



HAL
open science

Optimisation de la radiothérapie interne des tumeurs du foie par microsphères radiomarquées : du recueil de données anatomiques et fonctionnelles à la modélisation spécifique-patient

Sahadatou Touré

► **To cite this version:**

Sahadatou Touré. Optimisation de la radiothérapie interne des tumeurs du foie par microsphères radiomarquées : du recueil de données anatomiques et fonctionnelles à la modélisation spécifique-patient. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2020. Français. NNT : 2020REN1S116 . tel-03738105

HAL Id: tel-03738105

<https://theses.hal.science/tel-03738105>

Submitted on 25 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Signal, Image, Vision

**Ecole doctorale (Mathématiques et Sciences et Technologies
de l'Information et de la Communication)**

présentée par

Sahadatou Touré

Préparée à l'unité de recherche LTSI UMR INSERM 1099
Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image
ISTIC

**Optimisation de la
radiothérapie interne
des tumeurs du foie
par microsphères
radiomarquées : du
recueil de données
anatomiques et
fonctionnelles à la
modélisation
spécifique-patient**

**Thèse soutenue à Rennes
le 9 Juillet 2020**

devant le jury composé de :

Frédérique FROUIN

CR, INSERM / *rapporteur*

Boris GUIU

PU-PH, CHU Montpellier / *rapporteur*

Marek KRETOWSKI

Professeur, Bialystok University of Technology /
examineur

Hervé SAINT-JALMES

PU-PH, Université de Rennes 1 / *examineur*

Johanne BEZY-WENDLING

MCU, Université de Rennes 1 / *directeur de thèse*

Yann Roland

PH, Université de Rennes 1 / *co-directeur de thèse*

Pierre-Antoine ELIAT

IR, Université de Rennes 1 / *co-encadrant*

Remerciements

C'est un grand chapitre de ma vie qui se termine et je ne pourrais le clore sans prendre le temps de remercier toutes ces personnes qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à l'aboutissement de ce projet.

Je tiens à exprimer ma gratitude à mes encadrants de thèse Johanne Bezy-Wendling et Pierre-Antoine Eliat pour l'encadrement et les enseignements qu'ils m'ont apporté durant ces années de thèse. Merci pour la bonne ambiance, leurs disponibilités et leurs patiences qui m'ont permis de persévérer dans les moments difficiles de la thèse.

Merci à mon co-directeur de thèse Yan Rolland pour les enseignements sur la radioembolisation, et pour son aide dans les validations de la segmentation et la mise à disposition des données d'imagerie.

Je tiens à remercier Hervé Saint-Jalmes pour sa grande aide et sa contribution immense dans ces travaux de thèse. Merci pour le temps accordé aux acquisitions en IRM et les expérimentations, dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

Je remercie Frédérique FROUIN et Laurent GUIU de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs de ces travaux de thèse. Je les remercie pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail par leurs lectures attentives et leurs remarques constructives. Je remercie également Monsieur Marek Kretowski d'avoir participé à mon jury ainsi que pour ses commentaires éclairés.

Je remercie Laurent Mattle et Sylvain Pernon du Fablab de Beaulieu, pour m'avoir permis d'utiliser l'imprimante 3D en début de thèse et pour m'avoir mis en contact avec l'IUT de Rennes pour la suite des impressions. Je voudrais remercier le directeur du département de Génie Mécanique et productive de l'IUT pour la mise à disposition de l'imprimante 3D. Merci particulièrement à Olivier Wong pour sa disponibilité et son aide dans la réalisation des impressions 3D.

Un grand merci à tous les membres du LTSI pour leur accueil chaleureux et le cadre amical qu'ils m'ont offert pendant ces trois années. Merci à mes collègues doctorants et post-doctorants : Elena, Nawras, Yannick, Amal, Soumaya, Pierre-Antoine, Bertille, Houda, Camille, Pablo, Siouar, Hélène, Marwan, Batoul. Je leur souhaite le meilleur pour la suite.

Je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien permanent. Merci à mon frère Souley, à mon mari Fred et à ma petite Grace pour leurs disponibilités et leurs encouragements permanents. Enfin, mes plus grands remerciements vont à mon oncle et à ma mère. Un immense merci à mon oncle Adama Ouédraogo qui m'a permis de poursuivre mes études à l'étranger. Merci pour son affection et son soutien inconditionnel. Je souhaite rendre un vibrant hommage à ma mère pour m'avoir permis de grandir et me construire dans un environnement joyeux. Merci de me pousser toujours vers la persévérance, merci pour son amour, sa force et son courage. Une grande pensée à mon père parti trop tôt et à qui je dédie cette thèse.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Glossaire | 4 |
| Liste des figures | 5 |
| Liste des tableaux | 10 |
| Introduction | 11 |
| 1. Contexte clinique | 13 |
| 1.1. Le carcinome hépatocellulaire | 13 |
| 1.1.1. Epidémiologie du cancer de foie | 13 |
| 1.1.2. Evolution du cancer du foie..... | 14 |
| 1.1.3. Diagnostic du CHC | 19 |
| 1.2. Traitement du CHC | 20 |
| 1.3. La radioembolisation | 22 |
| 1.3.1. Pratique de la radioembolisation | 22 |
| 1.3.2. Protocole de la radioembolisation | 25 |
| 1.3.3. Radioembolisation au centre Eugène Marquis | 28 |
| 1.3.4. Limites de la radioembolisation | 31 |
| 1.3.5. Modélisation de la radioembolisation | 32 |
| 2. Recueil des données d'imagerie pour la modélisation spécifique patient de la radioembolisation | 34 |
| 2.1. Imagerie par Résonance Magnétique | 34 |
| 2.1.1. Intérêt de l'IRM dans l'imagerie du foie..... | 35 |
| 2.1.2. Protocole d'imagerie du foie dans le cadre du diagnostic du CHC | 38 |
| 2.2. Angiographie | 39 |
| 2.2.1. Imagerie CT du carcinome hépatocellulaire..... | 40 |
| 2.2.2. Angiographies CBCT dans le protocole de la radioembolisation au CEM | 41 |
| 2.3. Imagerie nucléaire..... | 43 |
| 2.3.1. Principe de l'imagerie nucléaire | 43 |
| 2.3.2. Intérêt de l'imagerie nucléaire dans la radioembolisation | 45 |
| 2.3.2. Protocole de l'imagerie nucléaire au CEM | 46 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 2.4. | Mesure de pression | 47 |
| 2.4.1. | Protocole de mesure de pression au CEM | 47 |
| 2.5. | Échographie..... | 48 |
| 2.6. | Organisation des données..... | 50 |
| 3. | Segmentation des vaisseaux | 52 |
| 3.1. | Analyse bibliographique | 53 |
| 3.1.1. | Les méthodes de segmentation des vaisseaux | 53 |
| 3.1.2. | Filtres de rehaussement des vaisseaux | 57 |
| 3.1.3. | Métrique d'évaluation et comparaison des critères | 62 |
| 3.2. | Méthode proposée : Amélioration du filtrage de Frangi | 64 |
| 3.2.1. | Comparaison de filtres de rehaussement des vaisseaux | 64 |
| 3.2.2. | Limites du filtre de Frangi..... | 67 |
| 3.3. | Résultats | 72 |
| 3.3.1. | Comparaison des filtres..... | 72 |
| 3.3.2. | Adaptation du filtre de Frangi – Résultats..... | 75 |
| 4. | Impression 3D pour la génération de modèles physiques | 79 |
| 4.1. | Bibliographie sur les méthodes de fabrication par impression 3D | 79 |
| 4.1.1. | Principe de l'impression 3D..... | 80 |
| 4.1.2. | La stéréolithographie | 80 |
| 4.2. | Conception des modèles | 82 |
| 4.2.1. | Modèle à géométrie simple | 82 |
| 4.2.2. | Géométrie des vaisseaux de patients..... | 83 |
| 4.3. | Impression des modèles..... | 85 |
| 4.3.1. | Imprimante Form 2..... | 85 |
| 4.3.2. | Post-traitement des pièces..... | 89 |
| 4.4. | Résultats d'impression pour des géométries simples..... | 90 |
| 4.5. | Résultats pour des modèles spécifique patient | 95 |
| 4.6. | Mesures de flux <i>in vitro</i> | 98 |
| 4.6.1. | Protocole expérimental..... | 98 |
| 4.6.2. | Résultat de la répartition des fluides et des sphères dans les modèles physiques | 100 |
| 4.6.3. | Comparaison avec la simulation numérique..... | 103 |
| 4.7. | Fantôme physique pour la validation de la segmentation des vaisseaux..... | 107 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.7.2. | Imagerie de l'arbre vasculaire | 109 |
| 4.7.3. | Validation de la méthode de segmentation des vaisseaux | 110 |
| 4.8. | Discussion et perspectives | 112 |
| 5. | Mesures des données physiologiques | 113 |
| 5.1. | Principe de mesure de vitesse du sang dans les vaisseaux | 113 |
| 5.1.1. | IRM de contraste de phase..... | 114 |
| 5.1.2. | Mesure de vitesse par Doppler | 117 |
| 5.2. | Matériel et méthodes..... | 120 |
| 5.2.1. | Fantômes physiques..... | 120 |
| 5.2.2. | IRM de contraste de phase dans le protocole de la radioembolisation au CEM | 124 |
| 5.2.3. | Délimitation des régions d'intérêts (ROI)..... | 127 |
| 5.2.4. | Résultat des mesures de vitesses..... | 129 |
| 5.3. | Mesure de pression..... | 143 |
| | Conclusion | 146 |
| A. | Principes physiques de l'IRM | 149 |
| B. | Principe de la Tomodensitométrie | 165 |
| C. | Les différentes technologies d'impression 3D | 172 |
| | Bibliographie..... | 178 |

Glossaire

^{99m}Tc -MAA : Macro-agrégats d'albumine chargé au technétium 99.

^{90}Y : Yttrium 90

BSA : Body Surface Area (surface corporelle)

CBCT : Cone Beam CT

CEM : Centre Eugène Marquis

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DSA : Digital Subtraction Angiography (angiographie de soustraction digitale)

FF : Filtre de Frangi

FJ : Filtre de Jerman

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MCC : Matthews correlation coefficient (coefficient de corrélation de Matthew)

MIRD: Medical Internal radiation dose

NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

OOF: Optimally oriented flux

PBH : Ponction biopsie hépatique

RE : Radioembolisation

ROC: Receiver operating characteristic (fonction d'efficacité du récepteur)

ROI: Region of interest (région d'intérêt)

SLA : Stéréolithographie

TDM : Tomodensitométrie

TE : Temps d'écho

TEMP : Tomographie par émission mono-photonique

TEP : Tomographie par émission de positrons

TR : Temps de répétition

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1-1 : Taux de mortalité par cancer en 2018 dans le monde[9]. | 13 |
| Figure 1-2 : Faces diaphragmatique et viscérale du foie [7]. | 15 |
| Figure 1-3 : Segmentation portale du foie [13] | 16 |
| Figure 1-4 : Vascularisation efférent du foie [14]. | 17 |
| Figure 1-5. Structures des lobules hépatiques [15]. | 18 |
| Figure 1-6 : Critère de diagnostic du CHC [19] | 20 |
| Figure 1-7 : Injection de microsphères en radioembolisation (adapté de [39]). | 23 |
| Figure 1-8 : Protocole de la radioembolisation[4]. | 25 |
| Figure 1-9 : Estimation du Shunt pulmonaire avec l'imagerie planaire du 99mTc-MAA et avec l'imagerie du 99mTc-MAA par SPECT/CT [44] | 27 |
| Figure 1-10 : Délimitation des volumes d'intérêt chez un patient ayant un CHC de taille importante du lobe droit associé à deux petites lésions du lobe gauche [51] | 31 |
| Figure 2-1 : Modification de la vascularisation des lésions hépatiques en fonction de la malignité [58]. | 35 |
| Figure 2-2 : Exemple d'un examen d'IRM dynamique multiphase montrant les variations de signal dans différentes régions hépatiques [4]. | 37 |
| Figure 2-3 : IRM d'un patient souffrant de Carcinome hépatocellulaire [59]. | 39 |
| Figure 2-4 : Exemple de coupes d'angiographie TDM acquises au CEM. | 41 |
| Figure 2-5: Angiographie 2D (DSA) d'un patient acquise au cours d'un examen de prétraitement au CEM. | 42 |
| Figure 2-6 : Angiographie CBCT 3D artérielle de patient acquise au CEM. | 43 |
| Figure 2-7 : Schéma d'une gamma-caméra pour l'acquisition par Tomographie d'Emission Mono Photonique (TEMP) [65] | 44 |
| Figure 2-8 : Principe de la TEP [66]. | 45 |
| Figure 2-9 : Image de fusion de scintigraphie SPECT CT avec injection de 99mTc-MAA acquise sur un patient au CEM une heure après l'examen d'artériographie préopératoire. | 46 |
| Figure 2-10 : Module de pression PSMP et moniteur CARESCAPE Monitor B650 utilisés pour la mesure de pression au CEM. | 47 |
| Figure 2-11 : Exemple de clichés de mesure de pression. | 48 |
| Figure 2-12 : Echographie du foie montrant un carcinome hépatocellulaire [71]. | 49 |
| Figure 2-13 : Image d'échographie Doppler montrant la mesure de vitesse du sang dans l'artère hépatique d'un volontaire (image acquise au CEM). | 49 |
| Figure 3-1 : Images d'un patient ayant un CHC bi-lobaire et devant subir une radioembolisation [61]. | 52 |
| Figure 3-2 : Schéma de l'algorithme de rehaussement basé sur les fonctions de tubularité. | 58 |
| Figure 3-3 : Illustration schématique de la mesure d'erreur de segmentation pour le calcul du coefficient de Dice. | 63 |
| Figure 3-4 : Images générées par le logiciel VascuSynth. | 66 |
| Figure 3-5 : Rehaussement des vaisseaux sur une base de données du patient P1. | 68 |

| | |
|--|-----|
| Figure 3-6 : Rehaussement des vaisseaux par le filtre de Frangi sur une base de données du patient P3..... | 68 |
| Figure 3-7 : Exemple de résultats de segmentation d'angiographie CBCT après l'application de différentes configurations du filtre de Frangi (FF) | 69 |
| Figure 3-8 : Decoupage volumétrique des images..... | 70 |
| Figure 3-9 : Pixel connecté à ses 26 voisins..... | 71 |
| Figure 3-10 : Schéma de la méthode de segmentation proposée | 72 |
| Figure 3-11 : Comparaison visuelle de la segmentation des images synthétiques à bruit élevés après rehaussement par le filtre de Frangi, le filtre de Jerman et le filtre OOF | 73 |
| Figure 3-12 : Exemple de superposition du résultat de la segmentation des images CBCT artérielle de patients après filtrage avec FF, JF et OOF et le volume 3D des vaisseaux segmentés correspondant. 75 | 75 |
| Figure 3-13 : Segmentation obtenue après adaptation des paramètres du filtre de Frangi par rapport à la taille des vaisseaux sur un patient..... | 76 |
| Figure 3-14 : Exemples d'images d'angiographies CBCT artérielles de patients avec les volumes 3D des segmentions correspondantes..... | 77 |
| Figure 4-1:Schéma de principe de la stéréolithographie [123]...... | 81 |
| Figure 4-2 : Schéma illustrant les étapes de la modélisation 3D des modèles à géométrie simple | 83 |
| Figure 4-3 : Schéma résumant les étapes de la conception de la géométrie des vaisseaux du patient à imprimer..... | 84 |
| Figure 4-4 : Schéma de l'imprimante Form 2 | 87 |
| Figure 4-5 : Génération des supports sur un modèle à géométrie simple..... | 88 |
| Figure 4-6 : Découpe des supports après impression | 89 |
| Figure 4-7 : Rinçage des pièces dans l'isopropanol..... | 90 |
| Figure 4-8 : Modélisation 3D des modèles géométriques à bifurcation simple et à double bifurcation avec différents angle de bifurcation (30°, 45° et 60°)..... | 91 |
| Figure 4-9 : Impression 3D de modèles géométriques à double bifurcation avec différentes angles de bifurcation. | 92 |
| Figure 4-10 : Modèle d'une géométrie à double bifurcation de 90° avec l'impression 3D correspondante | 92 |
| Figure 4-11 : Modèle géométriques avec une position du cathéter à 60° orienté horizontalement ... | 93 |
| Figure 4-12 : Impression 3D des géométries avec un diamètre interne réduit dans la branche principale..... | 95 |
| Figure 4-13 : Génération des supports pour les modèles spécifiques patients (patient 1). | 96 |
| Figure 4-14 : Modèle patient (patient 2) avec la connectique pour la simulation de flux et transport de sphères in vitro et l'impression 3D correspondant | 97 |
| Figure 4-15 : Impression 3D d'une géométrie de vaisseaux de patient (patient 3)..... | 97 |
| Figure 4-16 : schéma du dispositif expérimental de la simulation in vitro du transport des sphères dans un modèle physique à géométrie simple. | 99 |
| Figure 4-17 : Pompes utilisées pour l'alimentation des modèles physiques | 99 |
| Figure 4-18 : Exemple d'un système de filtrage | 100 |
| Figure 4-19 : Histogramme des débits moyens dans la branche principale (Main Branch - MB) et dans la branche secondaire (Secondary Branch - SB), selon la position du cathéter..... | 101 |

| | |
|--|-----|
| Figure 4-20: Distributions des sphères dans la branche principale (MB) et dans la branche secondaire (SB), selon la position du cathéter | 102 |
| Figure 4-21: Influence de l'angle de bifurcation dans la distribution du fluide et des particules..... | 102 |
| Figure 4-22 : Influence du diamètre interne dans la distribution du fluide et des particules | 103 |
| Figure 4-23 : Répartition du fluide dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 30° (B30) pour chaque inclinaison du cathéter (C60V, C60, C90)..... | 104 |
| Figure 4-24 : Répartition du fluide dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 45° (B45) pour chaque inclinaison du cathéter (C60R, C60, C45, C60V et C90) | 104 |
| Figure 4-25 : Distribution de fluide dans la géométrie pour le cas B45C45..... | 104 |
| Figure 4-26 : Distribution des microsphères dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 30° (B30) pour chaque inclinaison du cathéter (C60V, C60 et C90)..... | 105 |
| Figure 4-27 : Distribution des microsphères dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 45° (B45) pour chaque inclinaison du cathéter (C60R, C60, C45, C60V et C90). | 105 |
| Figure 4-28 : Différentes profondeurs du cathéter le long de l'axe Z pour le cas B4560R. | 106 |
| Figure 4-29 : Répartition des microsphères pour le cas B45C60R | 107 |
| Figure 4-30 : Pipeline de la validation de la segmentation sur modèle vasculaire synthétique imprimé. | 108 |
| Figure 4-31 : Arbre synthétique généré avec VascuSynth, modèle STL de l'arbre à imprimer et impression 3D de l'arbre | 109 |
| Figure 4-32 : Position de l'objet pendant l'acquisition | 110 |
| Figure 4-33 : Coupes provenant du volume CBCT de l'arbre vasculaire synthétique en vue axiale et coronale..... | 110 |
| Figure 4-34 : Mesure de la taille des vaisseaux sur ITK-Snap..... | 111 |
| Figure 5-1 : Principe de la mesure de vitesse par contraste de phase en IRM [131]...... | 114 |
| Figure 5-2 : Principe des deux séquences avec les gradients bipolaires inversés[132]. | 114 |
| Figure 5-3 : Principe de l'IRM par contraste de phase [132]...... | 115 |
| Figure 5-4 : Principe de la soustraction des images en IRM de contraste de phase [132]. | 116 |
| Figure 5-5 : Principe de la mesure d'une vitesse d'écoulement sanguin par effet Doppler. | 117 |
| Figure 5-6 : Schéma d'un doppler continu [135]...... | 118 |
| Figure 5-7 : Schéma d'un doppler pulsé [135]. | 120 |
| Figure 5-8 : Fantôme de flux utilisé pour la validation de la mesure de vitesse. | 121 |
| Figure 5-9 : Dispositif utilisé pour la mesure de vitesse par échographie doppler..... | 121 |
| Figure 5-10 : Volume 3D de la géométrie patient connectée à un tube..... | 122 |
| Figure 5-11 : Schéma du dispositif expérimental de mesure de flux dans un vaisseau imprimé du patient. | 123 |
| Figure 5-12 : Fantôme de vaisseau patient connecté à un tuyau. | 123 |
| Figure 5-13 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D sur un patient au Centre Eugène Marquis.. | 125 |
| Figure 5-14 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 3D sur un patient au Centre Eugène Marquis.. | 126 |

| | |
|---|-----|
| Figure 5-15 : Délimitation de la ROI de l'artère hépatique en jaune et de la veine porte en bleue sur une image d'amplitude de contraste de phase 2D. | 127 |
| Figure 5-16 : Délimitation des ROIs sur le fantôme de flux sur l'image d'amplitude 2D et sur une coupe d'image d'amplitude 3D | 128 |
| Figure 5-17 : Coupe de l'image d'amplitude du vaisseau imprimé avec les ROIS des éléments imagés obtenus par segmentation 128 | 128 |
| Figure 5-18 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D et 3D du fantôme de flux posé sur un volontaire.. 129 | 129 |
| Figure 5-19 : Image ultrasonore de la mesure de vitesse dans le fantôme de flux. 131 | 131 |
| Figure 5-20 : Identification des différentes ROIS sur le modèles 3D de vaisseau de patient 132 | 132 |
| Figure 5-21 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D sur un modèle de vaisseaux de patient, plans de coupe et images d'amplitude correspondantes.. 133 | 133 |
| Figure 5-22 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 3D du modèle de vaisseau patient..... 134 | 134 |
| Figure 5-23 : Coupe radiale et transversale de la carte de vitesse à l'entrée du modèle EM, avec les tracés de profil de vitesse radial et transversal correspondants.. 136 | 136 |
| Figure 5-24 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D et 3D sur un volontaire. 137 | 137 |
| Figure 5-25 : Image ultrasonore de la mesure de vitesse dans la veine porte d'un volontaire..... 138 | 138 |
| Figure 5-26 : Boxplot des vitesses mesurées en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte, sur 27 patients 139 | 139 |
| Figure 5-27 : Histogramme des vitesses mesurées dans l'artère hépatique par IRM de contraste de phase 2D et 3D et dans la veine porte sur 27 patients. 139 | 139 |
| Figure 5-28 : Représentation des vitesses mesurées 2D par rapport aux vitesses mesurées en 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte sur 27 patients..... 140 | 140 |
| Figure 5-29 : Diagramme de Bland Altman des mesures de vitesse en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte sur 27 patients. 140 | 140 |
| Figure 5-30 : Boxplot des vitesses mesurées en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte, patients 8 et 9 exclus. 141 | 141 |
| Figure 5-31 : Histogramme des vitesses mesurées dans l'artère hépatique par IRM de contraste de phase 2D et 3D (V_AH3D) (a) et dans la veine porte par IRM de contraste de phase 2D et 3D, (patients 8 et 9 exclus). 142 | 142 |
| Figure 5-32 : Représentation des vitesses mesurées en 2D par rapport aux vitesses mesurées en 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte, patients 8 et 9 exclus..... 142 | 142 |
| Figure 5-33 : Diagramme de Bland Altman des mesures de vitesse en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte (patients 8 et 9 exclus). 143 | 143 |
| Figure 5-34 : Le capteur différentiel MPX5500DP et ses branchements 144 | 144 |
| Figure 5-35 : Déplacement de la ligne du capteur pour la mesure de pression. 145 | 145 |
| Figure A-1: Représentation du moment cinétique (spin) du proton et de son moment magnétique associé μ [132]..... 149 | 149 |
| Figure A-2: Orientation des moments magnétiques nucléaires en absence et en présence d'un champ magnétique externe B_0 [132]..... 150 | 150 |
| Figure A-3 : Mouvement de précession d'un proton autour d'un champ magnétique B_0 151 | 151 |
| Figure A-4 : Mouvement de double précession du vecteur d'aimantation macroscopique[132]. 152 | 152 |

