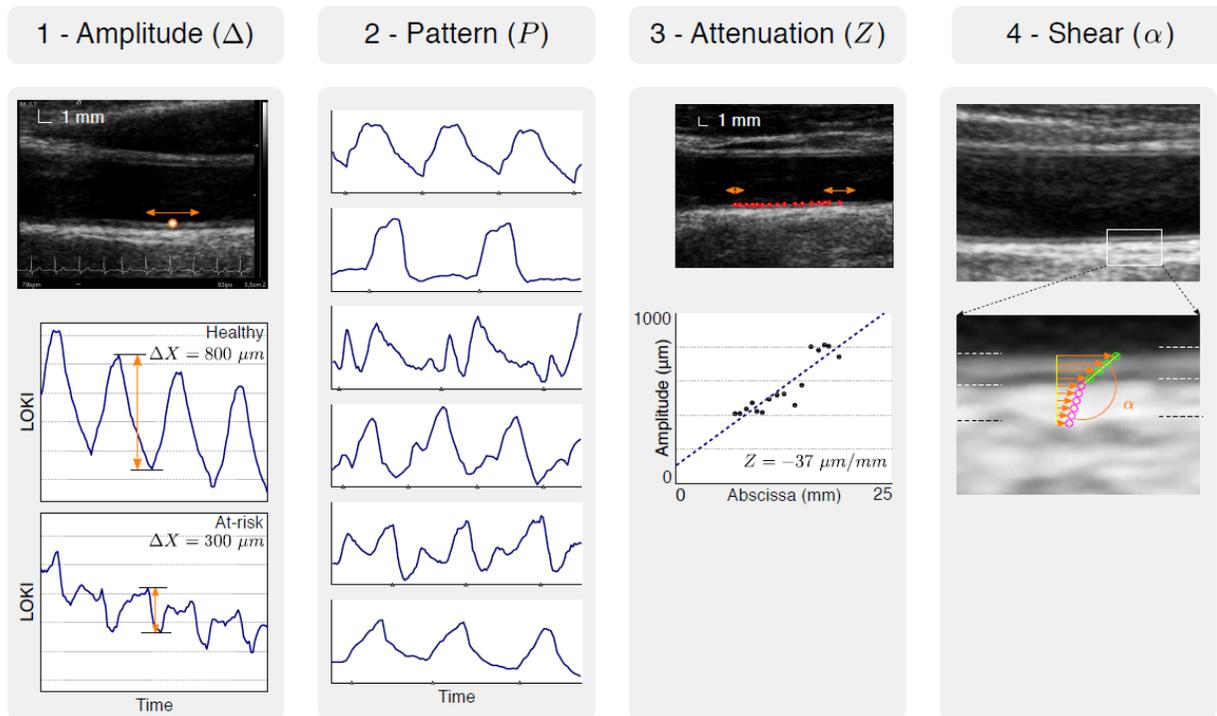


Figure 3. Différents aspects de la cinématique pris en compte dans le projet : amplitude du mouvement longitudinal de la paroi, réduite chez les sujets à risque (1), forme des courbes de déplacement et de compression de la paroi, susceptible de constituer une signature de différents comportements pathologiques (2), atténuation de l'amplitude des mouvements en s'éloignant du cœur, potentiellement dépendante des propriétés biomécaniques de la paroi et donc de l'état de santé du patient (3), cisaillement entre le complexe intima-media et l'adventice, pouvant également caractériser l'état de la paroi (4).

Au vu de cette démarche scientifique, le programme de recherche peut être résumé comme suit :

- Actualisation de la bibliographie.
- Définition du protocole d'évaluation, choix et implantation de métriques.
- Constitution d'une base de séquences d'images cliniques annotées.
- Développements méthodologiques.
- Acquisition de séquences expérimentales avec marquage latéral et à cadence élevée.
- Validation des méthodes sur ces données.
- Validation des méthodes sur données cliniques

Encadrement scientifique et intégration au sein du laboratoire (Equipes impliquées, collaborations/partenariats extérieurs):

Au sein de CREATIS le doctorant bénéficiera des compétences de l'équipe 1 en matière du suivi de mouvement et de la segmentation, ainsi que de l'équipe 3 en matière d'imagerie ultrasonore.

Au niveau local il travaillera dans une collaboration déjà bien établie avec le cardiologue André Sérusclat (HCL) et l'endocrinologue Philippe Moulin (INSERM U1060), initiateurs du projet du côté médical.