| | |
|--|-----|
| Figure A-5 : Bascule du vecteur d'aimantation après une impulsion à 90° et une impulsion à 180° [132]. | 153 |
| Figure A-6 : Le nombre de protons parallèles en excès est proportionnel à B_0 et est trois fois plus élevée dans un champ de 1,5 Tesla que dans un champ de 0,5 Tesla [132]. | 154 |
| Figure A-7 : Effet des impulsions RF sur le vecteur d'aimantation macroscopique M [132]. | 155 |
| Figure A-8 : Rephasage des spins [132]. | 156 |
| Figure A-9 : Interactions entre l'onde de radiofréquence et les protons placés dans le champ [132]. | 157 |
| Figure A-10 : Repousse de la composante longitudinale M_z en fonction du temps [132]. | 158 |
| Figure A-11 : Décroissance de la composante transversale M_{xy} en fonction du temps [132]. | 159 |
| Figure A-12 : Recueil du signal FID par l'antenne de réception et représentation graphique de la décroissance du signal FID en fonction du temps [132]. | 160 |
| Figure A-13 : Spécification du T_2 et du T_2^* [132] [132]. | 161 |
| Figure A-14 : Principe de reconstruction de l'image par transformée de Fourier. | 162 |
| Figure A-15 : Chronologie des événements au cours du phénomène d'écho de spin [132]. | 163 |
| Figure A-16 : Schéma simplifié de la chronologie et de la formation de l'écho de spin et de l'écho de gradient | 164 |
| Figure B-1 : Principe de l'imagerie par projection [140]. | 165 |
| Figure B-2 : Schéma de fonctionnement d'un scanner [66]. | 166 |
| Figure B-3 : Schéma de conception et d'acquisition des quatre générations de tomodynamomètre [141]. | 168 |
| Figure B-4 : Schéma du système de collimation du TDM. | 169 |
| Figure B-5 : schéma de projection de radiographies montrant les différences sur l'acquisition d'image entre un faisceau en éventail et un faisceau conique [143]. | 170 |
| Figure B-6 : Reconstruction de sinogramme en CT [145]. | 171 |
| Figure C-1 : Schéma du principe de l'impression 3D par dépôt de matière fondue (FDM) [125]. | 173 |
| Figure C-2 : Schéma de principe de projection de gouttes de matériau [123]. | 174 |
| Figure C-3 : Schéma du principe de la solidification de poudre sous l'action d'une source d'énergie [125]. | 174 |
| Figure C-4 : Schéma de principe de l'impression par projection de poudre dans un flux d'énergie [123]. | 175 |
| Figure C-5 : Schéma de principe d'une imprimante 3D utilisant la technique de projection d'un liant sur un substrat de type poudre [125]. | 176 |
| Figure C-6 : Schéma du principe de fonctionnement de l'impression 3D par lamination de feuilles [125]. | 177 |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----|
| Table 1-1 : Propriétés des microsphères d'yttrium-90 en verre et résine. | 28 |
| Table 2-1 : Base de données disponible | 51 |
| Table 3-1 : Paramètres utilisés pour la comparaison des filtres obtenus après comparaison pour différents jeux de paramètres..... | 66 |
| Table 3-2 : Similarité (moyenne et écart type) entre les images synthétiques segmentées après filtrage par FF, JF et OOF et la vérité terrain, mesurée par DICE, ROC et MCC..... | 73 |
| Table 3-3 : Similarité entre les images CBCT de patients après filtrage par FF, JF et OOF et segmentation et la vérité terrain, mesurée par DICE, ROC et MCC..... | 74 |
| Table 3-4 : Mesure de similarité entre la segmentation automatique après filtrage par FF et FA et la vérité terrain. Les résultats sont améliorés par l'adaptation des paramètres de Frangi en fonction des régions du foie (division du foie en sous-volumes, méthode FA). | 76 |
| Table 4-1 : Tableau comparatif des différentes familles de procédés d'impression 3D..... | 82 |
| Tableau 4-2 : Caractéristiques techniques de l'imprimante Form 2 | 85 |
| Tableau 4-3 : Différentes configurations de modèles géométriques avec un diamètre interne uniforme..... | 90 |
| Tableau 4-4 : Tableau résumant les caractéristiques des modèles à géométrie simple. | 94 |
| Table 4-5 : Erreurs mesurées sur les branches segmentées | 112 |
| Table 5-1 : Paramètres d'acquisition de l'IRM de contraste de phase 2D et 3D mise en place au CEM pour la détermination de la vitesse. | 124 |
| Table 5-2 : Capture d'écran des valeurs des tags de l'échelle de codage de la vitesse d'encodage dans l'entête DICOM des images de flux acquises avec le machine d'IRM 3T Optima MR450w GE du CEM en 3D. | 126 |
| Table 5-3 : Mesures de vitesses (cm/s) dans le fantôme de flux en IRM de contraste de phase 2D.. | 130 |
| Table 5-4 : Mesures de vitesses (cm/s) dans le fantôme de flux en IRM de contraste de phase 3D.. | 130 |
| Table 5-5 : Résultat des mesures de vitesses par échographie doppler | 131 |
| Table 5-6 : Vitesses de référence mesurées expérimentalement dans les différentes branches de l'objet à l'étape expérimentale. | 132 |
| Table 5-7 : Mesures de vitesses dans le modèle de vaisseau de patient en IRM de contraste de phase 2D | 134 |
| Table 5-8 : Mesures de vitesses dans le modèle de vaisseau de patient en IRM de contraste de phase 3D | 135 |
| Table 5-9 : Tableau comparatif des mesures de vitesses effectuées en IRM de contraste 2D et 3D avec les mesures par échographie doppler sur deux volontaires. | 137 |
| Table A-1 : Valeurs de T1 et de T2 pour quelques tissus biologiques..... | 159 |

Introduction

Les carcinomes hépatocellulaires (**CHC**) constituent l'un des cancers primitifs du foie, les plus fréquents. Le cancer du foie est la 4^{ème} cause de mortalité par cancer au monde[1].

Le CHC est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec une incidence plus élevée en Asie orientale et méridionale, et en Afrique subsaharienne.

Les maladies chroniques du foie et la cirrhose sont les facteurs de risque les plus importants pour le développement du CHC[2]. Ces facteurs sont liés à l'hépatite virale et la consommation excessive d'alcool. Les hépatites B et C sont les causes les plus fréquentes d'hépatite chronique dans le monde [2]. Des options thérapeutiques existent pour le traitement du CHC, mais elles sont limitées car dépendant du stade d'avancement et de la localisation tumorale.

La radioembolisation (**RE**) est une technique thérapeutique par voie intra-artérielle hépatique, reconnue dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) chimio-résistants et non résecables [3]. Elle consiste en l'injection de microsphères radioactives marquées à l'Yttrium-90 à travers l'artère hépatique. Cette modalité de traitement permet d'améliorer le ciblage de la tumeur et de réduire la toxicité du foie sain. Cependant, la procédure de la RE comprend plusieurs étapes qui restent à améliorer. En effet l'application de radioembolisation est très complexe et nécessite une coopération entre les médecins nucléaires et les radiologues interventionnels pour la détermination du point d'injection, et l'évaluation de la dose à injecter.

Dans le but d'optimiser le protocole de la radioembolisation, un modèle de simulation de flux – type Computer Fluids Dynamics (CFD) – et de transport des sphères spécifique-patient a été développé dans [4] afin d'améliorer le ciblage tout en garantissant une toxicité minimum. Ce modèle de simulation spécifique patient nécessite des données d'entrées géométriques (structures vaisseaux) et physiologiques (débit sanguin et pression) liées au patient.

L'objectif de cette thèse est de proposer des outils de quantification de données spécifiques patients pour initialiser la simulation des flux et le modèle de transport des microsphères dans les vaisseaux du patient et de développer une méthode de génération de modèles physiques qui serviront à la validation des résultats de la simulation numérique.

La **méthode** mise au point repose sur plusieurs étapes dont le recueil des données quantitatives pour alimenter le modèle de simulation, le développement d'une méthode de segmentation des vaisseaux, dédiée aux images d'angiographie Cone-Beam CT artérielle et la réalisation de tests sur des modèles physiques de vaisseaux imprimés pour la validation des modèles de simulation numérique.

Dans ce contexte, une présentation du carcinome hépatocellulaire et de la procédure de la radioembolisation est effectuée dans le *chapitre 1*. Cette section présente les causes et les options thérapeutique dans la prise en charge des CHC ainsi que la procédure actuelle de la radioembolisation et ses limites. Ensuite, les modalités d'imagerie médicale intervenant dans la procédure de la radioembolisation ainsi que le recueil des données anatomiques et fonctionnelles nécessaires à l'initialisation du modèle de simulation de flux et de transport des sphères sont présentés dans le *chapitre 2*.

Dans le but d'extraire la géométrie des vaisseaux du patients, une méthode de segmentation des vaisseaux à partir d'images d'angiographies Cone-Beam CT (CBCT) 3D artérielle est proposée dans le *chapitre 3*. La méthode de segmentation qui repose sur l'utilisation adaptative du filtre de Frangi (FF), permet de segmenter des vaisseaux du plus grand aux plus petits calibres en respectant au mieux la taille des vaisseaux.

Un protocole d'impression 3D est proposé dans le *chapitre 4*, afin de générer des modèles physiques à géométries simples et des modèles correspondant à la géométrie des vaisseaux de patients. Ces modèles imprimés ont été utilisés d'une part pour des tests de simulation *in vitro* en vue de valider la simulation et d'autre part pour valider la méthode de segmentation des vaisseaux proposée dans cette thèse à travers l'impression d'arbres vasculaires synthétiques générés avec le logiciel (VascuSynth) [5].

Enfin un travail expérimental portant sur la mesure des vitesses par IRM de contraste de phase et par échographie Doppler d'une part, et des mesures de pression d'autre part est présenté dans le *chapitre 5*. Les mesures de vitesses ont été effectuées sur des fantômes de flux fabriqués grâce à la méthode d'impression 3D présenté dans le chapitre 4, et également sur des volontaires. Le but de ces expérimentations est de vérifier la validité des mesures de vitesse par l'IRM de contraste de phase mise en place dans les précédents travaux du laboratoire. Les expérimentations menées sur les mesures de pression ont pour but de proposer un protocole de mesure de pression pour la planification du traitement de la radioembolisation dans les branches de l'artère hépatique afin de fournir des données physiologiques pour la simulation numérique.

1. Contexte clinique

1.1. Le carcinome hépatocellulaire

1.1.1. Épidémiologie du cancer de foie

Le cancer du foie est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde, il occupe la sixième place d'apparition de nouveaux cas (cinquième chez les hommes et septième chez les femmes) [1]. Avec près de 782 000 décès en 2018, il est le 4ème cancer en terme de mortalité après le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer de l'estomac [6], [7] (voir **Figure 1-1**). Le taux de prévalence est plus élevé dans les pays asiatiques, comme la Chine, la Mongolie, l'Asie du Sud-Est ainsi que dans les pays d'Afrique subsaharienne. La prévalence du CHC dans les pays développés est plus faible, sauf au Japon, en Italie et en France [8].

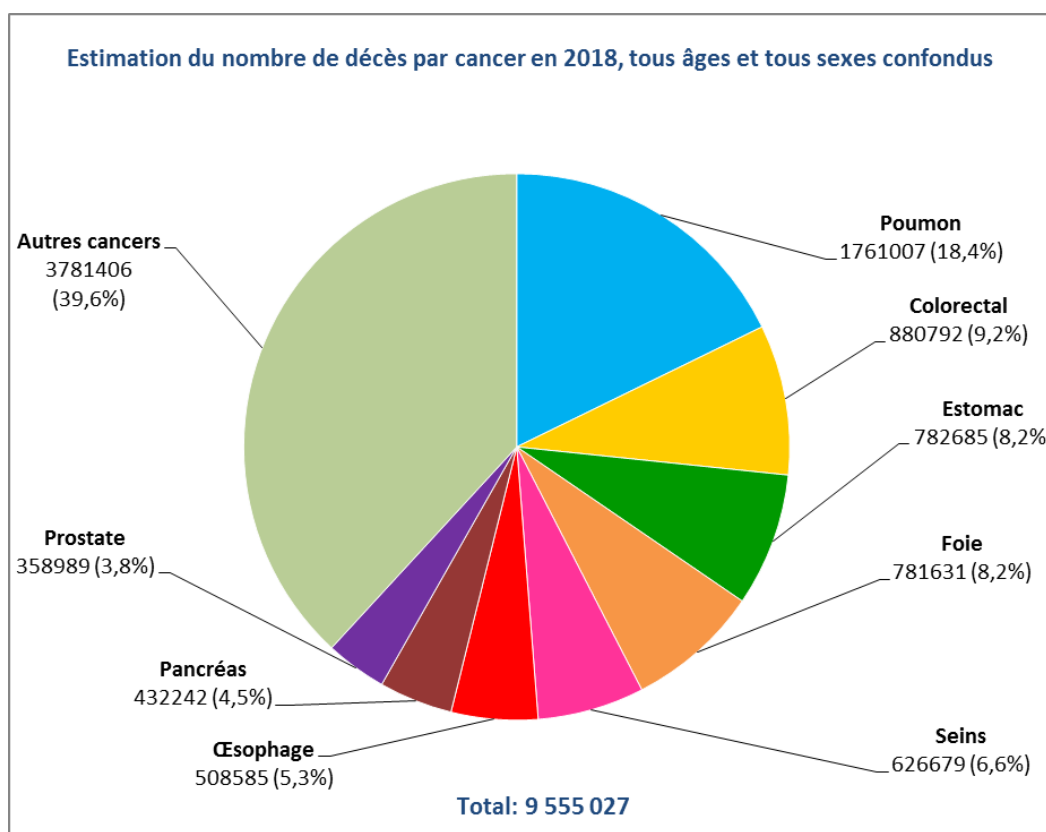


Figure 1-1 : Taux de mortalité par cancer en 2018 dans le monde. Données provenant de l'Organisation Mondiale de la Santé [9].

Selon la région anatomique où se développe le cancer, on distingue les cancers primitifs du foie qui prennent naissance dans le foie lui-même et les cancers secondaires qui se développent dans une autre partie du corps et se propage dans le foie.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus fréquente des cancers primitifs du foie, il représente 90% des cas et se développe à partir des cellules du foie encore appelées hépatocytes [10]. Il existe d'autres cancers primitifs du foie plus rares : le carcinome fibrolamellaire, qui est une variante rare de cancer hépatocellulaire (CHC) susceptible d'apparaître plus fréquemment chez les femmes, ainsi que le cholangiocarcinome qui se développe dans les petits canaux biliaires à l'intérieur du foie. Des tumeurs primitives peuvent aussi se développer à partir des cellules des vaisseaux sanguins du foie, ce type de cancer est appelé angiosarcome. Enfin, l'hépatoblastome est une tumeur maligne du foie plus fréquente chez les enfants.

Le CHC se développe le plus souvent sur un foie soumis à une inflammation chronique comme dans le cas d'une cirrhose d'origine virale, alcoolique ou toxique. Dans 44% des cas, la cause du CHC est attribuée à une hépatite B chronique, alors que l'hépatite C serait responsable de 21 % des cas [11]. D'autres causes sont liées à l'intoxication alcoolique et à la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Le diabète et l'obésité peuvent aussi entraîner l'apparition d'un CHC. Cependant la contribution de ces facteurs de risque dépend des régions géographiques : en Afrique et en Asie du sud le facteur de risque majoritaire est l'hépatite B, alors qu'au Japon c'est l'hépatite C. Dans la majeure partie des cas en Amérique du Nord et en Europe occidentale, les facteurs de risque sont liés à l'hépatite C et au mode de vie comme la consommation d'alcool, le tabagisme et l'obésité [8], [11]. Dans des cas très exceptionnels le CHC peut apparaître sur un foie sain.

1.1.2. Evolution du cancer du foie

Anatomie et fonctions du foie

Le foie est l'un des organes les plus volumineux du corps, il s'étend sur une vingtaine de centimètres en longueur. Il fait partie de l'appareil digestif et possède de nombreuses fonctions indispensables à l'organisme : il produit la bile qui aide à la digestion des graisses, il stocke le glucose, les vitamines et minéraux issus de la digestion et les libère quand le corps en a besoin. Il fabrique aussi des protéines qui contribuent à la coagulation du sang et enfin, il participe à la dégradation des substances toxiques.

Le foie se trouve sous le diaphragme dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Il pèse environ 1.5 kg chez l'adulte et se divise en deux lobes majeurs : le lobe hépatique droit plus volumineux, le lobe hépatique gauche plus étroit. Entre ces deux lobes, on distingue le lobe carré et le lobe caudé qui sont séparés par un sillon appelé le hile du foie (Figure 1-2). C'est par le hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent les canaux biliaires majeurs.

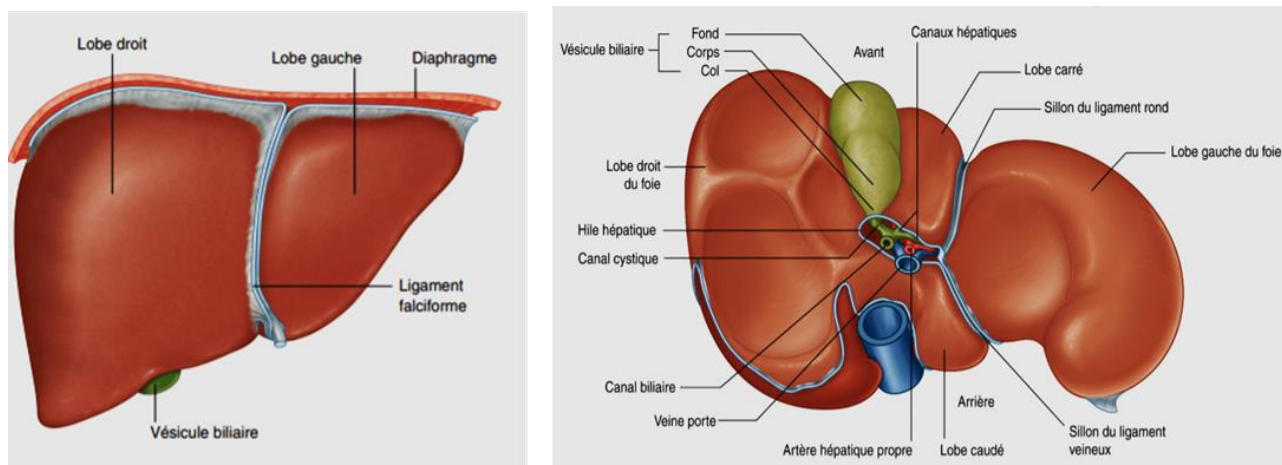


Figure 1-2 : Faces diaphragmatique et viscérale du foie [7].

Chaque lobe du foie est divisé en segments, on dénombre 8 segments numérotés de I à VIII (**Figure 1-3**). Ces divisions anatomiques sont importantes pour les interventions chirurgicales, car en général la résection suit ces contours anatomiques. Ce sont les branches de la veine porte qui délimitent ces segments. Le VIII^{ème} segment est visible seulement sur la face dorsale. Chacun de ces segments est indépendant, et a un pédicule artérioporte, une voie biliaire de drainage et une veine hépatique propre qui sont sujets à de nombreuses variations anatomiques. Les variations de la veine porte sont visible chez environ 20% de la population et la connaissance de l'anatomie portale et de ses variation est essentielle pour une bonne systématisation du foie, afin d'améliorer la détection d'une lésion ou de planifier d'une intervention chirurgicale [12].

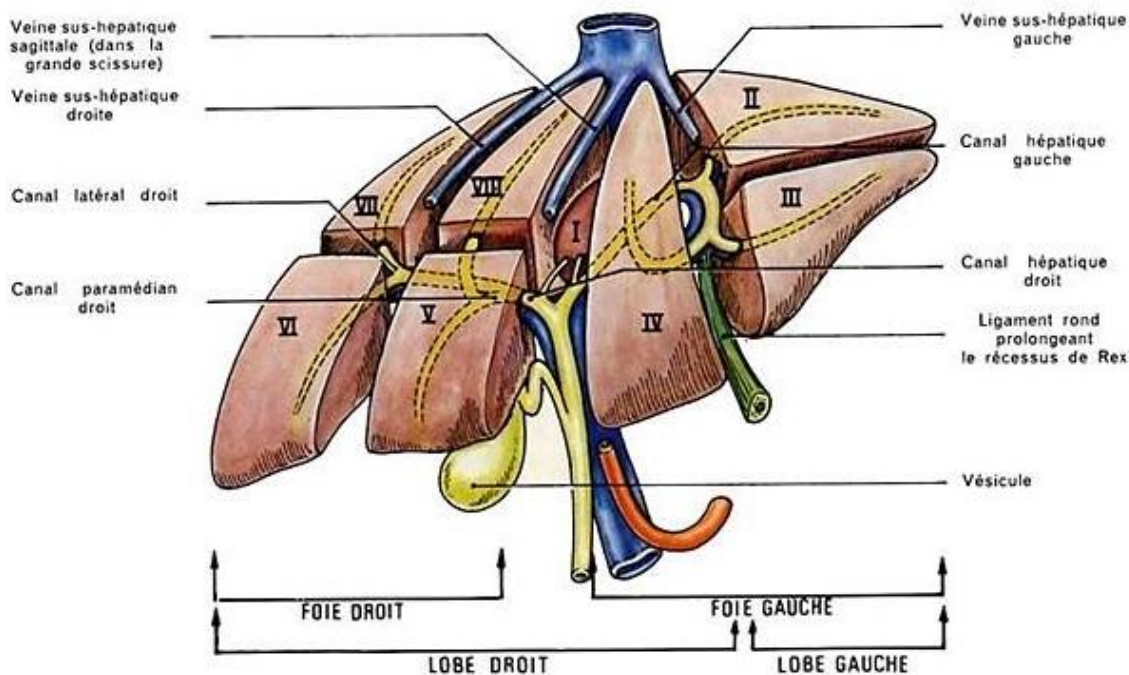


Figure 1-3 : Segmentation portale du foie [13]

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Le débit sanguin hépatique est de l'ordre de 1,5 litre par minute. Le foie possède un pédicule inférieur afférent et un pédicule supérieur efférent veineux. Le pédicule inférieur afférent est doublement vascularisé par l'artère hépatique d'une part et par la veine porte d'autre part. La veine porte assure 70 à 80 % du débit sanguin hépatique et apporte du sang riche en substances nutritives provenant de l'estomac, des intestins, de la rate et du pancréas et l'artère hépatique apporte les 20 à 30% restants, de sang riche en oxygène. Ces deux vaisseaux, en entrant dans le foie, se divisent en plusieurs branches pour alimenter les différentes parties. L'artère hépatique naît du tronc coélique qui est une branche de l'aorte abdominale. En effet le tronc coélique se divise en trois branches donnant l'artère gastrique gauche, l'artère splénique et l'artère hépatique commune. De l'artère hépatique commune, naissent l'artère gastroduodénale, et l'artère gastrique droite. L'artère commune change de nom à cet endroit et devient l'artère hépatique propre qui se divise en une branche gauche et une branche droite (Figure 1-4).

Le pédicule supérieur efférent veineux est constitué par trois veines hépatiques qui rejoignent la veine cave inférieure au niveau du bord postéro-supérieur du foie. Une partie du sang veineux hépatique se jette directement dans la veine cave inférieure rétro-hépatique par des veines hépatiques accessoires issues des segments hépatiques adjacents.

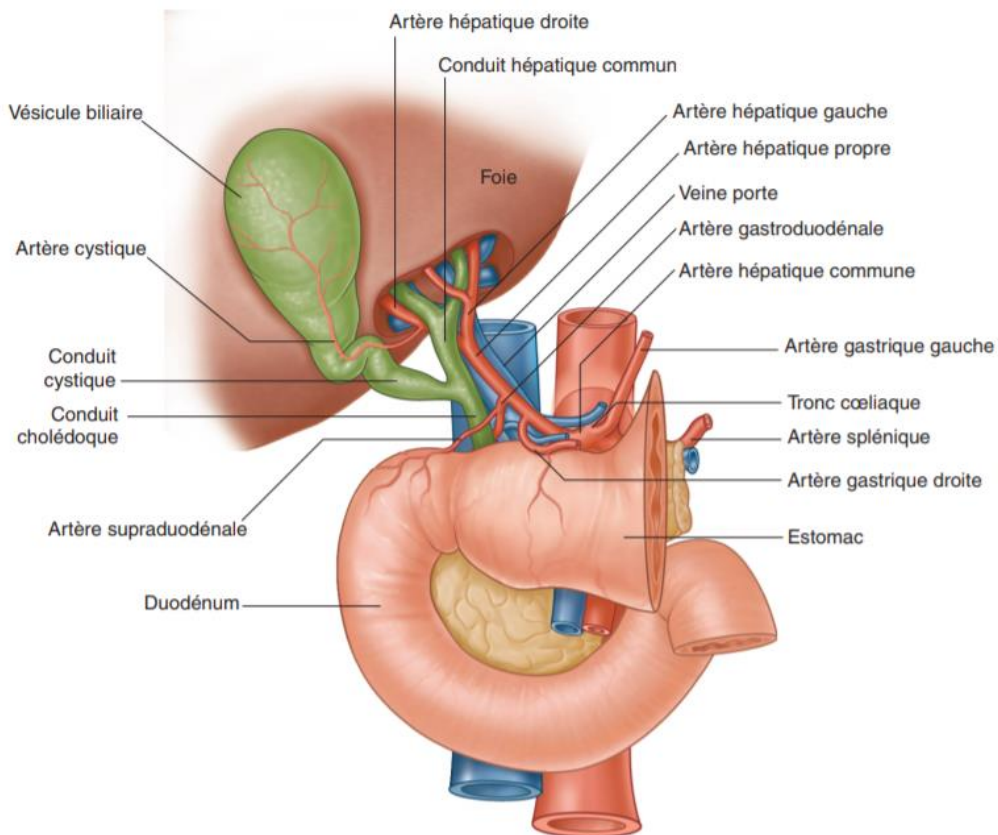


Figure 1-4 : Vascolarisation efférent du foie [14]

Le parenchyme hépatique est constitué de lobules hexagonaux avec un espace porte à chaque sommet. Au centre de chaque lobule se situe une veine centrolobulaire. Entre les espaces portes et la veine centrolobulaire, les travées d'hépatocytes sont séparées par des sinusoides (capillaires hépatiques). Les hépatocytes sont des cellules polygonales de grande taille organisées en travées de 1 à 2 cellules d'épaisseur.

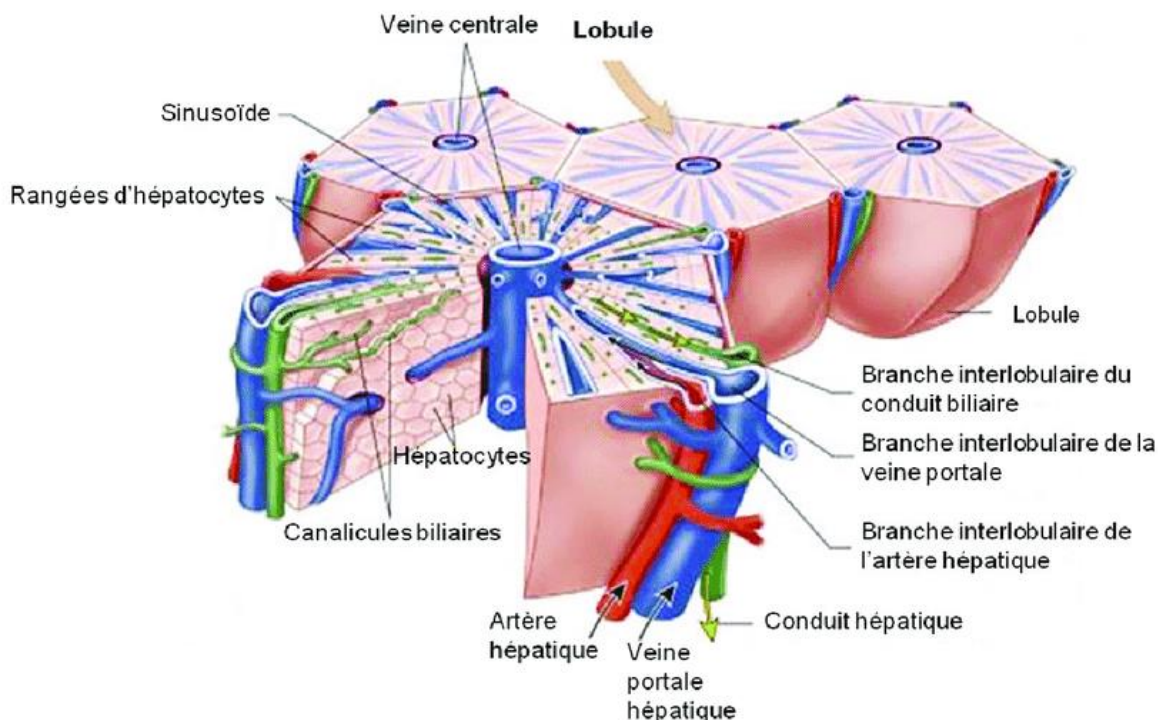


Figure 1-5. Structures des lobules hépatiques [15].

Hépatocarcinogénèse

La cancérogenèse du foie ou hépatocarcinogénèse est l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale du foie en cellule cancéreuse.

En général, l'évolution d'une tumeur est classée en 4 stades [16]:

- Le stade 1 qui correspond à une tumeur unique et de petite taille,
- Le stade 2 qui correspond à un volume local plus important,
- Le stade 3 qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants,
- Le stade 4 qui correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases.

Lors de lésions hépatiques chroniques, il y a un dépôt d'une matrice extracellulaire (MEC), qui entraîne un appauvrissement des échanges en oxygène [8]. La production excessive de MEC provoque un développement excessif des tissus fibreux (fibrose) qui conduit à la formation d'amas d'hépatocytes dysfonctionnels [17]. Cet amas de cellules est à l'origine de la tumeur. Ensuite, sous l'influence des facteurs angiogéniques un cycle continu de prolifération/régénération se produit jusqu'à l'apparition d'un réseau d'hyper vascularisation artérielle autour de la tumeur [18] : c'est la phase dite de croissance vasculaire. A ce stade les cellules du foie sont progressivement remplacées par les cellules tumorales. Les symptômes du CHC commencent à apparaître, et celui-ci peut être détecté cliniquement. Si rien n'est fait,

le CHC peut ensuite évoluer vers la troisième étape et former des métastases qui peuvent se propager dans d'autres organes du corps.

1.1.3. Diagnostic du CHC

Le CHC apparaît et se développe de façon silencieuse, ce qui rend sa détection difficile avant le développement de la maladie à un stade avancé. Le diagnostic du CHC nécessite souvent l'utilisation d'une ou plusieurs modalités d'imagerie.

En présence de symptômes pouvant faire suspecter une atteinte du foie, une échographie est effectuée afin de repérer un éventuel nodule. Ensuite si la taille du nodule est supérieure à 1 cm, le diagnostic est confirmé par un examen radiologique de type Tomodensitométrie (CT) ou Imagerie par Résonance magnétique (IRM) avec une injection de produit de contraste par voie veineuse. Les nodules dont le diamètre ne dépasse pas 1 cm sont contrôlés par échographie tous les 3 mois pour surveiller une éventuelle augmentation de leur volume [19]. Dans certains cas, une biopsie peut être nécessaire, notamment chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de cirrhose ou d'autres maladies chroniques du foie ou chez les patients qui présentent des résultats suspects mais non spécifiques en imagerie.

Dans la majeure partie des cas, le diagnostic des CHC est généralement basé sur des critères de diagnostic non invasifs appelés critères de Barcelone [20]. Ces critères reposent essentiellement sur le caractère hyper-vascularisé du CHC observable au temps artériel et un lavage de la tumeur (wash out) au temps portal d'un examen IRM ou TDM après injection de produit de contraste. En effet, l'importance de la vascularisation dans le processus de carcinogénèse implique la réalisation d'examen dynamiques à des temps ou phases bien spécifiques : on parle de phase sans injection, artérielle (précoce), portale et tardive, en fonction de la propagation du produit de contraste dans les vaisseaux. Lorsque l'hypervascularisation et le wash out ne sont pas constatés au cours de l'examen TDM ou IRM, une biopsie hépatique (PBH) est alors recommandée pour écarter tout risque de CHC. Cependant, les critères de Barcelone ne sont applicables que lorsque l'existence d'une cirrhose est certaine, et que les examens radiologiques sont de qualité suffisante.

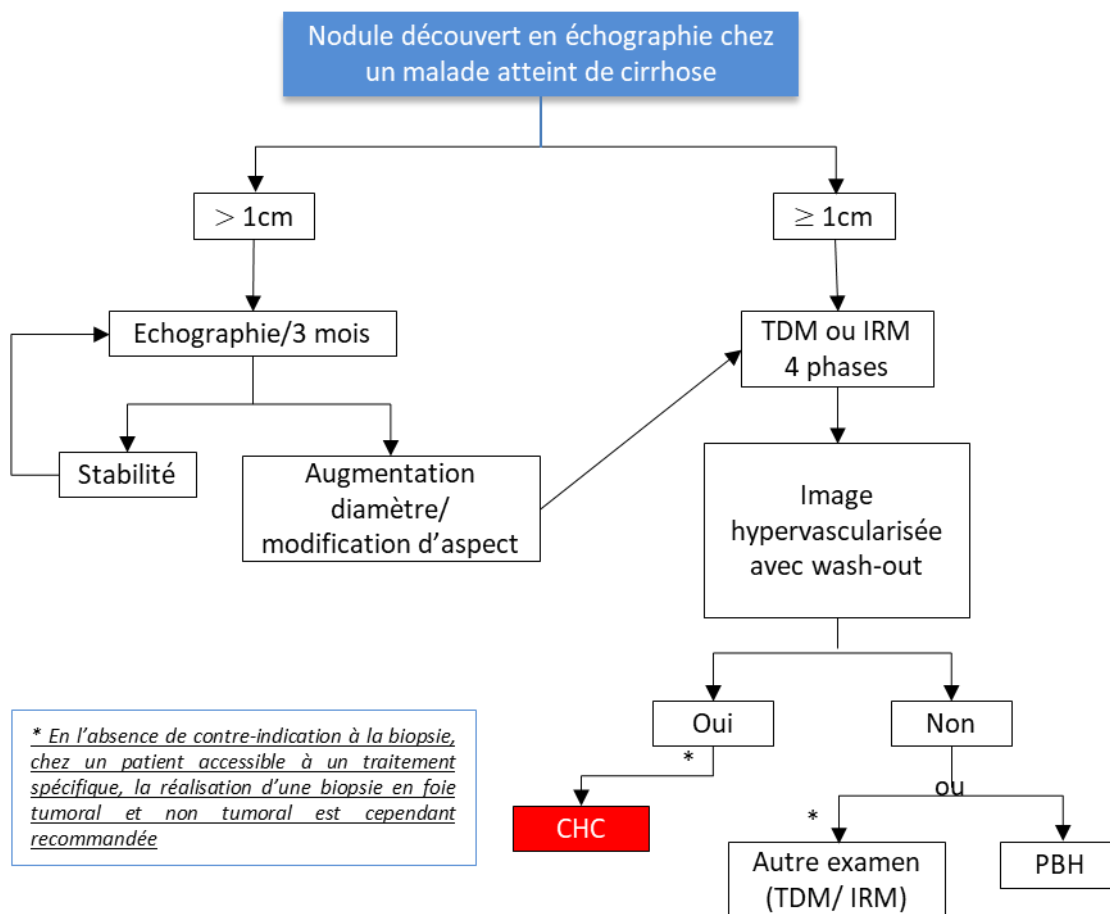


Figure 1-6 : Critère de diagnostic du CHC [19]

1.2. Traitement du CHC

Il existe deux grandes options thérapeutiques pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) [21] : les thérapies curatives et les thérapies palliatives. Les thérapies curatives sont limitées à un petit groupe de patients en raison de divers facteurs incluant la taille de la tumeur, la disponibilité des organes en vue d'une greffe et le diagnostic tardif. Parmi les traitements curatifs on distingue :

- L'ablation chirurgicale ou hépatectomie : elle est effectuée lorsque le cancer est détecté à un stade précoce [22]. Cependant, la plupart des patients sont diagnostiqués à un stade intermédiaire ou avancé.
- La transplantation du foie : c'est la meilleure option thérapeutique pour les patients cirrhotiques atteints de CHC car elle élimine la lésion tumorale, et corrige également l'insuffisance hépatique sous-jacente, réduisant ainsi le taux de récurrence [23]. Cependant, le manque de donneurs réduit considérablement les possibilités de transplantation.

- Les thérapies par ablation locale : elles constituent une option pour les patients qui ne peuvent pas subir une résection chirurgicale ou une transplantation du foie. L'ablation est soit d'origine chimique (éthanol et acide acétique) ou physique lorsque l'on utilise une source d'énergie chaude (traitement hyperthermique), ou du froid (cryothérapie). L'injection percutanée d'éthanol et l'ablation par radiofréquences sont les plus utilisées. Mais ces traitements ne s'avèrent efficaces que pour des tumeurs de petites tailles (< 3cm) [24].

Les thérapies palliatives sont dédiées à des patients pour lesquels le CHC a atteint un stade avancé. Elles visent à améliorer la survie ou la qualité de vie de ces patients [11]. On distingue :

- La radiothérapie conventionnelle (externe) : elle peut être utilisée à n'importe quel stade du CHC, mais les doses radioactives délivrées peuvent être élevées et provoquer des maladies radio-induites. A titre d'exemple, il faut une dose de rayonnement supérieure à 70 Gy pour détruire une tumeur solide, alors que la dose de tolérance du foie sain pour cette thérapie est de 35 Gy [25].
- La chimiothérapie : c'est un traitement médicamenteux, mais les cellules cancéreuses présentent souvent une résistance aux médicaments, et les effets secondaires sont très contraignants (chute partielle ou totale des cheveux, et sensibilité de la peau au soleil, nausées, vomissements etc.)
- La thérapie anti-angiogénique : il s'agit d'une variante de la chimiothérapie. Elle est utilisée pour inhiber l'angiogenèse et ainsi empêcher la croissance des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur. Cependant cette thérapie ne présente pas une réelle amélioration en terme de survie [26].
- La chimio-embolisation artérielle : l'embolisation artérielle est une intervention qui consiste à boucher une artère pour bloquer l'apport du sang à la tumeur. Le traitement par chimio-embolisation consiste à administrer à l'aide d'un cathéter le médicament à proximité des zones tumorales via l'artère hépatique. L'administration est généralement suivie d'une embolisation artérielle sélective de la vascularisation de la tumeur. Une étude récente sur l'efficacité de la chimio embolisation artérielle qui comprenait un total de 10 108 patients atteints de CHC a révélé que la survie globale médiane était de 19,4 mois et que le taux de survie à 5 ans était de 32,4 % [27], [28]. Cependant, les effets secondaires de ce type de traitement sont pénibles pour les patients (fièvre, nausées et douleurs) et il n'est pas applicable dans le cas où la tumeur apparaît dans la veine porte (thrombose de la veine porte) [22]. En effet dans le cas d'une thrombose porte, l'embolisation de l'artère entraînerait une ischémie du foie, du fait que la veine soit déjà bouchée et que l'apport du sang par l'artère ne soit plus possible après une embolisation.
- La radioembolisation Transartérielle ou simplement radioembolisation (RE) : elle consiste en l'administration intra-artérielle de microsphères chargées à l'Yttrium-90 (90Y). C'est une option thérapeutique relativement récente pour le CHC. Elle présente des résultats équivalents à ceux de la chimio embolisation avec moins d'effets

secondaires et serait une meilleure solution en présence de thrombose de la veine porte [22][29]. C'est à ce traitement que nous nous intéressons dans le cadre de cette thèse.

1.3. La radioembolisation

1.3.1. Pratique de la radioembolisation

La radioembolisation consiste en l'injection de microsphères marquées à l'Yttrium-90 via l'artère hépatique. L'injection se fait à l'aide d'un cathéter qui est introduit au niveau de l'artère fémorale pour remonter jusqu'à l'artère hépatique (Figure 1-7). Le CHC étant majoritairement vascularisé par l'artère hépatique, les microsphères suivent préférentiellement le flux sanguin dans cette artère. Elles vont ainsi se loger dans les régions capillaires de la tumeur et permettent une forte irradiation locale [30]. Cette irradiation va provoquer la destruction de la tumeur. Les microsphères continuent d'émettre des radiations pendant plusieurs semaines après l'injection, mais celles-ci diminuent rapidement à des niveaux insignifiants. La demi-vie de ^{90}Y est de 64,1 heures. 94% de la dose est émise en 11 jours alors qu'elle se désintègre en Zirconium-90 qui, lui, est stable.

Les premières utilisations de la RE à l'Yttrium 90 (^{90}Y) remontent aux 1960 avec les travaux d'Ariel qui décrit une technique d'administration d' ^{90}Y à partir de l'artère coéliquale [31]. Parallèlement Nolan et Grady [32] décrivent l'utilisation de l' ^{90}Y pour le traitement des CHC sur des patients. Puis, une étude menée en 1973 sur des patients atteints d'un cancer du côlon, avec maladie métastatique au foie, a montré l'efficacité de l' ^{90}Y administré sous forme de microsphères de résine. Cette étude réalisée sur 25 patients, a montré une diminution objective de la taille de la tumeur chez 17 d'entre eux [32]. Ces résultats prometteurs ont donné lieu à d'autres études au cours de la décennie suivante qui ont permis d'élucider la taille optimale des microsphères nécessaire pour obtenir un dépôt tumoral maximal [33], [34]. A la fin des années 1980, des sociétés développent des microsphères de résines (SIR-Spheres, Sirtex Medical Ltd, New South Wales, Australie) et des microsphères de verres (TheraSphere, BTG International Group, Londres, Royaume-Uni). Par la suite de nombreuses études cliniques ont montré l'efficacité de ces microsphères chez des patients atteints de CHC [35]–[37], confirmant la capacité de cette technique à administrer sélectivement des doses élevées de rayonnement aux tumeurs, tout en présentant une toxicité acceptable.

La RE est utilisée aujourd'hui dans de nombreux centres pour le traitement des cancers primaires et métastatiques du foie non résécables. De façon générale, le protocole suit une ligne bien définie qui sera détaillée dans le paragraphe suivant, mais les pratiques diffèrent selon les centres de traitement. Ces différences résident principalement dans le choix de la modalité d'imagerie pour le diagnostic, la planification du traitement et le suivi, le choix du type de microsphères (résines, ou verres), le mode de traitement (injection lobulaire,

proximale, distale) et surtout dans la méthode de calcul dosimétrique utilisée pour la phase de planning.

Une enquête sur la pratique de radioembolisation du foie en Europe montre que 40% des centres utilisent exclusivement les microsphères en résine, 27% utilisent uniquement les microsphères en verre et 33 % utilisent les deux types de microsphères [38]. Les centres utilisant les deux types de microsphères les utilisent principalement pour le traitement des CHC.

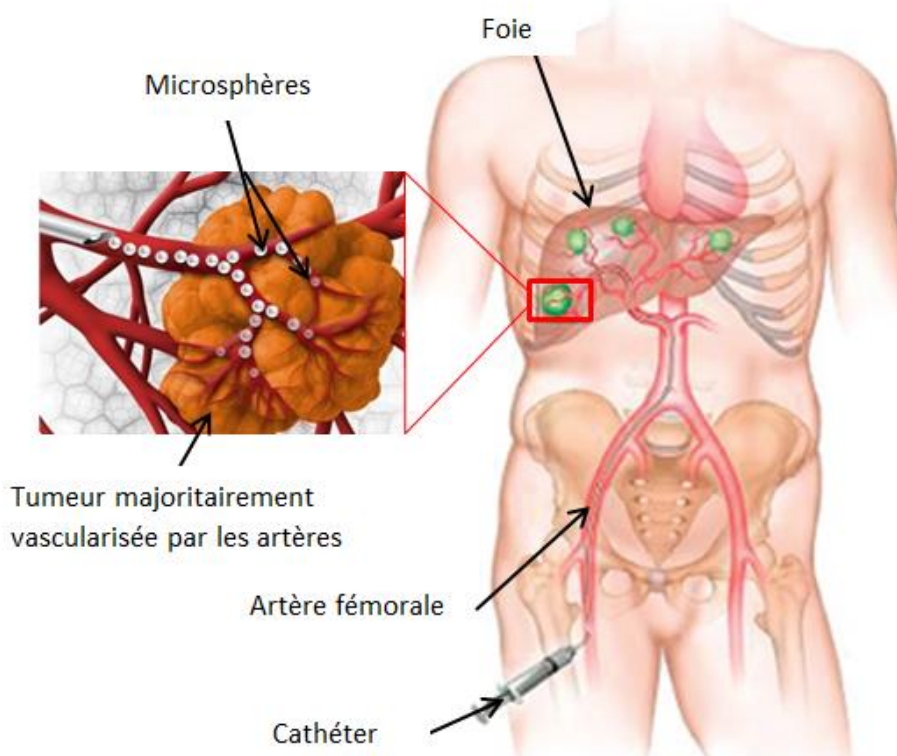


Figure 1-7 : Injection de microsphères en radioembolisation (adapté de [39]).