Il pourra compter sur une forte implication de Guillaume Zahnd qui participera à l'encadrement et se chargera de la validation sur cohorte de patients, et de Simone Balocco (Centre de Visió per Computador, Barcelone, Espagne) qui se charge de la modélisation biomécanique. Notons également la collaboration avec les Drs. David Celermajer and Michael Skilton (Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australie) désireux d'appliquer sur leurs données les méthodes développées et la perspective de séjour dans leur unité, comme cela a été le cas pour Guillaume Zahnd pendant sa thèse.

Profil du candidat recherché (prérequis) :

Traitement du signal et de l'image,
Programmation (Matlab et C++),
Mathématiques appliquées (optimisation).

Compétences développées au cours de la thèse et perspective professionnelle

Approfondissement des connaissances en traitement d'images (estimation du mouvement, segmentation, modèles actifs).

Développement de connaissances médicales (anatomie, physiopathologie, imagerie ultrasonore).

Validation et analyse de données (choix de métriques, plan d'expérience, statistiques).

Modélisation biomécanique.

Ces compétences acquises avec le concours des différents partenaires du projet ouvriront au candidat des perspectives de travail dans des services R&D de constructeurs d'imageurs ou d'entreprises développant des logiciels de post-traitement, ainsi que dans des laboratoires publics de recherche biomédicale.

Références bibliographiques sur le sujet :

Ahlgren AR, Cinthio M, Steen S, Nilsson T, Sjöberg T, Persson HW, Lindström K. Longitudinal displacement and intramural shear strain of the porcine carotid artery undergo profound changes in response to catecholamines. *American J. of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2012; 302:H1102–H1115.

Cinthio M, Ahlgren AR, Jansson T, Eriksson A, Persson HW, Lindström K. Evaluation of an ultrasonic echo-tracking method for measurements of arterial wall movements in two dimensions. *IEEE Trans. on Ultrasonics Ferroelectrics and Freq. Control*, 2005; 52:1300–1311.

Gastounioti A, Golemati S, Stoitsis JS, Nikita KS. Carotid artery wall motion analysis from B-mode ultrasound using adaptive block matching: *in silico* evaluation and *in vivo* application. *Phys. in Med. & Biol.* 2013; 58: 8647–8661.

Golemati S, Gastounioti A, Nikita KS. Towards novel noninvasive and low-cost markers for predicting strokes in asymptomatic carotid atherosclerosis: the role of ultrasound image analysis. *IEEE Trans. on Biomed. Engineering*, 2013; 60(3): 652–658.

Ilea DE, Duffy C, Kavanagh L, Stanton A, Whelan PF. Fully automated segmentation and tracking of the intima media thickness in ultrasound video sequences of the common carotid artery. *IEEE Trans. on Ultrasonics Ferroelectrics and Freq. Control*, 2013; 60(1): 158-177.

Nilsson T, Segstedt S, Milton P, Sveinsdottir S, Jansson T, Persson HW, Ley D, Cinthio M. Automatic measurements of diameter, distension and Intima Media Thickness of the aorta in premature rabbit pups using B-Mode images, *Ultrasound in Med. & Biol.* 2013; 40(2):371–377.

Zahnd G, Bousset L, Marion A, Durand M, Moulin Ph, Sérusclat A, Vray D. Measurement of two-dimensional movement parameters of the carotid artery wall for early detection of arteriosclerosis: a preliminary clinical study. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2011; 37:1421–1429.

Zahnd G, Vray D, Sérusclat A, Alibay D, Bartold M, Brown A, Durand M, Jamieson LM, Kapellas K, Maple-Brown LJ, O'Dea K, Moulin Ph, Celermajer DS, Skilton MR. Longitudinal displacement of the carotid wall and cardiovascular risk factors: associations with aging, adiposity, blood pressure and periodontal disease independent of cross-sectional distensibility and intima-media thickness. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2012; 38:1705–1715.

Zahnd G, Orkisz M, Sérusclat A, Moulin Ph, Vray D. Evaluation of a Kalman-based block matching method to assess the bi-dimensional motion of the carotid artery wall in B-mode ultrasound sequences. *Med. Image Analysis*, 2013; 17:573–585.

Zahnd G, Orkisz M, Sérusclat A, Moulin Ph, Vray D. Simultaneous extraction of carotid artery intima-media interfaces in ultrasound images - Assessment of wall thickness temporal variation during the cardiac cycle", *Int. Journal of Computer Assisted Radiology & Surgery*, 9(4): 645-658, 2014.

Zahnd G, Orkisz M, Moulin Ph, Sérusclat A, Vray D. Progressive attenuation of the longitudinal kinetics in the common carotid artery: preliminary *in vivo* observation, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 41(1):339-345, 2015.