Pour la phase de planning, il existe différentes méthodes pour le calcul de l'activité d' ^{90}Y à administrer afin d'optimiser le traitement : la méthode de surface corporelle, la méthode du MIRD mono-compartiment et la méthode de partition [3].

- La méthode de la surface corporelle (BSA pour Body surface Area) : c'est la méthode la plus utilisée pour le calcul de la dose des microsphères de résine [40], elle suppose que le volume du foie est proportionnel à la surface corporelle. De ce fait la dose reçue par le foie est proportionnelle à la dose administrée au patient. Dans cette considération, le volume du foie sain (VFS) et le volume de la tumeur (VTum) sont calculés à partir des images TDM ou IRM réalisées dans la phase de prétraitement, et l'activité se calcule selon la formule suivante [3]:

$$\text{Activité [GBq]} = (\text{BSA [m}^2] - 0,2) + \text{VTum}/(\text{VTum} + \text{VFS}) \quad (1.1)$$

Avec BSA, la surface corporelle en m².

Dans la méthode du BSA, l'activité est réduite en fonction du taux de shunt pulmonaire [41]. Par exemple un pourcentage de shunt pulmonaire variant entre 10% et 15% conduit à une réduction de l'activité de 20% et un taux de shunt pulmonaire entre 15% et 20% conduit à une diminution de l'activité de 40%. Dans le cas où le shunt pulmonaire est supérieur à 20%, cela constitue une contre-indication au traitement [41]. Le taux de shunt pulmonaire est donné par la formule suivante :

$$S = \frac{C_{\text{poumon}}}{C_{\text{poumon}} + C_{\text{foie}}} \quad (1.2)$$

Avec C_{poumon} , le nombre de coups dans les poumons et C_{foie} le nombre de coups dans le foie sur l'image de scintigraphie.

- Le MIRD mono compartiment : la méthode est basée sur le formalisme du MIRD [42] et est dédiée au calcul pour les microsphères en verre. Le calcul de l'activité (A) est basé sur la dose (D) que l'on souhaite délivrer dans le volume hépatique à traiter (indépendamment de la charge tumorale).

$$A[\text{GBq}] = \frac{D [\text{Gy}] \times M [\text{kg}]}{50 [\text{J/GBq}]} \quad (1.3)$$

Avec M la masse du volume hépatique à traiter, obtenue en multipliant le volume hépatique par un facteur de 1.3 correspondant à la masse volumique du foie. Le volume peut être déterminé par TDM, IRM, TEP ou par scintigraphie après injection de macro agrégats d'albumine marqués au technétium 99m (99mTc-MAA).

- La méthode par partition : cette méthode prend en compte l'absorption des microsphères dans la tumeur, les poumons et dans le parenchyme hépatique sain. La méthode de calcul se base sur le formalisme du MIRD. Dans la méthode par partition, la scintigraphie 99mTc-MAA est utilisée pour définir le pourcentage d'absorption d'activité dans les poumons (shunt pulmonaire), le pourcentage d'absorption tumorale ainsi que le ratio tumeur/ foie sain (TN). L'activité à injecter est alors définie par :

$$\text{Activité (GBq)} = D_{NL}[\text{Gy}] \frac{TN \times M_t[\text{kg}] + M_{fs}[\text{kg}]}{50 [\text{J/GBq}](1 - s)} \quad (1.4)$$

Où D_{NL} est la dose absorbée par le parenchyme hépatique, M_T la masse de la tumeur, M_s la masse du foie sain, et TN le rapport tumeur sur tissu normal, s le pourcentage de shunt pulmonaire. De façon implicite, cette équation suppose que la dose est déposée localement dans le compartiment qui contient l'activité, ce qui est une simplification, car la principale contribution de la dose totale absorbée provient des particules bêta émises par l'Yttrium 90 (^{90}Y), qui ont une portée de 1.2cm dans les tissus.

Le rapport TN est défini par :
$$TN = \frac{A_T[MBq]/M_T[kg]}{A_{FS}[MBq]/M_{FS}[kg]} \tag{1.5}$$

Avec AT et AFS respectivement l'activité dans la tumeur et dans le foie sain. Ces activités sont habituellement estimées à partir de la distribution des macros agrégats d'albumine marqués au technétium 99 m (^{99m}Tc -MAA) injectés lors de la planification du traitement.

1.3.2. Protocole de la radioembolisation

Le protocole actuel de la radioembolisation comprend deux étapes essentielles qui sont représentées sur la **Figure 1-8**.

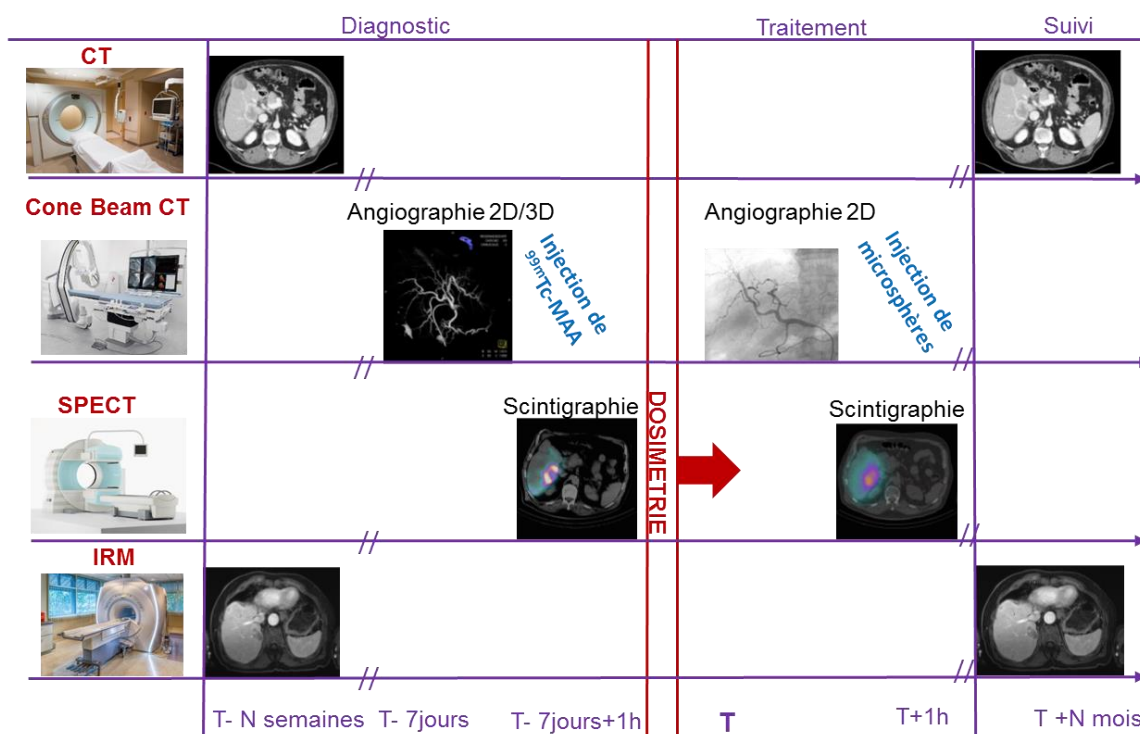


Figure 1-8 : Protocole de la radioembolisation[4].

Etape 1 : elle a lieu une à deux semaines avant le traitement et consiste en une artériographie avec injection de produit de contraste pour évaluer la vascularisation du foie. Cet examen permet d'identifier les vaisseaux alimentant la tumeur, de repérer d'éventuelles variantes anatomiques mais aussi d'identifier les artères naissant de l'artère hépatique et vascularisant d'autres structures que le foie. En effet, il peut arriver pendant l'examen que certaines artères collatérales nécessitent une embolisation pour prévenir d'un éventuel reflux de microsphères dans des territoires viscéraux. L'artériographie est indispensable au radiologue pour le choix du point d'injection permettant de délivrer au mieux le traitement en ciblant la tumeur tout en préservant le parenchyme sain.

Une scintigraphie par injection de macro-agrégats d'albumine (MAA) marquée au Technétium-99m (^{99m}Tc -MAA) est réalisée le même jour que l'artériographie. Il est admis que les MAA présentent un comportement proche de celui des microsphères, et qu'ils peuvent être utilisés pour le calcul de la dose d' ^{90}Y à administrer [43]. Cet examen est réalisé pour deux raisons. D'une part, il permet d'identifier la présence d'un shunt pulmonaire ou d'un shunt digestif qui pourrait être une contre-indication à la radioembolisation, selon son importance [44]. On appelle shunt le passage anormal de sang d'une cavité à une autre qui conduit dans le cadre de la RE à l'absorption de la dose dans un organe non concerné par le traitement, par exemple le poumon ou la partie du foie que l'on ne souhaite pas traiter. Lorsqu'un shunt est important et que le patient est traité par RE, cela peut provoquer une insuffisance respiratoire et des douleurs thoraciques (dans le cas d'un shunt pulmonaire) ou une insuffisance hépatique chronique (altération des fonctions hépatiques) dans le cas d'un shunt digestif. Le shunt digestif peut souvent être corrigé par une embolisation, ce qui n'est pas le cas des shunts pulmonaires considérés comme non corrigeables (**Figure 1-9**).

D'autre part, la scintigraphie est utilisée pour prédire la distribution des microsphères marquées à ^{90}Y [45]. Il est possible d'estimer la dose de microsphères à injecter à partir de la scintigraphie marquée ^{99m}Tc -MAA. L'activité d' ^{90}Y à injecter est ensuite calculée avec une des méthodes décrite dans la section 1.3.1.

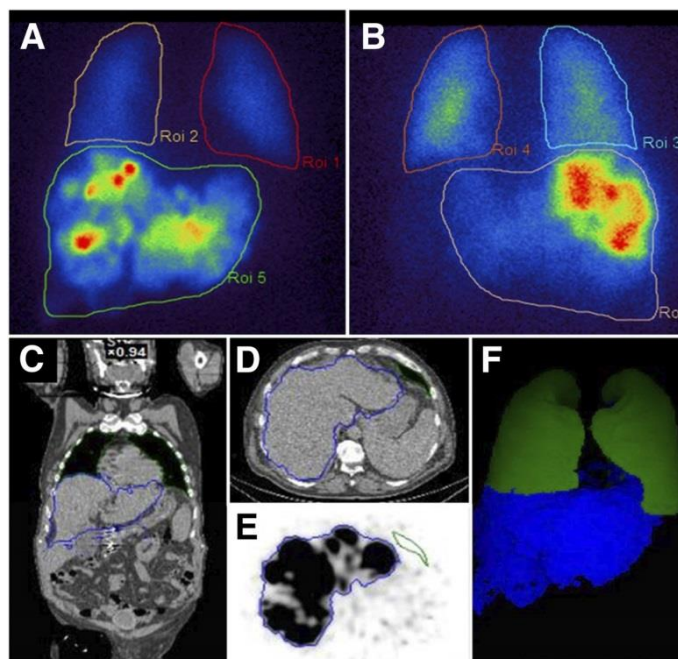


Figure 1-9 : Estimation du Shunt pulmonaire avec l'imagerie planaire du ^{99m}Tc -MAA et avec l'imagerie du ^{99m}Tc -MAA par SPECT/CT. On distingue les scintigraphies planaires antérieures (A) et postérieures (B) de ^{99m}Tc -MAA, la coupe coronale centrale de tomographie assistée par ordinateur avec poumons et zones hépatiques délimitées (C), la tomographie assistée par ordinateur trans-axiale montrant la zone hépatique et sous-pulmonaire (D), les images correspondantes SPECT de ^{99m}Tc -MAA (E), les volumes d'intérêt pour les poumons (vert) et pour foie (bleu) (F)[44].

Etape 2: Elle consiste en l'injection des microsphères. Pour se faire, le micro-cathéter est introduit dans l'artère hépatique à travers l'artère fémorale selon le plan de traitement établi par le radiologue pendant l'examen pré-thérapeutique, et grâce à un système d'injection relié au cathéter, les microsphères chargées d' ^{90}Y sont injectées. Plusieurs examens d'IRM ou de scanner sont effectués après un mois, trois mois et six mois, afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

Propriétés des microsphères :

Le diamètre moyen des TheraSphere® varie de 20 à 30 μm . Chaque milligramme injecté contient entre 22 000 et 73 000 microsphères dont l'activité individuelle est de 2500 Bq. Quant aux SIR-Spheres®, leur diamètre moyen est compris entre 20 à 60 μm et chaque microsphère a une activité de 50 Bq [30]. De plus, les microsphères de verre sont structurellement enrobées de radioactivité Y-90, tandis que les microsphères de résine sont revêtues en surface, ce qui réduit la densité de la radioactivité. De ce fait, il y a plus de microsphères de résine déposées par dose administrée, ce qui entraîne un effet embolique plus élevé pour la résine que pour les microsphères de verre à chaque administration [46].

Table 1-1 : Propriétés des microsphères d'yttrium-90 en verre et résine.

| Caractéristiques | Microsphères verre | Microsphère résine |
|--|--|------------------------------|
| Nom commercial | TheraSphere® | SIR-Spheres® |
| Diamètre des microsphères (mm) | 20-30 | 20-60 |
| Densité (g/dl) | 3.6 | 1.6 |
| Activité par microsphère (Bq) | 2500 | 50 |
| Nombre de microsphères par fiole de 3GBq | 1.2×10 ⁶ | 40-80×10 ⁶ |
| Matériau | Verre contenant de l'yttrium dans sa matrice | Résine avec de l'yttrium lié |

1.3.3. Radioembolisation au centre Eugène Marquis

Le centre Eugène Marquis est un centre de référence dans le traitement du cancer de foie par radioembolisation. C'est en 1985 que le CEM a commencé le traitement des CHC par radioembolisation. A l'époque, la substance radioactive utilisée est le Lipiodol marqué à l'iode 131. C'est le premier centre en France à traiter le CHC par radioembolisation. La radioembolisation par l'⁹⁰Y a été introduite au CEM en 2006. Depuis lors près de 750 patients souffrant de cancer du foie ont été traités par RE au CEM. Aujourd'hui, le centre comptabilise le plus de patients traités par radioembolisation en France.

- Le prétraitement : approche dosimétrique personnalisée

Le développement d'une approche dosimétrique personnalisée dans le cadre de la RE, a permis au CEM d'être une référence internationale en terme de planification de la dosimétrie de la RE [47], [48]. En effet le calcul de dose est spécifique pour chaque patient au CEM, et se fait à partir de la scintigraphie au 99mTc-MAA qui sert à évaluer le shunt pulmonaire et à estimer la quantité de sphères à injecter. Au CEM, un patient ayant une tumeur du foie est candidat à une RE lorsque la tumeur est non résécable et que la taille de la tumeur est supérieure à 5cm. De façon générale, le protocole suit les grandes lignes décrites dans la section précédente. L'ors d'une suspicion de CHC, un examen diagnostique CT et IRM est réalisé dans le but de localiser et de caractériser la tumeur. L'examen de prétraitement a lieu une semaine avant le traitement. Pendant cet examen, l'artériographie est réalisée avec une injection de produit de contraste iodé (Iomeprol) pour vérifier la perfusion tumorale et

l'irrigation du parenchyme hépatique grâce à des acquisitions d'angiographie 2D (angiographie par soustraction digitale - DSA) et des angiographies CBCT 3D (Cone Beam CT).

Les images d'angiographie 2D sont réalisées au temps artériel en vue de visualiser les artères et de détecter d'éventuels rétrécissements ou obstructions des artères.

Les acquisitions **CBCT 3D au temps portal** quant à elles permettent de visualiser l'ensemble du parenchyme. Les angiographies CT 3D artérielles acquises au cours de l'examen de diagnostic sont utilisées pour visualiser le territoire irrigué. Dans certains cas, l'angiographie CT, n'est pas suffisante, notamment dans le cas des patients présentant des variantes anatomiques, et il peut être nécessaire de faire une acquisition d'**angiographie CBCT au temps artériel** afin de voir à la fois les gros vaisseaux et les petits vaisseaux.

L'ensemble de ces acquisitions permettent au radiologue d'observer la vascularisation du foie et de la tumeur afin de prédire la distribution des microsphères. Pour suivre le trajet du cathéter au cours de l'examen de planification et pendant le traitement, des images fluoroscopiques 2D sont acquises en temps réel.

Après ces acquisitions, le radiologue procède à une injection de MAA d'activité de 185 MBq (noté A_{inj}) via l'artère hépatique. Le patient est ensuite amené au service de médecine nucléaire pour une scintigraphie marquée au ^{99m}Tc -MAA afin de vérifier l'absence de shunt pulmonaire et de calculer la dose d' ^{90}Y à administrer pendant le traitement à partir de la dosimétrie des MAA. Une acquisition planaire est réalisée pour l'évaluation du shunt pulmonaire, et une acquisition SPECT/CT est effectuée. Puis un logiciel d'analyse volumétrique (Syngo-Siemens) est utilisé pour analyser quantitativement l'absorption de MAA. Ce logiciel permet la génération semi-automatique du volume d'intérêt (VOI) dans le foie et la tumeur injectés en utilisant une méthode iso-contour (

Figure 1-10). Le médecin nucléaire ajuste les contours des VOI générés sur les images de fusion pour qu'ils correspondent bien aux limites du foie et des tumeurs. Ces VOI sont ensuite utilisés pour mesurer le volume de distribution de MAA dans le foie et la tumeur ainsi que l'activité (en nombre de coups) contenue dans le foie (C_f) et dans la tumeur (C_{tum}). Le nombre de coups (C_{fs}) dans le foie sain est obtenu en faisant la différence entre nombre de coups dans le foie et nombre de coups dans la tumeur.

La dose absorbée par la tumeur est donnée par :

$$D [Gy] = \frac{A_{tum}[GBq] \times 50}{M_{tum}[kg]} \quad (1.6)$$

Où A_{tum} est l'activité dans la tumeur en Gbq, et M_{tum} la masse de la tumeur.

$$A_{tum} = (A_{inj}[GBq] \times (1 - S) \times C_{tum}) / (C_{tum} + C_{fs}) \quad (1.7)$$

La dose absorbée par le foie sain est donnée par :

$$D_{fs} [Gy] = \frac{A_{fs} [GBq] \times 50}{M_{fs} [kg]} \quad (1.8)$$

Où A_{fs} est l'activité dans le foie sain en Gbq, et M_{fs} la masse du foie sain.

$$A_{fs} = (A_{inj} [GBq] \times (1 - S) \times C_{fs}) / (C_{tum} + C_{fs}). \quad (1.9)$$

Les masses sont obtenues en multipliant le volume par un facteur de 1.3, A_{inj} est l'activité de MAA injectée.

La démarche adoptée au CEM aboutit à une personnalisation de la dose ce qui permet d'avoir une meilleure réponse au traitement [49].

- Le traitement

L'examen thérapeutique est réalisé une semaine après le prétraitement. Lors de l'intervention, des clichés d'angiographie 2D (DSA) sont réalisés pour permettre au radiologue de repositionner le cathéter à la position choisie lors du prétraitement. Pour se faire, il compare les clichés effectués à la phase de prétraitement et il essaie de placer l'extrémité du cathéter au même endroit. Une acquisition CBCT au temps parenchymateux est aussi effectuée dans le but de vérifier le territoire du foie qui sera irriguée et l'absorption des microsphères par la tumeur. La dose d' ^{90}Y préalablement commandée en fonction des calculs faits lors de l'étape de planning est préparée, et le médecin nucléaire réalise l'injection des microsphères radioactives.

Contrairement à certaines pratiques privilégiées par d'autres équipes (en particulier aux Etats Unis [50]) qui consistent à placer le cathéter loin de la tumeur pour faire l'injection et à irradier tout un lobe du foie, ici le radiologue place le cathéter plus proche de la tumeur pour faire l'injection des microsphères. Cela permet d'épargner le foie sain d'irradiations inutiles voire dangereuses et donc de limiter la toxicité du traitement. Le suivi du traitement est réalisé par des examens TDM et IRM 2 ou 3 mois après le traitement.

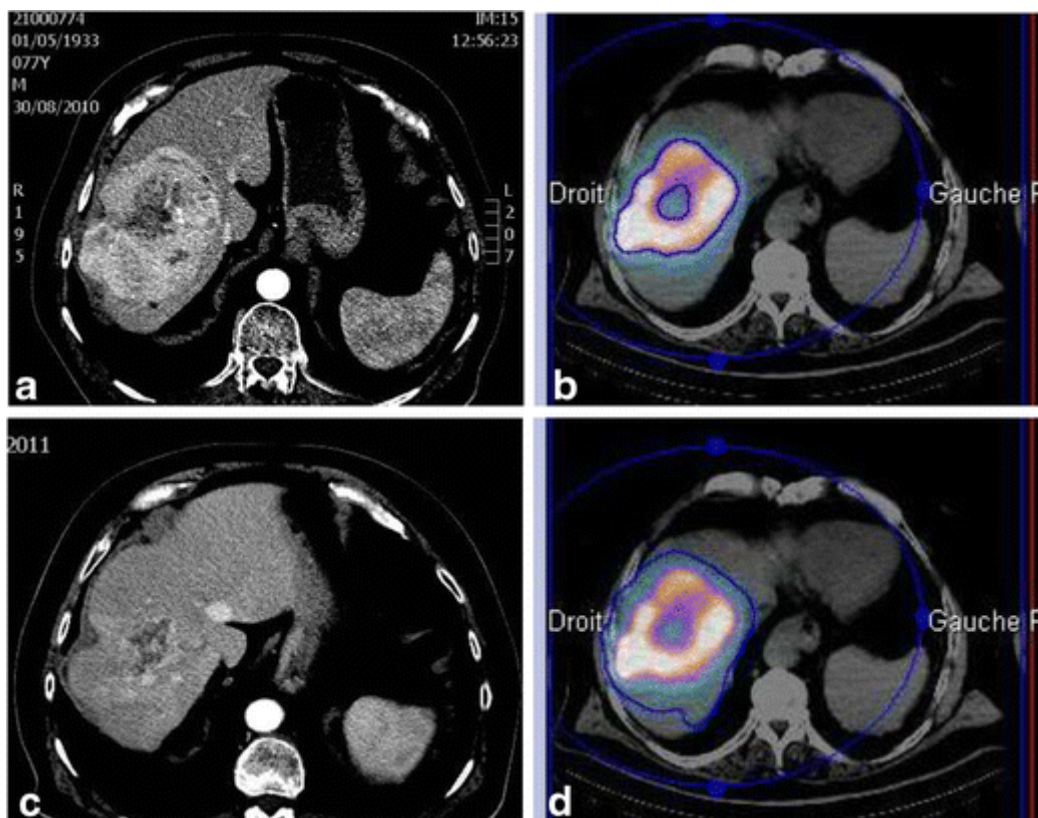


Figure 1-10 : Délimitation des volumes d'intérêt chez un patient ayant un CHC de taille importante du lobe droit associé à deux petites lésions du lobe gauche. (a) coupe de CT initiale montrant un CHC hétérogène de 12,3 cm avec une zone centrale de nécrose, (b) et (d) SPECT/CT de MAA avec une forte absorption et une zone d'hypofixation : délimitation du VOI de la tumeur en b et délimitation du VOI du foie injecté en d. (c) coupe CT réalisée 3 mois après la RE [51] .

1.3.4. Limites de la radioembolisation

D'une manière générale, la RE est plus efficace dans le traitement des CHC comparativement aux autres thérapies [52], [53]. En effet au stade intermédiaire de la tumeur lorsque la résection chirurgicale ou la transplantation n'est pas possible, elle constitue la meilleure option thérapeutique. Le délai de récurrence des patients traités par RE est plus long que ceux traités par chimiothérapie ou par chimio-embolisation. Cependant, cette thérapie présente un certain nombre de limites et d'imprécisions qui freinent son utilisation dans la pratique clinique quotidienne et militent en faveur d'un travail de modélisation de certaines étapes du processus thérapeutique.

La mise en œuvre de la radioembolisation est très complexe et nécessite une coopération entre les médecins nucléaires et les radiologues interventionnels. Ces cliniciens doivent faire face à un certain nombre de difficultés quant à la détermination du point d'injection,

l'identification d'un potentiel reflux extra hépatique (shunt) et l'évaluation de la dose à injecter.

Actuellement, seuls les examens d'artériographie et la scintigraphie au ^{99m}Tc -MAA permettent d'évaluer ces paramètres. En plus de présenter un caractère invasif et irradiant, ces examens ne permettent pas d'accéder à des données quantitatives ni de prédire l'évolution de la distribution des microsphères.

Du point de vue clinique, l'objectif du traitement est de déposer une dose maximale dans la tumeur, tout en maintenant une dose acceptable au niveau du foie non tumoral. Pour cela, le choix du site d'injection et le calcul de la dose à injecter sont très importants, et doivent absolument être estimés en fonction des données quantitatives spécifiques au patient [47]. En pratique, le choix du point d'injection se fait actuellement sur la base de l'expérience du radiologue qui ne dispose d'aucun outil d'assistance pour se repositionner au même endroit que pendant l'examen pré-thérapeutique. Cette contrainte rend l'efficacité du traitement opérateur-dépendante, et ne favorise pas une reproductibilité du geste.

Par ailleurs, la distribution des sphères est très différente en fonction des caractéristiques anatomiques des vaisseaux (ex : angle de bifurcation des branches des artères qui naissent de l'artère dans laquelle l'injection est effectuée), ainsi que des paramètres fonctionnels liés aux flux (pression sanguine, vitesses), tous ces paramètres étant évidemment liés entre eux. Sans outil de simulation permettant de prendre en compte ces différents paramètres, l'expérience du radiologue reste encore le seul moyen de cibler la tumeur lors de l'intervention.

De plus, les modifications potentielles du réseau vasculaire entre la phase de planning et la phase de traitement (modification des flux liée par exemple à une contraction vasculaire suite à un spasme réactionnel de l'artère) peuvent rendre imprécises les prédictions de distribution de sphères faites lors du planning.

Tous ces éléments montrent que la procédure de radioembolisation des tumeurs hépatiques par ^{90}Y nécessite une optimisation en termes de planification et de personnalisation. La modélisation du flux sanguin dans les artères hépatiques et du transport des particules pourrait aider le médecin dans le choix des paramètres d'injection afin de rendre le traitement optimal.

1.3.5. Modélisation de la radioembolisation

Le protocole actuel de radioembolisation est un protocole complexe dépendant de plusieurs paramètres. Face aux difficultés auxquelles les médecins doivent faire face pour déterminer la meilleure stratégie possible, des travaux de recherche sont menés au LTSI depuis quelques années en collaboration avec le Centre Eugène Marquis [24]. L'objectif est de proposer des approches de modélisation numérique de flux – type Computer Fluids Dynamics (CFD) – et de transport des sphères spécifique-patient permettant i) d'identifier le point d'injection optimal

des microsphères, ii) d'estimer la dose à injecter, et iii) d'identifier un potentiel reflux extra-hépatique.

Dans la continuité de ces travaux, le modèle de simulation spécifique patient doit être enrichi aussi bien sur le plan géométrique (structure et géométrie des vaisseaux) que physiologique (vitesse et pression) avec des données d'entrée propres au patient.

Les objectifs de ces travaux sont donc : d'une part de développer un ensemble de méthodes de traitement d'images permettant **d'extraire les données géométriques et physiologiques** pour alimenter le modèle CFD spécifique-patient. D'autre part **de valider** le résultat des simulations numériques sur des objets physiques adaptés.

Dans ce but, nous proposons dans le cadre de cette thèse :

- **De recueillir des données d'imagerie** dans la phase de prétraitement de la radioembolisation (chapitre 2),
- **De proposer une méthode de segmentation** robuste de l'arbre hépatique artériel à partir d'images d'angiographies Cone-Beam CT allant des gros vaisseaux aux plus petits afin de définir le maillage qui constituera par la suite le domaine utilisé pour les simulations de flux et de transport de sphères (chapitre 3),
- **De générer des modèles physiques 3D** simples et spécifiques patients permettant de valider les mesures de vitesses en IRM, la segmentation des vaisseaux, et les simulations de flux et de transports de sphères (chapitre 4),
- **De réaliser chez des patients des mesures de vitesses** du sang dans l'artère hépatique par IRM de contraste de phase, afin d'alimenter les modèles CFD (chapitre 5).

2. Recueil des données d'imagerie pour la modélisation spécifique patient de la radioembolisation

L'imagerie médicale occupe une place essentielle dans le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer du foie, et en particulier dans le cas de la radioembolisation (RE) des tumeurs du foie (voir *Figure 1-8*).

Dans le protocole de la RE, elle est un outil majeur, d'une part pour le diagnostic et la caractérisation des tumeurs et d'autre part pour la planification et le suivi du traitement. Plusieurs modalités d'imagerie sont utilisées, dont l'échographie, la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie nucléaire et l'angiographie.

L'imagerie nucléaire apporte des informations fonctionnelles tandis que les autres modalités d'imagerie comme l'échographie, l'IRM et la TDM apportent essentiellement des informations structurelles ou anatomiques (en exploitant par exemple la double irrigation artérielle/portale du foie qui permet une meilleure caractérisation des lésions), même si l'IRM peut également donner accès à des informations fonctionnelles.

Dans notre contexte de modélisation de la radiothérapie interne des cancers du foie, les données d'imagerie sont indispensables non seulement pour apporter des connaissances d'ordre clinique sur l'organe, les lésions et les vaisseaux, mais aussi pour alimenter les modèles de simulation, et construire des modèles physiques.

Des images provenant de différents types de modalités sont utilisées dans notre travail, à différents niveaux de diagnostic ou de traitement (extraction de données anatomiques, mesure de données physiologiques comme les débits sanguins ou pression). Dans ce chapitre, un bref rappel des principes physiques de ces modalités est fourni, et l'utilisation de ces modalités pour le cas particulier de la modélisation de la radioembolisation est décrite.

2.1. Imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est une technique d'imagerie non invasive basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Le noyau d'hydrogène ^1H est particulièrement intéressant puisqu'il est présent dans la très grande majorité des molécules qui constituent les organes, les liquides et les tissus biologiques. De plus, le principe de l'acquisition basé sur l'usage de gradients de champs magnétiques, permet d'acquérir des images en 2D et 3D dans toutes les directions de l'espace. Cela offre la possibilité de s'adapter

à des particularités anatomiques et de tenir compte par exemple de l'orientation de structures vasculaires, ou de la localisation de lésions multiples. Les principes physiques de l'IRM sont présentés de façon plus détaillée dans l'annexe A. Outre son caractère non irradiant, l'IRM permet de manière générale une meilleure caractérisation des tissus mous, et dans le contexte de l'oncologie, une meilleure détection des tumeurs par rapport à la TDM. Par ailleurs, l'utilisation de produits de contraste, les techniques dites de « diffusion », ou encore, l'élastographie et la spectroscopie de RMN, permettent d'accéder à des propriétés physiques et biochimiques de tissus, enrichissant encore les possibilités de la résonance magnétique [54]. Si les principaux inconvénients de l'IRM en clinique demeurent le coût élevé de l'appareil, et la relative complexité de sa mise en œuvre, la durée d'examen peut également être assez longue et nécessiter, dans le contexte de l'imagerie abdominale, des acquisitions pendant des périodes d'apnées de plusieurs secondes, ce qui peut, pour certains patients être difficile. En ce qui concerne les tumeurs hépatiques, plusieurs études ont démontré une excellente sensibilité et spécificité de l'IRM pour la détection et la caractérisation du CHC [55]–[57] en particulier pour les petites tumeurs de 1 à 2 cm avec une sensibilité de l'IRM allant jusqu'à 84 % contre 47 % pour la TDM [55]. Souvent dans un contexte de fibrose sous-jacente, des nodules régénératifs peuvent apparaître puis se transformer en nodules dysplasiques, une lésion précancéreuse associée à l'apparition d'une néovascularisation. Le CHC est une tumeur maligne vascularisée quasi exclusivement par des néovaisseaux artériels (Figure 2-1).

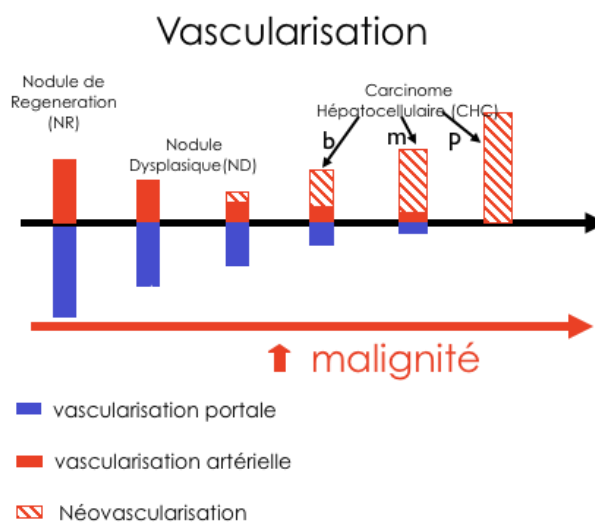


Figure 2-1 : Modification de la vascularisation des lésions hépatiques en fonction de la malignité. De gauche à droite : Nodule de régénération (NR), Nodule dysplasique de bas (NDb) et haut (NDh) grade, CHC bien (CHCb), moyennement (CHCm), et peu (CHCp) différencié. D'après [58].

2.1.1. Intérêt de l'IRM dans l'imagerie du foie

Comme on l'a déjà vu dans le chapitre 1, l'importance de la vascularisation dans le processus de carcinogénèse implique la réalisation d'examens permettant d'accéder à des informations

vasculaires au niveau tumoral et dans le tissu hépatique. Pour ce faire, des approches dynamiques basées sur des acquisitions réalisées à des temps ou phases bien spécifiques après l'injection d'un produit de contraste sont utilisées. Il existe différents types d'agents de contraste, mais les plus utilisés sont les chélates de gadolinium dont on exploite, dans ce contexte, les capacités à raccourcir les temps de relaxation T1. Cela se traduit, sur des images en pondération T1 par un rehaussement du signal dans les zones accessibles au produit de contraste, à savoir les vaisseaux (veines et artères), l'interstitium ou matrice extracellulaire et les tissus tumoraux. Les variations de signal dans les différentes structures hépatiques — vasculaires et tissulaires — présentant des profils différents, il est alors possible de déterminer si une lésion hépatique présente un caractère dit artériel, veineux ou tardif (Figure 2-2). En pratique, ce type d'examen est réalisé en utilisant des séquences de type écho de gradient rapide en 3D avec une résolution temporelle de l'ordre d'une dizaine de secondes.

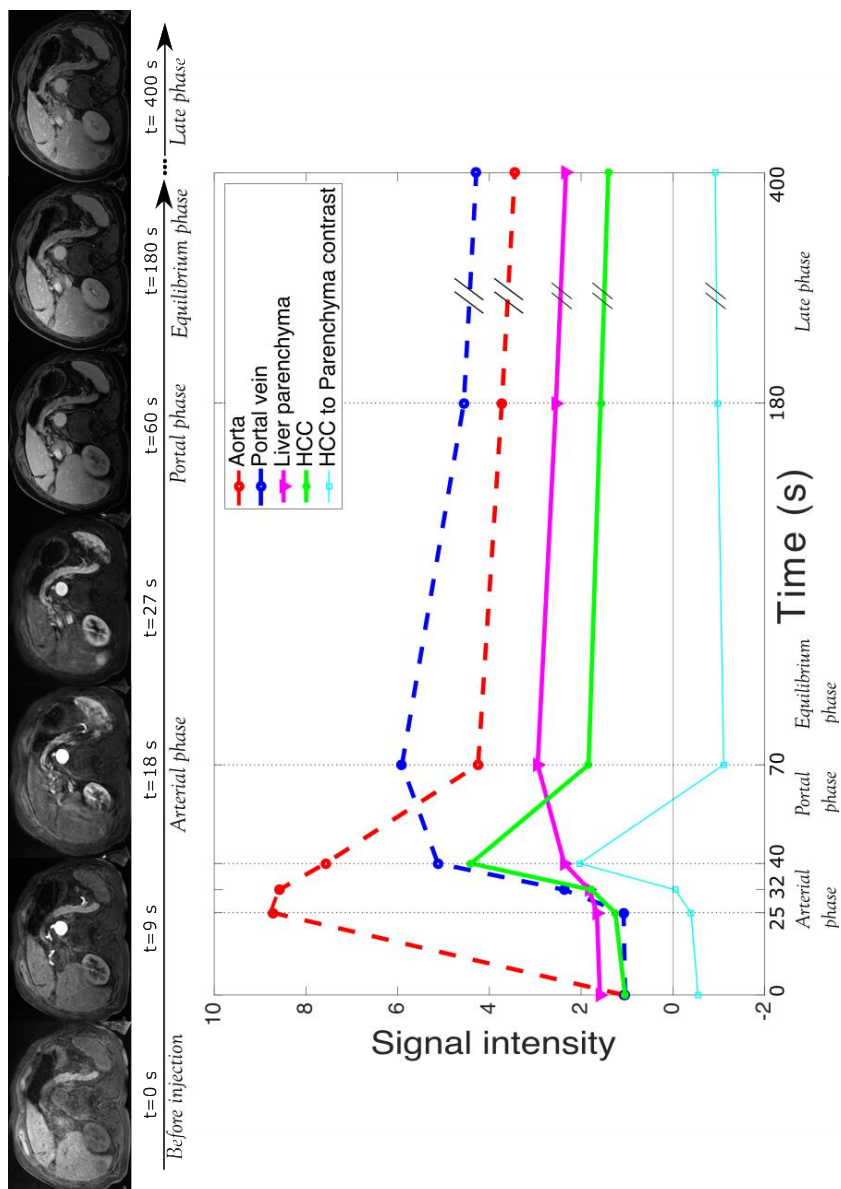


Figure 2-2 : Exemple d'un examen d'IRM dynamique multiphase montrant les variations de signal dans différentes régions hépatiques. D'après [4]. Immédiatement après l'injection, les artères et les tissus associés présentent un rehaussement. C'est ensuite pendant la phase portale que le rehaussement est maximal dans le parenchyme hépatique. Plus tardivement, on constate une phase de plateau puis d'excrétion lente du produit de contraste.

De façon complémentaire, l'IRM de diffusion est souvent utilisée. Cette technique permet de calculer le coefficient de diffusion apparent (ADC) de l'eau dans chaque voxel de l'image. L'ADC est une traduction de la mobilité ou de la restriction du mouvement brownien des molécules d'eau dans les tissus, permettant ainsi d'accéder à des informations liées à la « cellularité », la nécrose, la micro-perfusion ou encore la fibrose.

Ces différentes approches s'ajoutent aux acquisitions « anatomiques » plus standards en pondération T1 et T2 avec suppression de graisse pour explorer les composantes liquidiennes comme les kystes par exemple.

Dans ce travail de thèse, l'objectif est d'exploiter plus particulièrement les données de mesure par IRM des vitesses du sang dans l'artère hépatique afin d'initialiser le modèle spécifique patient. Les méthodes de mesures de vitesses par IRM et la validation de ces mesures sont détaillées dans le chapitre 5 qui représente une partie expérimentale de ce travail de thèse. De manière générale, l'IRM de contraste de phase permet, soit de visualiser les fluides en mouvement dans le corps, soit de quantifier ces mouvements en exploitant le déphasage des signaux mesurés dans les images, déphasage lié aux mouvements des protons du sang (chapitre 5).

2.1.2. Protocole d'imagerie du foie dans le cadre du diagnostic du CHC

Le protocole d'imagerie du foie dans le cadre du diagnostic du CHC comprend 5 parties.

D'abord une acquisition en pondération T1 d'écho de gradient est réalisée (Figure 2-3a). Cette séquence acquise sans injection de produit de contraste est effectuée en apnée et dure 15 secondes. Elle permet de voir l'anatomie du foie et l'hétérogénéité du parenchyme.

Une séquence de diffusion (Figure 2-3f) est ensuite réalisée pour la détection des lésions, cette séquence dure 3 à 5 minutes. Elle améliore la détection des petites lésions, et la caractérisation de la tumeur. La présence d'un hypersignal dans la tumeur en séquence de diffusion est annonciatrice de CHC.

La séquence de diffusion est suivie de séquences multi-phases pondérées T1 après injection de produit de contraste. Une première acquisition est réalisée avant l'injection, puis immédiatement après l'injection, 3 acquisitions sont réalisées au temps artériel (Figure 2-3b), puis 3 séries au temps portal (Figure 2-3bc). Plus tardivement, 3 acquisitions au temps tardif sont à nouveau réalisées (Figure 2-3d). Chaque acquisition dure 5 secondes. Pour chaque phase l'enchaînement des acquisitions dure donc 15s ce qui permet de réaliser des images en apnée. Le patient peut respirer librement entre la phase artérielle et la phase portale, cette dernière étant réalisée 70 secondes après l'injection. La phase tardive quant à elle est réalisée 3 minutes après l'injection. La séquence multi artérielle permet de voir la cinétique de prise de contraste. L'objectif est de rechercher une hypervascularisation de la tumeur au temps artériel, et un lavage dans la tumeur (perte de signal) en phase portal et tardif qui caractérisent un CHC.

Une acquisition en pondération T2 avec suppression de graisse (Figure 2-3e) est également effectuée pour observer les composantes T2 (kyste par exemple). Cette acquisition dure 2 à 3 minutes. Enfin 3 séquences au temps tardif sont acquises en pondération T1.

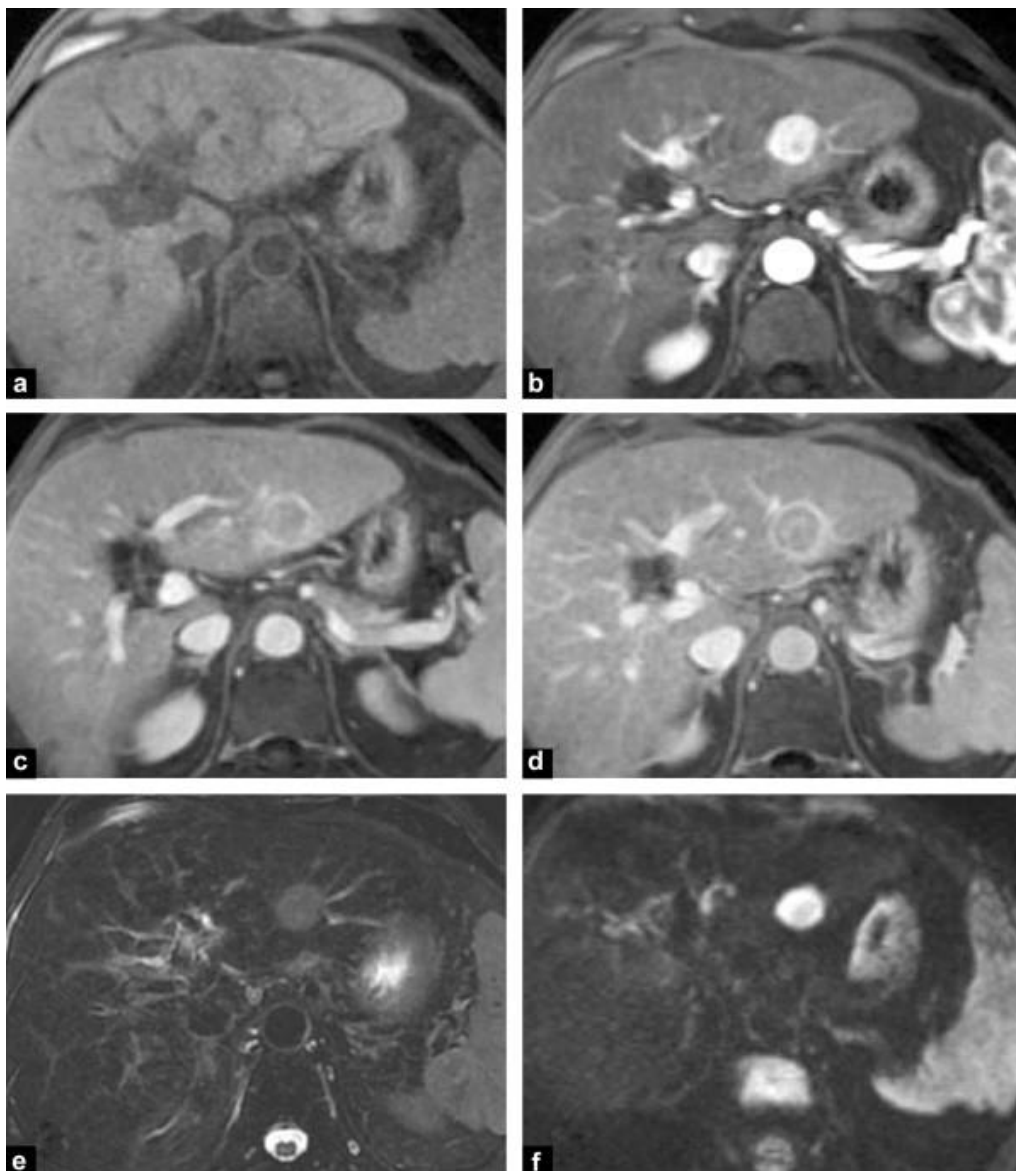


Figure 2-3 : *IRM d'un patient souffrant de Carcinome hépatocellulaire. Séquences pondérées T1 avec saturation du signal de la graisse sans injection (a) puis après injection de gadolinium aux temps artériel (b), portal (c), tardif (d) ; séquences pondérées T2 (e) et diffusion (f)[59].*

2.2. Angiographie

L'angiographie est un examen uniquement dédié à l'étude des vaisseaux qui recherche les lésions vasculaires et qui fournit également une cartographie des vaisseaux en vue de la planification d'un traitement. Les images d'angiographie sont acquises avec un appareil de TDM (CT et/ou Cone beam CT) ou d'IRM avec une injection de produit de contraste.

L'angiographie est utilisée dans le protocole de la radioembolisation aussi bien dans la phase de diagnostic que dans le prétraitement et le traitement à proprement parler (voir **Figure 1-8**).

Dans cette section, seule l'angiographie par TDM dont les principes physiques sont décrits dans l'annexe A est considérée.

2.2.1. Imagerie CT du carcinome hépatocellulaire

Les appareils de TDM ont connu une évolution importante (cf. Annexe B). Les scanners actuels utilisent une technologie avec beaucoup de détecteurs, permettant d'obtenir des images de bonne qualité avec des temps d'acquisition très réduits. Ainsi la technologie actuelle des scanners permet de couvrir l'ensemble du parenchyme hépatique en moins de 10 secondes et l'ensemble du tronc en moins de 20 secondes. Cette rapidité d'acquisition a permis d'élargir le champ d'utilisation des scanners à des acquisitions angiographiques.

Dans le contexte du CHC, la TDM est utilisée pour le diagnostic (elle permet une visualisation optimale de la vascularisation du foie avec l'injection de produit de contraste, et la mise en évidence des tumeurs) et aussi dans la planification du traitement de la radioembolisation.

L'examen de diagnostic du CHC par angiographie CT comporte tout d'abord une acquisition en contraste spontané (Figure 2-4 a) couvrant la totalité du foie puis deux acquisitions après injection du produit de contraste (produit de contraste iodé) : une à la phase artérielle et une autre à la phase portale. La phase artérielle est acquise 20 à 30 secondes après l'injection du produit de contraste, elle correspond à l'instant où le produit de contraste atteint les artères du foie, l'acquisition couvre la totalité du foie. La phase portale correspond à une acquisition réalisée approximativement 70 secondes après l'injection (lorsque le produit de contraste arrive dans le foie par la veine porte).

Les lésions hépatiques hyper-vascularisées par l'artère hépatique sont mieux perçues dans la phase artérielle car elles présentent un meilleur rehaussement par rapport au parenchyme hépatique (Figure 2-4 b).

Dans la phase portale, il y a un rehaussement du parenchyme qui est très vascularisé par les veines portes (Figure 2-4 c).

Une phase tardive ou d'équilibre, effectuée 3-5 min après injection du produit de contraste peut être utile pour caractériser davantage les lésions hépatiques focales. Sur les images TDM, le CHC se caractérise par une hypervascularisation de la tumeur au temps artériel et un lavage (perte de densité) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral.

La perte de signal dans la tumeur au temps portal traduit son caractère « déportalisé » [60] (pas d'apport du sang par la veine porte) car l'apport sanguin de la tumeur CHC se fait exclusivement par les artères.

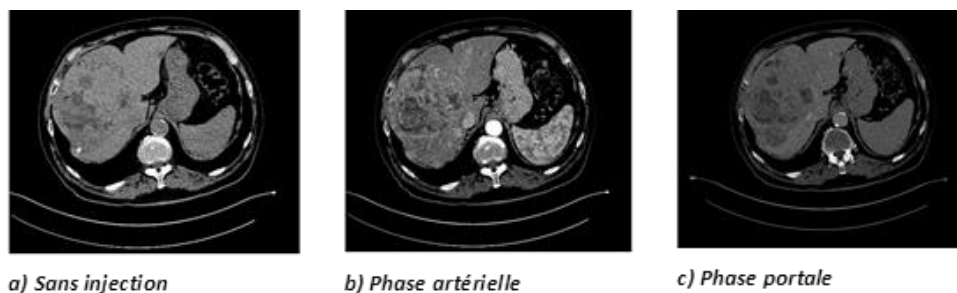


Figure 2-4 : Exemple de coupes d'angiographie TDM acquises au CEM sans injection (a) et avec injection de produit de contraste au temps artériel (b) et au temps portal (c).

2.2.2. Angiographies CBCT dans le protocole de la radioembolisation au CEM

Le CBCT est devenu un outil important pour la planification du traitement en RE. Plusieurs études ont montré l'efficacité du CBCT pour la détection de la tumeur ainsi que l'étude de la perfusion tumorale et tissulaire dans la procédure préopératoire et peropératoire de la RE [61]–[64]. En effet, le CBCT est beaucoup moins irradiant que le CT, et permet une visualisation simultanée du parenchyme hépatique et des vaisseaux lors d'une acquisition d'angiographie au temps artériel qui ne seraient pas détectés par l'angiographie 2D (DSA). En préopératoire, le CBCT permet une meilleure visualisation de l'ensemble des vaisseaux des plus gros aux plus petits et ceci offre la possibilité d'observer la tumeur dans son ensemble et de choisir le point d'injection optimal en fonction du territoire irrigué. L'angiographie CBCT 3D artérielle est également très utile dans les cas particuliers où l'avidité de la tumeur n'est pas très importante et/ou les vaisseaux présentent des variantes anatomiques. Dans ces cas éloignés du cas « classique » (grande hyper-vascularité tumorale, bonne prise de contraste) où le CT pourrait suffire, le CBCT présente un intérêt non négligeable.

Dans le protocole du CEM, les angiographies CT de l'examen de diagnostic, sont acquises au temps artériel tardif afin de visualiser le territoire irrigué (parenchyme visible au temps tardif), mais ne permettent pas de voir les gros vaisseaux artériels qui ne sont plus injectés à ce temps tardif. Pour le suivi du cathéter lors de la planification et pendant l'injection des microsphères, l'angiographie 2D (DSA) est également beaucoup utilisée. Même si elle ne permet pas de détecter les plus petits vaisseaux, elle reste utile pour le guidage lors du geste et pour la vérification de la perfusion tumorale (Figure 2-5).



Figure 2-5: Angiographie 2D (DSA) d'un patient acquise au cours d'un examen de prétraitement au CEM.

L'angiographie par CBCT est utilisée pour l'évaluation préopératoire de la RE des CHC car elle présente des avantages dans la planification immédiate du traitement pré-interventionnel.

Les angiographies CBCT sont acquises avec la machine Artis zee de Siemens dans le protocole du CEM. L'angiographie artérielle est acquise 10 à 15 secondes après l'injection de produit de contraste iodé (IOMERON 350mg) et permet d'imager l'ensemble des vaisseaux dont le diamètre va de 6mm à 0.4 mm de diamètre. L'angiographie portale est, quant à elle, acquise 80 secondes après l'injection de produit de contraste et permet de voir le parenchyme hépatique. Les images sont acquises en mode faible dose (la dose maximale doit être de 2Gy) et la durée de l'acquisition est de 6 secondes. Les images obtenues ont une taille de 512×512×374 voxels, et une résolution isotropique de 0.46mm

L'angiographie CBCT artérielle est importante dans l'extraction des données géométriques pour la simulation numérique. Compte tenu de la gamme de taille de vaisseaux imagés dans ce mode d'acquisition, il est possible d'extraire un arbre vasculaire avec suffisamment de vaisseaux pour définir de façon précise le domaine spatial de la simulation numérique de flux et de transport de sphères, grâce à une méthode de segmentation robuste qui sera détaillée dans le chapitre 3.

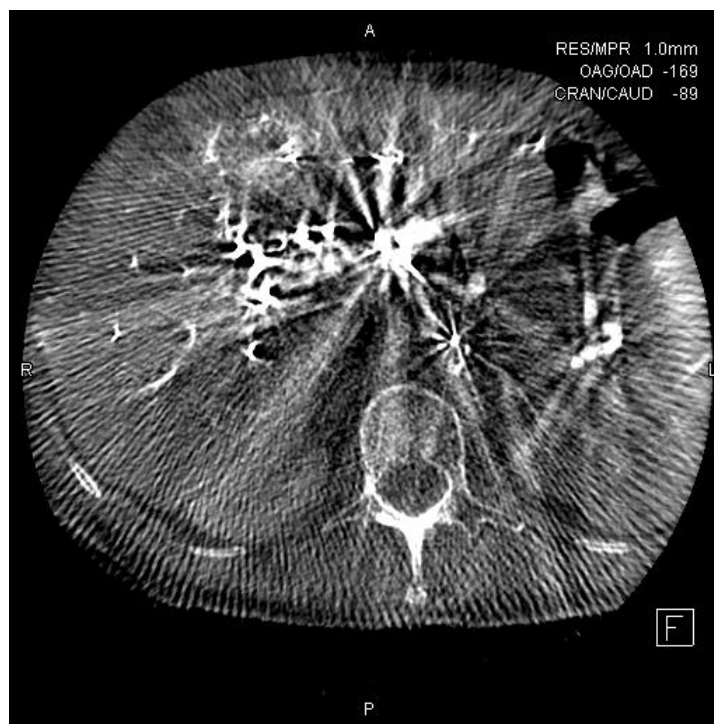


Figure 2-6 : Artériographie CBCT 3D artérielle de patient acquise au CEM. Les images sont artefactées du fait du mode d'acquisition faible dose, on distingue les vaisseaux de petites tailles ainsi que des vaisseaux de grandes tailles.

2.3. Imagerie nucléaire

2.3.1. Principe de l'imagerie nucléaire

Le principe de l'imagerie nucléaire est de fournir des informations physiologiques ou métaboliques concernant un ou plusieurs organes, en suivant le parcours de substances radioactives dans l'organisme. Les techniques d'imagerie nucléaire nécessitent donc l'injection d'un traceur radioactif encore appelé radiotraceur. Ce radiotraceur a pour rôle de cibler une fonction ou un mécanisme métabolique comme la consommation de glucose par exemple. Il peut être soit un atome « seul » comme l'iode 123 (^{123}I), ou bien intégré dans une molécule plus complexe, comme un anticorps, une hormone ou un peptide. Il s'agit donc de marquer ou d'insérer un isotope radioactif dans une molécule choisie en fonction de l'application souhaitée. Le radiotraceur doit être le plus spécifique possible du phénomène étudié afin d'imager au mieux la fonction biochimique ou physiologique ciblée. Ce principe confère ainsi à l'imagerie nucléaire, son aspect fonctionnel en opposition à l'imagerie anatomique. La localisation du traceur dans l'organisme s'effectue grâce aux rayonnements qu'il émet.

Il existe deux types de radio-isotopes utilisés en imagerie nucléaire : les émetteurs gamma comme l'iode 123 (^{123}I) ou le technétium 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) et les émetteurs beta comme le fluor 18 (^{18}F) ou l'oxygène 15 (^{15}O). À chacun de ces types d'émetteur correspond une technologie d'imagerie nucléaire : la tomographie d'Émission Mono Photonique (TEMP) et la tomographie par Émission de Positrons (TEP). L'interprétation des images TEP et TEMP nécessitent l'acquisition d'images anatomiques. Celles-ci peuvent être fournies par le Scanner X ou par l'IRM. Depuis une dizaine d'années, les imageurs TEP et TEMP sont la plupart du temps couplés à un scanner X ce qui permet de faciliter les étapes de recalage entre les examens. Actuellement, les systèmes couplant TEP et IRM sont plein essor.

a) Tomographie d'Émission Mono-Photonique (TEMP) ou en anglais Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) est une technique très apparentée à la tomomodensitométrie. Elle est basée sur la détection des photons gamma émis par la désintégration radioactive d'un traceur beta administrée au patient. La détection de ces photons gamma d'énergie 511 KeV se fait par le biais des détecteurs spécifiques de la gamma-caméra. On parle aussi de caméra à scintillation. Elle est composée essentiellement d'un collimateur, d'un cristal scintillant et de tubes photomultiplicateurs convertissant l'énergie lumineuse en courants électriques (Figure 2-7). L'électronique d'acquisition est associée à un ordinateur permettant la reconstruction des images. En pratique, la ou les têtes de la gamma-caméra tournent autour du patient. Les photons gamma émis par le traceur au travers du patient sont collectés par le système de collimation puis viennent interagir avec le cristal pour être transformés en photons lumineux détectés et amplifiés par les photomultiplicateurs. Seuls les photons gamma arrivant à la perpendiculaire de la surface du cristal sont détectés afin de déterminer correctement leur position d'origine et permettre ainsi la reconstruction des images.

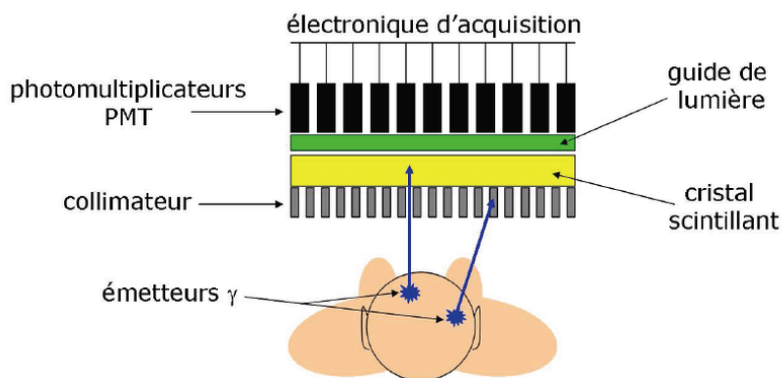


Figure 2-7 : Schéma d'une gamma-caméra pour l'acquisition par Tomographie d'Emission Mono Photonique (TEMP) [65]

b) Tomographie d'Emission de Positron : l'imagerie par tomographie à émission de positons (TEP) ou en anglais Positron Emission Tomography (PET) est une technique proche de le

TEMP. A la différence de cette dernière, il s'agit cette fois-ci, de détecter les deux photons gamma d'énergie 511 KeV émis en coïncidence lors de la réaction d'annihilation d'un positon lorsqu'il interagit avec un électron (Figure 2-8). Les détecteurs ne tournent pas autour du patient comme en TEMP mais sont fixes et forment une couronne autour du patient. La TEP va profiter du fait que les deux photons gamma sont émis en coïncidence dans deux directions opposées pour déterminer l'origine de l'émission de façon plus précise. et donc la mesure de la concentration du traceur en chaque point de l'organe. La sensibilité de détection est supérieure à celle de l'imagerie TEMP.

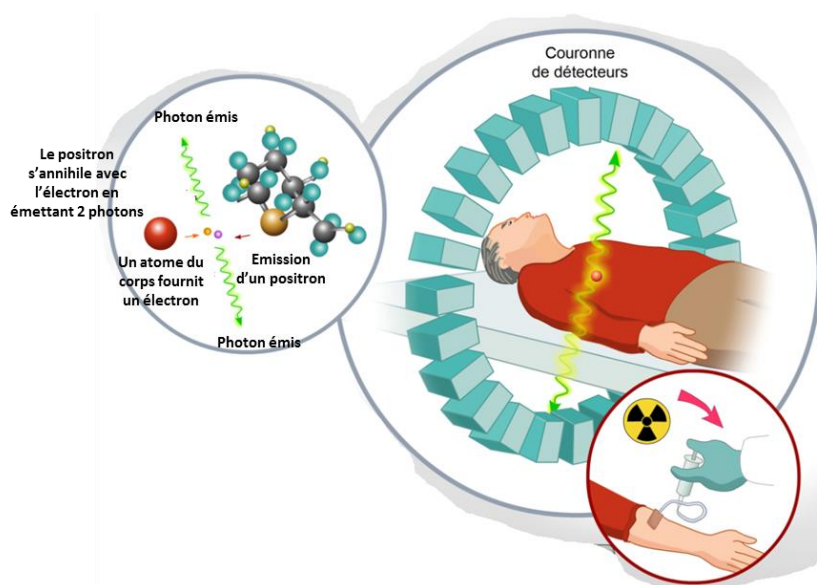


Figure 2-8 : Principe de la TEP : le traceur radioactif injecté au patient émet des positrons qui s'annihilent avec les électrons environnant en émettant des photons. Ces photons partent dans des directions diamétralement opposées et leurs trajectoires sont détectées par la couronne de détecteurs et les données sont transmises à un ordinateur qui permet de calculer l'endroit exact où a lieu l'annihilation [66].

2.3.2. Intérêt de l'imagerie nucléaire dans la radioembolisation

L'imagerie nucléaire est utilisée pour le diagnostic, et le suivi de certaines pathologies, et en particulier des cancers. Cependant, l'imagerie nucléaire présente certains inconvénients : outre son caractère très irradiant dû à l'injection de produits radioactifs, les images obtenues sont de moindre qualité du fait des différents types d'artefacts (atténuation, mouvements dans le cas de la TEMP) mais surtout d'une faible résolution spatiale (de l'ordre de 3mm) qui ne permettent pas l'obtention d'informations précises spatialement [67]. Comme on l'a vu précédemment, le développement des machines hybrides combinant la TEMP à la TDM (SPECT/CT) ou la TEP à la TDM (TEP/CT) permettent aujourd'hui de coupler les informations anatomiques de la TDM aux informations fonctionnelles fournies par l'imagerie nucléaire pour un meilleur diagnostic des pathologies.

Dans le cadre du CHC, l'imagerie nucléaire est utilisée pour le suivi et la caractérisation de la tumeur. C'est un outil incontournable pour la détermination d'un shunt pulmonaire lors de la planification du traitement (grâce à la scintigraphie réalisée par injection MAA marqués au technétium 99) et également dans l'évaluation de la distribution des microsphères après le traitement [40].

2.3.2. Protocole de l'imagerie nucléaire au CEM

Dans la procédure de la radioembolisation au CEM, la scintigraphie SPECT-CT est utilisée pour l'évaluation et la quantification du shunt pulmonaire, mais également pour le calcul de la dose personnalisée d' ^{90}Y à administrer au patient (cf. Figure 2-9). Dans cette procédure, une scintigraphie de perfusion hépatique est effectuée après l'angiographie de diagnostic, avec injection de 185 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA dans l'artère hépatique. Des acquisitions planaires sont ensuite réalisées pour d'une part l'évaluation d'un éventuel shunt pulmonaire et d'autre part le calcul de la dose. Le jour du traitement, des acquisitions scintigraphiques sont également effectuées une heure après injection des microsphères pour vérifier la distribution de celles-ci. Les acquisitions sont effectuées avec un SPECT/CT « portique » Symbia T2 de Siemens avec une fenêtre d'énergie de $140 \pm 7,5$ keV, 32 projections à 180° , une matrice de 128×128 et un temps de 30 secondes par projection.

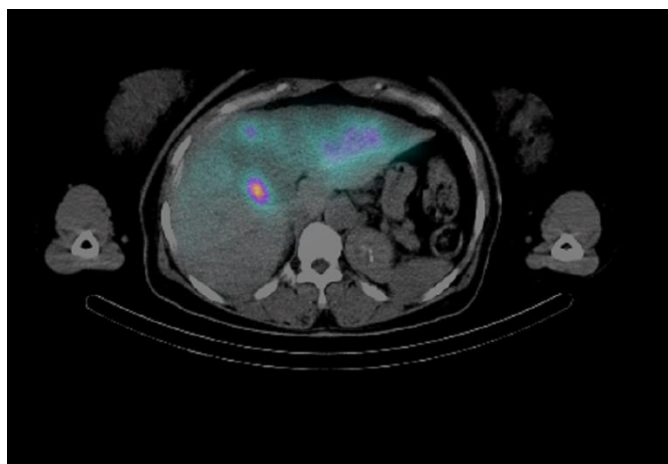


Figure 2-9 : Image de fusion de scintigraphie SPECT CT avec injection de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA acquise sur un patient au CEM une heure après l'examen d'artériographie préopératoire.

2.4. Mesure de pression

La mesure de la pression sanguine dans les vaisseaux du foie est très intéressante pour le diagnostic de certaines pathologies chroniques du foie [68]. Dans le traitement des CHC par chimio-embolisation, la mesure de pression dans les artères peut améliorer le résultat du traitement chez des patients souffrant d'ischémie coronaire par rapport à la seule évaluation visuelle [69], [70]. Dans le cas particulier du projet de modélisation du traitement de la RE, la mesure de la pression dans les branches de l'artère hépatique est une donnée physiologique nécessaire à la simulation numérique.

2.4.1. Protocole de mesure de pression au CEM

Ce travail expérimental de mesure de pression est présenté en détail dans le chapitre 5. Pour résumer, la mesure de pression a été intégrée dans le protocole clinique de la RE pendant la phase de prétraitement durant l'examen d'artériographie. Elle est effectuée avec un capteur de pression (GE Healthcare CARESCAPE Monitor B650) dont le module s'adapte sur le cathéter permettant une mesure de pression directement dans les vaisseaux. Les mesures sont réalisées dans l'artère hépatique commune, dans la branche de l'artère qui alimente la tumeur ainsi que dans la branche complémentaire qui ne va pas dans la tumeur.



Figure 2-10 : Module de pression PSMP et moniteur CARESCAPE Monitor B650 utilisés pour la mesure de pression au CEM.

A chaque mesure effectuée, des clichés sont réalisés avec le nom de la branche concernée et la valeur de la pression. A chaque point de mesure 3 valeurs de pression sont fournies : la pression moyenne, systolique et diastolique (Figure 2-11). La validation des mesures de pression est présentée dans le chapitre 5.



Figure 2-11 : Exemple de cliché de mesure de pression dans l'artère commune (A), l'artère hépatique droite (B) et dans l'artère hépatique gauche(C). La tumeur est alimentée par la branche gauche de l'artère hépatique. La pression moyenne du sang est de 100 mmHg dans l'artère commune, 92 mmHg dans l'artère hépatique droite et 85 mm Hg dans l'hépatique gauche.

2.5. Échographie

L'échographie est une modalité d'imagerie non invasive qui est basée sur l'émission d'ultrasons à haute fréquence et sur la réception des échos renvoyés par les différentes structures tissulaires de l'organisme.

De manière générale, un échographe est constitué d'un générateur, d'un transducteur et d'un oscilloscope. Les ondes ultrasonores sont créées à partir des cristaux de céramique présents dans le transducteur. Un courant électrique est appliqué aux cristaux, en les faisant se déformer et vibrer. Cette vibration produit le faisceau ultrasonore. La fréquence des ondes ultrasonores produites est prédéterminée par les cristaux du transducteur. Dans l'intervalle de temps entre les impulsions, le faisceau ultrasonore pénètre dans le patient et est renvoyé ou réfléchi vers le transducteur. Ces ondes sonores réfléchies ou échos, provoquent la déformation des cristaux du transducteur et produisent un signal électrique qui est ensuite converti en une image affichée sur le moniteur.

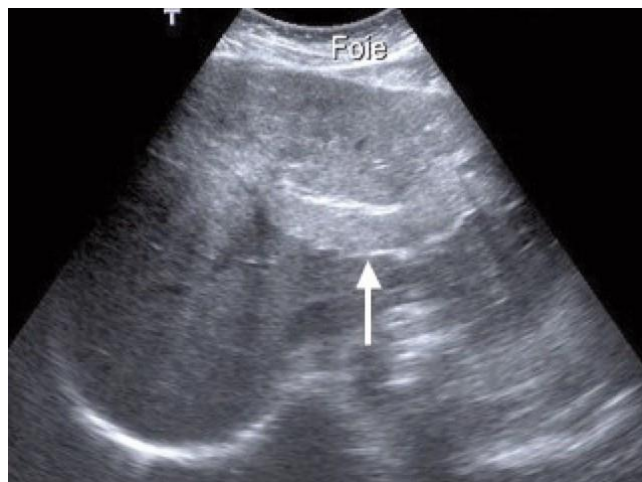


Figure 2-12 : Echographie du foie montrant un carcinome hépatocellulaire [71].

L'échographie peut être utilisée dans l'examen de dépistage du CHC chez des patients à risque, notamment pour la surveillance de cirrhose. Du fait de la qualité médiocre des images, cette modalité est cependant très peu utilisée dans l'imagerie des CHC et n'est plus reconnue comme élément de diagnostic non invasif par les récentes recommandations internationales [59]. Toutefois, elle reste utile pendant la surveillance de l'évolution de la cirrhose afin de distinguer un nodule régénératif d'un petit carcinome hépatocellulaire, ou lors de la ponction diagnostique ou du traitement percutané pour repérer avec certitude le nodule à ponctionner ou à traiter [59]. Dans le cadre de notre travail, l'échographie Doppler est utilisée pour valider la mesure de vitesse de sang par IRM de contraste de phase mise en place dans les précédents travaux de l'équipe. La validation des mesures est présentée dans le chapitre 5.

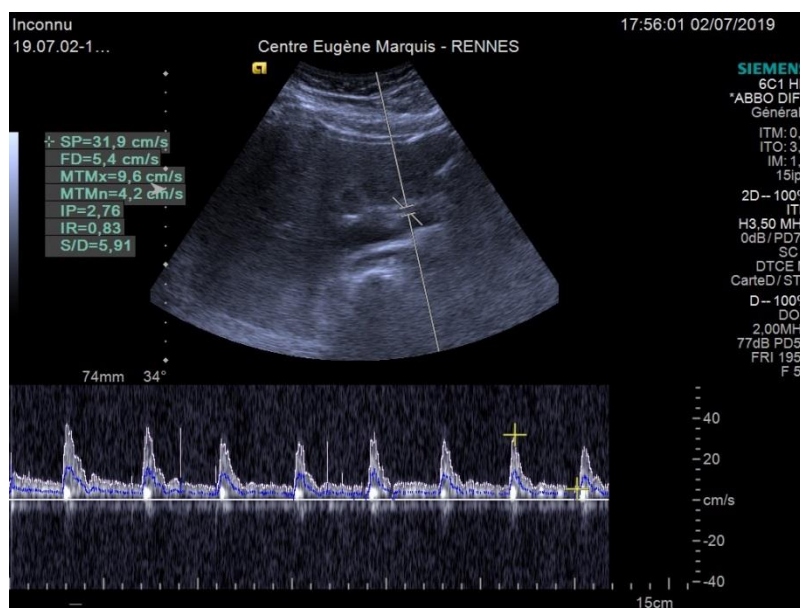


Figure 2-13 : Image d'échographie Doppler montrant la mesure de vitesse du sang dans l'artère hépatique d'un volontaire (image acquise au CEM).

2.6. Organisation des données

Les données d'imagerie présentent un intérêt clinique à toutes les étapes du protocole de traitement des tumeurs du foie par radioembolisation. Mais elles sont également primordiales pour nourrir les modèles numériques.

Pour ce qui est du modèle de simulation de flux et de transport de microsphères radiomarquées, nous avons recueilli les données d'imagerie à chaque étape de la procédure de la RE pour pouvoir extraire les données spécifiques des patients telles que la géométrie des vaisseaux, le débit sanguin et la pression. Ces informations sont nécessaires à l'initialisation du modèle de simulation. La géométrie des vaisseaux est obtenue à partir de la segmentation des images d'angiographies CBCT artérielles acquises pendant l'examen de planification de la RE. La mesure de pression est quant à elle, effectuée pendant l'examen d'artériographie. Enfin, la vitesse du sang est obtenue grâce à une séquence IRM de contraste de phase qui a été incluse dans le protocole de diagnostic du CHC par IRM sur la machine Optima MR450w 1,5T de GE. La séquence et la validation de la méthode de quantification de la vitesse du sang sont présentées dans le chapitre 5.

La démarche suivante de recueil des données a été mise au point : lorsqu'un patient est programmé pour un examen de diagnostic du foie en IRM, la séquence de contraste de phase mise en place est appliquée sur le patient. Nous récupérons alors toutes les séquences IRM du patient lorsque cela est possible de façon anonyme. Chaque patient est référencé par un numéro d'identifiant que nous associons à l'anonymisation afin de suivre son cheminement, et d'identifier les examens à venir. Si le patient diagnostiqué est candidat à la RE, il sera programmé pour un examen d'angiographie pour la planification du traitement. Pendant cet examen, une acquisition CBCT au temps artériel est idéalement réalisée, et des mesures de pressions sont effectuées à des endroits qui sont définis comme essentiel pour la simulation. Nous récupérons alors toutes les images d'angiographies CBCT (au temps artériel et au temps portal) ainsi que les clichés contenant les valeurs des mesures de pression.

En suivant la démarche décrite, des données IRM de 63 patients et des données d'angiographie CBCT artérielles de 17 patients ont été recueillies. Parmi ces bases de données 7 mesures de pression ont été réalisées. Cependant aucun des 17 patients ayant bénéficié des CBCT artérielles n'a de mesure de vitesse de sang par IRM de contraste de phase. Il n'y a donc pas de base de données complète pour un patient donné. Cela s'explique par plusieurs raisons : d'abord certains patients programmés pour la RE ont effectué leurs examens de diagnostic dans un autre centre, dans ce cas les IRM sont importées et les séquences de contraste de phase n'ont pas été réalisées pour ces patients. De plus les patients qui ont bénéficié des IRM de contraste de phase ne sont pas forcément candidats à la RE. Enfin il a été difficile d'intégrer ces séquences dans les protocoles de routine clinique. Par conséquent certains patients ayant effectué leurs examens d'IRM au CEM ont malgré tout « échappé » à la séquence de phase du fait du non application systématique par les manipulateurs radio. Aussi l'angiographie CBCT

artérielle n'est pas acquise de façon systématique, et la mesure de pression n'a été mise en place que récemment. Le tableau (Table 2-1) montre un résumé des données recueillies.

Table 2-1 : Base de données disponible

| Modalité | IRM | CBCT | CT | Pression | Scintigraphie |
|--------------------------|------------|-------------|-----------|-----------------|----------------------|
| Nombre de données | 63 | 17 | 24 | 7 | 3 |

3. Segmentation des vaisseaux

De manière générale, la segmentation des vaisseaux du foie joue un rôle important dans la visualisation, le diagnostic et la caractérisation des tumeurs hépatiques. Plus précisément, dans le cadre de la construction d'un modèle vasculaire spécifique patient, une segmentation la plus complète et précise possible des vaisseaux du foie est nécessaire, car la précision de la segmentation peut avoir une incidence sur la simulation des flux [72] et du transport des sphères.

Malgré les nombreuses études dédiées à la segmentation des vaisseaux, son application au foie demeure un défi considérable du fait de l'anatomie complexe de cet organe, de son hétérogénéité tissulaire, de la proximité des autres organes et des modifications tissulaires liées à l'hépatocarcinogénèse. Le foie présente par ailleurs une triple vascularisation, portale, veineuse et artérielle. De plus les images d'angiographie du foie après injection de produit de contraste, montrent parfois des vaisseaux parasites provenant d'autres organes (Figure 3-1) ce qui complexifie la segmentation.

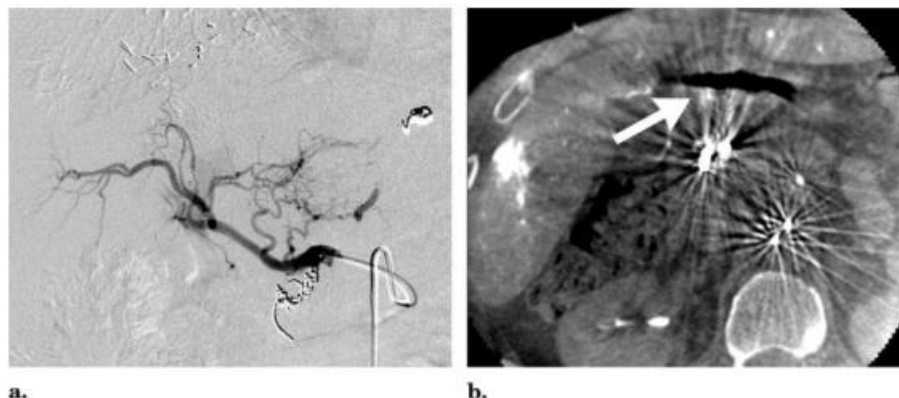


Figure 3-1 : Images d'un patient ayant un CHC bi-lobaire et devant subir une radioembolisation. La DSA montre une absence de flux dans l'artère gastroduodénale embolisée par des agrafes (a). L'angiographie CBCT permet de visualiser des vaisseaux parasites comme l'artère gastrique indiquée par la flèche en (b) [61].

La plupart des méthodes de segmentation des vaisseaux du foie ont été proposées, dans le contexte des images d'angiographie CT ou IRM et en particulier pour le système veineux [73]. A notre connaissance, il n'y a pas de méthode de segmentation des vaisseaux exclusivement dédiées à des images d'angiographies artérielles Cone-Beam CT du foie. Cette segmentation est un défi particulièrement relevé, compte tenu des très nombreuses bifurcations, de la finesse des vaisseaux et de la variabilité de leur taille (diamètre des artères imagées allant de 0.4 mm à 7 mm). De plus, les images provenant du CBCT sont très bruitées et artefactées (Figure 2-6).

L'angiographie CBCT présente cependant plusieurs avantages dans le cadre de la radioembolisation : elle est efficace pour la planification du traitement, et offre une bonne visibilité des vaisseaux et de l'ensemble du parenchyme hépatique.

En pratique, si la DSA est actuellement l'outil le plus utilisé [74] pour la planification du traitement et la détermination de la perfusion hépatique et tumorale, le CBCT est parfois utilisé en complément afin de compenser le manque de sensibilité de la DSA pour la détection des petits vaisseaux. Le CBCT a été reconnu comme gold standard dans la planification de la RE [47], [61] car il fournit des informations additionnelles, tout en étant moins irradiant que le CT. De plus le groupe international multidisciplinaire travaillant sur la radioembolisation recommande l'utilisation du CBCT lors de la planification de la radioembolisation pour évaluer la perfusion tumorale dans le lobe du foie à traiter [47].

L'angiographie CBCT permet l'identification des vaisseaux extra-hépatiques (vaisseaux parasites) qui peuvent apparaître dans le foie et qui ne seraient pas vus en DSA. L'intérêt de la planification du traitement en RE, est aussi de détecter ces vaisseaux parasites afin de les « emboliser » avant l'injection des microsphères pour éviter une absorption extra-hépatique mais également rediriger le flux sanguin des vaisseaux parasites vers l'artère dans laquelle les microsphères seront injectées (ceci conduit à un dépôt plus important de microsphères dans les zones de la tumeur).

Enfin, du fait de la géométrie de son faisceau et de son système de détection, le CBCT permet une acquisition plus rapide et moins irradiante que le CT (voir section 2.2.2). De récents travaux ont montré les avantages de l'utilisation du CBCT par rapport au CT en radioembolisation [75][76].

Ce chapitre présente en premier lieu un état de l'art des méthodes de segmentation des vaisseaux sanguins sur des images volumétriques, ainsi qu'une revue portant sur les métriques d'évaluation de la segmentation des structures vasculaires. Dans un second temps, nous présentons une description détaillée de la méthode de segmentation que nous proposons pour les artères hépatiques à partir d'images d'angiographie CBCT artérielle.

3.1. Analyse bibliographique

3.1.1. Les méthodes de segmentation des vaisseaux

Plusieurs méthodes de segmentation des vaisseaux ont été proposées dans la littérature (par exemple, pour n'en citer que quelques-uns [73], [77], [78]). Nous avons regroupé ces méthodes en quatre grandes catégories : les méthodes basées sur la reconnaissance des formes, l'approche par croissance de région, les contours actifs, et l'approche par apprentissage.

3.1.1.1. Méthode basée sur la reconnaissance des formes

L'approche basée sur la reconnaissance des formes consiste à analyser l'image de l'objet que l'on cherche à segmenter afin de le caractériser par un ensemble d'attributs de forme et de structure [79]. On distingue deux grandes catégories : les méthodes basées sur le seuillage et la méthode du graph cut.

La segmentation par seuillage est la méthode la plus simple et la plus largement utilisée, elle consiste à utiliser une valeur seuil pour convertir une image à plusieurs niveaux de gris en une image binaire. Cependant le choix d'un seuil unique ne permet pas de segmenter les vaisseaux de faible intensité ni de supprimer les points en hyper-signal dans l'image qui ne sont pas forcément des vaisseaux. Le seuillage par hystérésis qui traque les voxels situés au-dessus du seuil en suivant les vaisseaux, par connexité, permet d'avoir de meilleurs résultats [80]. Cette technique ne permet cependant pas de segmenter les vaisseaux de faible intensité lorsque ceux-ci ne sont pas connexes à des vaisseaux de plus forte intensité, en raison, par exemple, d'une sténose ou d'un effet de volume partiel. Boegel et al , [81] propose une segmentation automatique des vaisseaux basée sur un seuillage adaptatif, le seuil de l'image est calculé par un algorithme itératif sur une fenêtre mobile qui parcourt toute l'image. Pour s'affranchir des irrégularités, l'image est filtrée par une gaussienne.

Le principe du graph-cut consiste à représenter l'image à segmenter par un graphe orienté et pondéré (ensemble de nœuds et de segments), où chaque nœud représente un pixel de l'image et chaque segment du graphe relie une paire de pixels. On considère ensuite deux classes données : la classe de l'objet à segmenter et la classe correspondant au fond de l'image. Le but de la segmentation est d'attribuer à chaque pixel une des classes. Outre les nœuds correspondant aux pixels de l'image, on considère deux nœuds supplémentaires dit « nœuds terminaux » (appelés source et puits) qui représentent respectivement l'objet et le fond. Deux pixels adjacents (nœuds du graphe) sont connectés entre eux par un segment et chaque nœud du graphe est également connecté aux nœuds terminaux S et T définissant ainsi l'ensemble des segments du graphe. Chaque segment du graphe est associé à un poids. Le poids des segments entre nœuds de type pixel dépend d'une énergie exprimée en fonction de la cohérence spatiale entre les deux pixels (cette cohérence est exprimée par le niveau de gris du pixel, la distance euclidienne entre deux pixels le bruit d'acquisition de l'image etc.). Le poids d'un segment qui relie un nœud de type pixel et un des deux nœuds source /puits dépend d'un terme de régularisation (fonction de la probabilité que le pixel appartienne à chaque classe). Une coupe dans le graphe est une partition (ensemble de segments) qui, une fois soustraite du graphe, va séparer ce dernier en deux sous graphes de telle sorte qu'aucun chemin ne pourra être trouvé entre la source et le puits. Ainsi la coupe d'un lien entre un pixel et le puits (respectivement la source) permet de lui attribuer la classe de l'objet (respectivement du fond) définissant ainsi une segmentation de l'image. Le poids d'une coupe est la somme des poids des segments et la segmentation consiste à trouver la coupe de poids minimale dans le graphe.

Une segmentation des vaisseaux hépatiques basée sur le graph-cut a été proposée par Kaftan [82] et Esneault [83]. La méthode proposée par Esneault repose sur l'utilisation des moments géométriques 3D pour déterminer les paramètres (centre, diamètre et direction locale des vaisseaux) et ainsi définir des cartes de probabilités de présence de vaisseaux. Ces cartes de probabilités sont ensuite introduites comme attache aux données supplémentaires (similarité ou discontinuité entre deux pixels voisins), dans le contexte du graph-cut. La méthode proposée a montré son efficacité sur des angiographies CT pour l'extraction des veines et de l'artère hépatique commune.

3.1.1.2. Approche par croissance de région

La croissance de région consiste à faire progressivement grossir les régions autour d'un point de départ (germe) par agglomération des pixels voisins selon un critère d'agrégation. L'algorithme comprend deux étapes : une phase d'initialisation qui consiste à choisir un ou plusieurs points germe pour initialiser la croissance et une phase de croissance itérative qui consiste à regrouper les pixels qui satisfont aux critères d'agrégation. Le choix du point germe se fait soit de façon automatique via une étude préalable de l'histogramme de l'image ou interactivement par l'utilisateur. Le critère d'agrégation peut être basé sur l'intensité du pixel ou sur des critères plus complexes (texture, couleur). Les méthodes de croissance de région ont été beaucoup utilisées pour la segmentation des vaisseaux [84]–[87].

Jiang et al [88] propose une segmentation des vaisseaux du foie sur angiographie CT en se basant sur les informations spectrales de l'image pour définir le point germe, puis l'algorithme regroupe les pixels suivant les branches des vaisseaux en se basant sur la connectivité des pixels. He et al. utilise dans [89] une segmentation par croissance de régions pour extraire l'aorte. La méthode est basée sur l'utilisation d'un filtre de diffusion (cf 3.1.2.2) pour rehausser les vaisseaux. Le point germe est obtenu par seuillage automatique et se propage sur l'image déjà rehaussée. La segmentation est complétée par des opérations morphologiques pour obtenir de façon précise les contours de l'aorte. Une autre approche proposée par Huang et al., [90] permet d'extraire des veines hépatiques à partir d'angiographies CT. La méthode repose sur une sélection des points germes par l'utilisateur, après subdivision de l'image en plusieurs sous-volumes. Le critère d'agglomération est défini à partir de l'analyse de la texture du foie pour regrouper les pixels.

3.1.1.3. Contour actif

Cette méthode consiste à construire des modèles déformables qui contiennent des informations sur la forme et l'apparence des structures à segmenter (introduction de connaissance sur les objets recherchés). La grande difficulté dans cette approche est de trouver les modèles qui concordent avec les structures des vaisseaux [91] et de définir les bons paramètres à ajuster pour segmenter des vaisseaux qui ont des tailles variables et qui

présentent souvent des anomalies dans le cas d'une maladie [92]. Les méthodes de segmentation par contours actifs sont classées en deux catégories : les modèles géométriques et les modèles paramétriques.

Dans l'approche paramétrique, la segmentation est obtenue en déformant une courbe paramétrique selon des forces externes et des forces internes qui s'appliquent sur la courbe se déformant jusqu'à s'adapter aux contours de l'objet à segmenter dans l'image [93]. De nombreuses méthodes basées sur l'approche paramétrique ont été développées pour la segmentation des vaisseaux [77].

Dans l'approche géométrique, la segmentation correspond à l'évolution d'une courbe en fonction de mesures géométriques. Les courbes obtenues lors de la propagation de la courbe initiale sont représentées comme un ensemble de niveaux (level set) d'une fonction de dimension supérieure.

Le contour à segmenter dans l'image est considéré comme la position finale de la courbe. La vitesse de propagation/déformation de la courbe est définie en utilisant les caractéristiques de l'image (comme la texture [94]), de telle sorte que l'évolution de la courbe s'arrête sur les contours de l'objet. La théorie du level set a été utilisée pour la segmentation des structures vasculaires et a montré de bons résultats pour la segmentation des veines hépatiques sur des images d'angiographie CT et IRM [95]–[97].

3.1.1.4. Méthodes par apprentissage

Les récentes innovations de l'intelligence artificielle ont permis le développement des méthodes de segmentation par apprentissage. Il existe deux types d'apprentissage : l'apprentissage supervisé et l'apprentissage non supervisé. L'apprentissage supervisé entraîne un modèle à partir des données étiquetées (connaissance sur la classe à laquelle elles appartiennent) et un ensemble de caractéristiques associé à ces données. L'approche d'apprentissage non supervisé entraîne un modèle à partir de données sans étiquette. Dans ce type d'approche, les modèles de segmentation sont basés sur des caractéristiques d'image non étiquetées. Les étiquettes peuvent être liées à l'intensité, le gradient de l'intensité locale, ou tout autre type de caractéristiques liées à l'image.

La segmentation par apprentissage non supervisé est beaucoup utilisée pour la segmentation des vaisseaux [98]–[100]. Dans le cas des vaisseaux hépatiques, l'algorithme de classification des K-means a été utilisé dans [98] pour effectuer une segmentation grossière des vaisseaux du foie. La segmentation est ensuite affinée par l'application itérative d'opérations morphologiques. La méthode a été utilisée sur les angiographies IRM pour l'extraction des veines hépatiques.

L'apprentissage supervisé est de plus en plus utilisé pour la segmentation des vaisseaux [101]–[104], et ces méthodes sont sans doute les meilleures en termes d'efficacité et de rapidité [105]. Le principal inconvénient dans l'approche par apprentissage supervisé réside dans la nécessité de disposer de bases de données de grande taille pour l'entraînement. Dans notre cas d'images angiographie CBCT artérielle, il n'existe pas de base de données de taille suffisamment conséquente pour permettre un entraînement de l'algorithme.

3.1.2. Filtres de rehaussement des vaisseaux

De façon générale, la segmentation des vaisseaux repose sur une étape de prétraitement qui consiste en l'application d'un filtre de rehaussement des vaisseaux pour augmenter le contraste entre ceux-ci et les autres structures présentes dans l'image et ainsi améliorer le résultat de la segmentation. Ce filtrage peut également être complété par un débruitage de l'image.

Dans ce paragraphe, différentes approches de filtrage classiquement utilisées pour le rehaussement des vaisseaux sont présentées. Parmi les filtres abordés, les filtres multi-échelles basés sur la matrice Hessienne proposés par Frangi (FF) [106] et Jerman (FJ) [107] ainsi qu'un filtre basé sur le flux orienté optimal (OOF) [108] ont été appliqués sur les images angiographies CBCT du foie et sur des arbres vasculaires synthétiques en vue de comparer le rehaussement de vaisseaux par ces filtres.

3.1.2.1. Approches basées sur des fonctions de tubularité

Le prétraitement des images CBCT traitées dans le cadre de cette thèse est en partie basé sur cette méthode, qui est donc plus détaillée ici que d'autres méthodes qui sont simplement citées.

Les filtres basés sur les fonctions de tubularité se basent sur l'utilisation de la matrice Hessienne pour définir des fonctions de tubularité. En effet, les valeurs propres de la matrice Hessienne sont utilisées pour calculer des descripteurs de formes permettant de déterminer le caractère tubulaire des structures étudiées.

La figure 3-2 décrit l'algorithme générique des méthodes de rehaussement multi-échelle basées sur la tubularité. Il consiste en l'application d'un filtre gaussien suivi du calcul de la matrice Hessienne. Ce processus est appliqué de façon itérative pour plusieurs valeurs de la taille du filtre (caractérisé par σ) tenant compte ainsi de la taille variable des vaisseaux. La réponse du filtre (fonction de tubularité) est évaluée pour chaque valeur de σ (R_σ). A chaque échelle de taille de vaisseaux la réponse maximale (R_{\max}) est choisie, les critères de tubularité sont mis à jour pour que le calcul s'adapte à l'échelle des vaisseaux explorés.

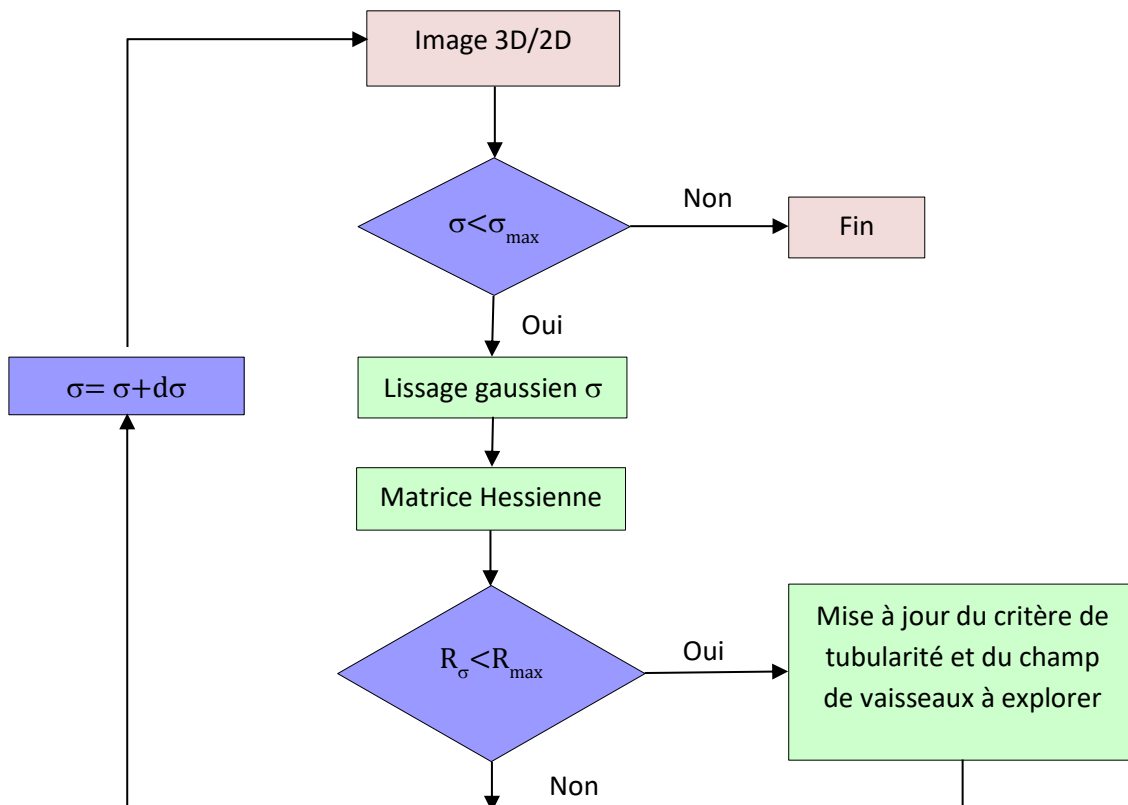


Figure 3-2 : Schéma de l'algorithme de rehaussement basé sur les fonctions de tubularité. σ est l'échelle de la taille des vaisseaux à explorer, R_{max} est la réponse maximale du filtre

En considérant une image 3D notée $I(x,y,z)$, l'application du filtre gaussien G d'écart-type σ (éq. 3.1) est donnée par la relation de convolution (éq. 3.2).

$$G(x, y, z, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi\sigma^2)^3}} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2 + z^2}{2\sigma^2}\right) \quad (3.1)$$

$$I\sigma(x, y, z, \sigma) = G(x, y, z, \sigma) * I(x, y, z) \quad (3.2)$$

Puis, la matrice Hessienne H définie par (éq 3.3) est calculée pour $I\sigma$:

$$H = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial x\partial y} & \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial x\partial z} \\ \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial y\partial x} & \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial y\partial z} \\ \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial z\partial x} & \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial y\partial z} & \frac{\partial^2 I\sigma}{\partial z^2} \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

En pratique les dérivées secondes de l'image sont obtenues par la convolution de l'image I avec les dérivées de la gaussienne G. Ceci est lié à la théorie de l'espace de l'échelle linéaire [109] qui stipule que dans le cadre gaussien, estimer une dérivée à l'échelle s revient à calculer une convolution avec la dérivée de la gaussienne d'écart type $\sigma = \sqrt{2s}$.

Cette convolution est ainsi effectuée sur toute l'image pour plusieurs valeurs de sigma pour tenir compte de la variabilité de la taille (s) des vaisseaux à segmenter, ce qui est d'autant plus important dans le cas de notre étude où la taille des vaisseaux de l'artère hépatique peut aller de quelques millimètres de diamètre à l'entrée de l'organe jusqu'à moins d'un millimètre en ce qui concerne les plus petits vaisseaux qui peuvent être détectés sur les images CBCT.

Plusieurs approches basées sur la fonction de tubularité ont été développées, les plus populaires étant le filtre défini par Frangi [106] et celui proposé par Sato [110]. Jerman [107] a également proposé un filtre de rehaussement basé sur l'analyse des vecteurs propres de la matrice Hessienne.

Le filtre de Frangi est l'un des plus cités dans la littérature, il effectue une décomposition en valeurs propres de la matrice Hessienne, ordonnées comme suit : $|\lambda_1| < |\lambda_2| < |\lambda_3|$. La plus petite valeur propre en valeur absolue correspond à la direction du vaisseau, tandis que les deux autres valeurs propres correspondent aux directions orthogonales au vaisseau. La fonction de tubularité est définie par :

$$F = \begin{cases} 0 & \text{si } \lambda_2 > 0 \text{ ou } \lambda_3 > 0 \\ \left(\left(1 - \exp\left(-\frac{R_a^2}{2\alpha^2}\right) \exp\left(-\frac{R_b^2}{2\beta^2}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{S^2}{2\gamma^2}\right)\right) \right) \right) \sin\theta & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.4)$$

Avec $R_a = \frac{|\lambda_2|}{|\lambda_3|}$ qui est le rapport mesurant la déviation par rapport à une forme plane, et $R_b = \frac{|\lambda_1|}{\sqrt{|\lambda_2\lambda_3|}}$ qui mesure la déviation par rapport à une forme sphérique. Les paramètres α et β contrôlent la sensibilité du filtre à R_a et R_b respectivement.

$S = \sqrt{\sum_j \lambda_j^2}$ est le terme qui mesure le bruit de fond à proximité du vaisseau, et sa sensibilité est contrôlée par γ .

Pour tenir compte de la variabilité de la taille des vaisseaux, le filtre de Frangi (FF) calcule la réponse, en chaque point de l'image, $FF(x, \sigma)$ pour plusieurs valeurs de σ et conserve la réponse maximale pour avoir la meilleure estimation du vaisseau.

$$FF(x) = \max_{\sigma_{min} \leq \sigma \leq \sigma_{max}} FF(x, \sigma).$$

Le filtre défini par Sato est quant à lui basé sur deux valeurs propres de la matrice Hessienne [110]. Les valeurs propres sont ordonnées de sorte que $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ et on définit $\lambda_c = \min(-\lambda_2, -\lambda_3)$, la fonction [111] est alors donnée par :

$$FS = \begin{cases} \exp\left(\frac{-\lambda_1^2}{2(\alpha_1\lambda_c)^2}\right) \cdot \lambda_c & \text{si } \lambda_1 \leq 0, \lambda_c \neq 0 \\ \exp\left(\frac{-\lambda_1^2}{2(\alpha_2\lambda_c)^2}\right) \cdot \lambda_c & \text{si } \lambda_1 > 0, \lambda_c \neq 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

Où α_1 et α_2 sont des paramètres qui modulent le rapport entre λ_c et λ_1 et $\alpha_1 < \alpha_2$.

Le filtre de Jerman utilise les valeurs propres de la matrice Hessienne pour rehausser les structures tubulaires et lobulaires et supprimer les structures planes. La fonction est définie par :

$$FFJ = \begin{cases} 0 & \text{si } \lambda_2 > 0, \lambda_3 > 0 \\ 1 & \text{si } \lambda_2 \leq \frac{\lambda_p}{2} \\ \lambda_2^2(\lambda_p - \lambda_2) & \text{ailleurs} \end{cases} \quad (3.6)$$

λ_p est un paramètre que régule la valeur de λ_3 à chaque échelle de sigma pour assurer la robustesse de la réponse du filtre dans les régions de faible amplitude de λ_2 et λ_3 , c'est-à-dire des régions dans lesquelles l'intensité de l'image est uniforme (ce qui correspond souvent au fond de l'image). λ_p est donné par la relation suivante :

$$\lambda_p = \begin{cases} \lambda_3 & \text{si } \lambda_3 \leq \tau \cdot \min_x \lambda_3(x, s) \\ \tau \cdot \min_x \lambda_3(x, s) & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.7)$$

où τ est un seuil de coupure qui va de zéro à un. Si l'on choisit une valeur élevée de τ cela augmente la différence entre les amplitudes de λ_2 et λ_3 pour les structures à faible contraste. Ainsi un τ petit permet de rehausser plus de vaisseaux surtout dans l'endroit où le signal n'est pas uniforme contrairement à un τ proche de 1.

3.1.2.2. Filtres à diffusion

Les filtres à diffusion rehaussent les vaisseaux par la résolution de l'équation de diffusion : $\partial_t u = \text{div}(D \cdot \nabla I)$ où ∇I est le gradient de l'image et D le tenseur de diffusion.

Le principe de cette méthode est basé sur la possibilité d'atténuer (en appliquant une forte diffusion) ou de préserver (en appliquant une faible diffusion) les structures présentes dans l'image, par le choix du tenseur de diffusion. Elle offre donc la possibilité d'améliorer la recherche de contours faite dans une seconde étape, grâce à sa capacité à atténuer le bruit lors de cette première étape.

Il existe deux types de diffusion : la diffusion isotrope et la diffusion anisotrope.

La diffusion isotrope d'une image (I) s'obtient par la convolution de l'image par un opérateur gaussien de moyenne nulle et d'écart-type σ . Le tenseur choisi ne dépend alors pas des contours locaux. Le gradient d'une image est donné par l'équation suivante :

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \Delta I \quad (3.8)$$

L'inconvénient de cette diffusion isotrope est de rendre les contours de plus en plus flous au fur et à mesure des itérations.

La diffusion anisotrope introduit une fonction de diffusion qui dépend de la norme du gradient de l'image dans l'équation 3.8 pour mieux préserver le contraste de l'image. Cela correspond à appliquer une diffusion faible dans les régions où il y a une faible probabilité qu'il y ait des contours, et une diffusion forte là où les contours sont présents.

La fonction de diffusion est choisie de sorte à limiter la diffusion dans les zones à très forts gradients qui correspondent aux zones de discontinuités de l'image non bruitée.

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \text{div}(g(|\nabla I|) \cdot \nabla(I)) \quad (3.9)$$

Perona et Malick [112] ont développé une variante du filtre de diffusion isotrope dans lequel le tenseur de diffusion est contrôlé par une fonction scalaire de l'amplitude du gradient dans l'équation de diffusion. Des approches anisotropes ont été proposées dans [113], [114]. Le tenseur de diffusion est alors défini de telle sorte que la diffusion le long du vaisseau est privilégiée alors qu'elle est inhibée dans les directions perpendiculaires au vaisseau.

3.1.2.3. Filtre à flux orienté optimal

Le filtre à flux orienté optimal (noté OOF dans la suite) est basé sur la théorie du flux orienté [115]. L'approche du flux orienté optimal consiste à projeter le gradient d'image le long de différents axes et à mesurer la quantité du gradient projeté qui entre ou sort d'une région sphérique locale. La direction du vaisseau est obtenue en calculant la projection optimale qui minimise le flux. La projection du gradient d'image prise dans une direction \hat{p} dans le voisinage d'une région sphérique locale est donnée par :

$$F(x, r, \hat{\rho}) = \frac{1}{4\pi r^2} \int_{\partial S_r} ((\nabla(G_{\sigma_0} * I)(x + A) \cdot \hat{\rho}) \cdot \hat{\rho}) \cdot \hat{n} dA \quad (3.10)$$

où S_r est une région sphérique locale de rayon r et centrée en x , G_{σ_0} le gaussien de l'image d'écart-type σ_0 généralement égal à l'espacement entre voxels, A le vecteur de position sur ∂S_r et dA la surface infinitésimale sur ∂S_r et \hat{n} la norme unité de S_r .

A partir de la projection du gradient de l'image, les vecteurs propres et les valeurs associées sont extraits et sont ensuite utilisés pour déterminer la direction des vaisseaux. La particularité du filtre OOF est qu'il calcule la différence de valeurs moyennes pondérée de l'intensité entre les régions à l'intérieur de la structure et celles à proximité de la structure.

3.1.3. Métrique d'évaluation et comparaison des critères

Quel que soit la modalité d'imagerie à laquelle est dédiée la méthode de segmentation, le problème d'évaluation est crucial, il est nécessaire de disposer de méthodes d'évaluation du résultat. Des méthodes d'évaluation quantitative de segmentation existent, mais elles nécessitent d'avoir une vérité terrain qui constitue une segmentation de référence. La vérité terrain est en générale obtenue à l'aide d'une segmentation manuelle par un expert du domaine ce qui est fastidieux, peut s'avérer opérateur dépendant et parfois compliqué dans le cas des vaisseaux.

Une façon de contourner ce problème consiste à utiliser des images de synthèse pour lesquelles les vérités terrains sont connues afin d'évaluer de façon objective la méthode de segmentation.

Des nombreuses métriques d'évaluation de segmentation ont été proposées, mais chaque métrique est spécifique au type d'images segmentées. Nous présentons ici, trois métriques d'évaluation souvent utilisées dans le cadre de l'évaluation de la segmentation des images vasculaires, et que nous avons également utilisées dans le cas de la segmentation de l'artère hépatique en CBCT : le coefficient de Dice, le coefficient de corrélation de Matthews et l'aire sous la courbe ROC.

Le coefficient de Dice [116] est la métrique la plus utilisée pour l'évaluation de la segmentation, elle mesure la superposition spatiale de la segmentation par rapport à la vérité terrain. En supposant A l'image segmentée et B l'image correspondant à la vérité terrain, le coefficient de Dice est défini par :

$$DICE = \frac{\text{card}(A \cap B)}{\frac{\text{card}(A) + \text{card}(B)}{2}} = \frac{2TP}{FP + FN + 2TP} \quad (3.11)$$

avec TP = vrai positif, TN = vrai négatif, FP = faux positif et FN =faux négatif.

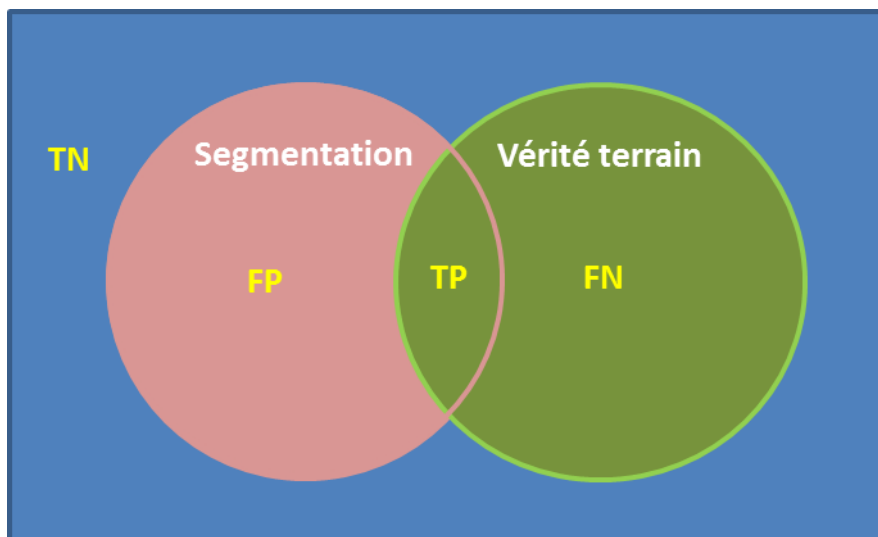


Figure 3-3 : Illustration schématique de la mesure d'erreur de segmentation pour le calcul du coefficient de Dice. TP = Vrai Positif, TN = vrai négatif, FN =faux négatif, FP = faux positif.

Le coefficient de Dice correspond à 2 fois la surface de superposition entre la segmentation et la vérité terrain divisé par le nombre total de pixels dans les deux images. Il mesure donc le chevauchement entre la vérité terrain et la segmentation. Le coefficient de DICE permet donc de vérifier que les vaisseaux segmentés ont conservés leur forme exacte.

Par contre, le coefficient de Dice est sensible au niveau des bords de la structure segmentée. Par exemple une petite érosion due à l'application d'un filtre de rehaussement peut baisser significativement la valeur du coefficient de DICE du fait que le bord ne soit pas superposé parfaitement.

Le coefficient de corrélation de Matthews [117] est défini par :

$$MCC = \frac{(TP \times TN) - (FP \times FN)}{\sqrt{((TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN))}} \quad (3.12)$$

avec à nouveau : TP = vrai positif, TN = vrai négatif, FP = faux positif et FN =faux négatif.

Le coefficient de corrélation de Matthews est une mesure de qualité de classification binaire. La classification binaire évalue l'assignation d'un individu à une catégorie parmi deux en mesurant une série d'attribut. Par exemple dans le cas de la segmentation des vaisseaux, il s'agit d'assigner un pixel donné à une classe parmi les deux suivantes : vaisseau ou pas vaisseau. Il est approprié même lorsque le nombre d'échantillons dans les deux classes varie

considérablement. En effet il va plus se baser sur l'identification des vaisseaux (le fait qu'un voxel appartienne ou non à un vaisseau) au lieu de la conservation de leur forme. Les valeurs du MCC varient entre -1 et +1. Plus la valeur est élevée, meilleure est la prédiction. Une valeur de +1 indique une prédiction parfaite, 0 indique une prédiction qui équivaut à une prédiction aléatoire, et -1 indique une prédiction complètement fausse.

L'aire sous la courbe ROC (de l'anglais « Receiver Operating Characteristics ») [118] permet d'analyser le compromis entre la sensibilité et la spécificité d'une segmentation. La sensibilité est définie comme le pourcentage de cas positifs correctement identifiés et la spécificité est le pourcentage de cas négatifs correctement identifiés. La sensibilité et la spécificité sont des mesures souvent utilisées pour évaluer la performance d'une méthode de segmentation. Cependant, dans le cas où une méthode A donnée présente une sensibilité plus élevée qu'une méthode B, et que sa spécificité est plus faible que celle de B, il est difficile de conclure sur la performance d'une méthode par rapport à l'autre. Dans ce cas, la courbe ROC est un bon compromis car elle représente la valeur de la sensibilité en fonction de (1-spécificité) pour toutes les valeurs de seuil possibles de ces paramètres. L'aire sous la courbe ROC évalue de façon globale la segmentation en se focalisant sur l'identification des vaisseaux et l'exactitude de la forme segmentée.

3.2. Méthode proposée : Amélioration du filtrage de Frangi

3.2.1. Comparaison de filtres de rehaussement des vaisseaux

Compte tenu de la qualité de nos images (très bruitées) nous avons opté pour une segmentation basée sur un rehaussement préalable des vaisseaux. Pour ce faire, nous avons choisi de tester trois filtres de rehaussement des vaisseaux : le filtre de Frangi (FF), le filtre de flux orienté optimal (OOF) et le filtre proposé par Jerman (JF). Le choix de ces filtres est motivé par le fait que le filtre de Frangi est le plus cité dans la littérature pour son efficacité de rehaussement des vaisseaux, le filtre à flux orienté propose une méthode dont la détection se fait au voisinage des vaisseaux qui pourrait être intéressant dans le cas du foie avec l'existence des tissus proximaux (la détection se fait uniquement autour du foie) et le filtre de Jerman a été présenté par les auteurs comme étant une amélioration du filtre de Frangi. Pour chaque filtre plusieurs valeurs des paramètres ont été testées et les paramètres optimaux sont ceux qui ont permis un meilleur rehaussement (Table 3-1 : Paramètres utilisés pour la comparaison des filtres obtenus après comparaison pour différents jeux de paramètres).

La comparaison des filtres a été effectuée dans un premier temps sur des images d'angiographie CBCT au temps artériel de cinq patients atteints de lésions hépatiques tumorales et pour lesquels nous disposons, comme vérité terrain, d'une segmentation réalisée manuellement et validée par un radiologue expert. Puis, des images synthétiques d'arbre vasculaire ont été générées avec le logiciel VascuSynth [119]. VascuSynth est un logiciel qui

permet de simuler des images 3D d'arbres vasculaires synthétiques et les vérités terrains correspondantes. Il fournit également des détails sur les coordonnées et les dimensions des bifurcations et des branches et sur la structure de l'arbre. La génération de l'arbre se fait par la croissance itérative d'une structure vasculaire basée sur une carte de la demande en oxygène définie par l'utilisateur. Il est ainsi possible de définir la forme souhaitée qui dans notre cas, se rapproche de la structure des vaisseaux du foie. Les images ont été générées avec des bruits de type gaussien, et poivre et sel qui ont été ajoutés dans les images. Et pour imiter l'absence de signal dans certains endroits des vaisseaux des ombres ont été ajoutés dans les images, en utilisant une des possibilités offertes par le logiciel Vascusynth.

Trois cas ont été considérés : bruit élevé (BE), moyen (BM) et faible (BF). La taille de l'image est de $512 \times 512 \times 374$ voxels avec une résolution spatiale de $0,46\text{mm} \times 0,46\text{mm} \times 0,46\text{mm}$ identique à celle des données cliniques. Pour toutes les images, les paramètres du bruit poivre et sel sont constants (probabilité de point noir = 0,0005, probabilité de point blanc = 0,0003). Les paramètres du bruit gaussien sont quant à eux caractérisés par la moyenne (m) et l'écart-type (std). Pour le cas du bruit élevé $m = 100$ et $\text{std} = 100$, pour le bruit moyen $m = 65$, $\text{std} = 65$ et pour le bruit faible $m = 45$ et $\text{std} = 45$). Huit spots (ombres) noirs ont été rajoutés sur les images à bruit élevé pour imiter l'absence de signal (cf. Figure 3-4).

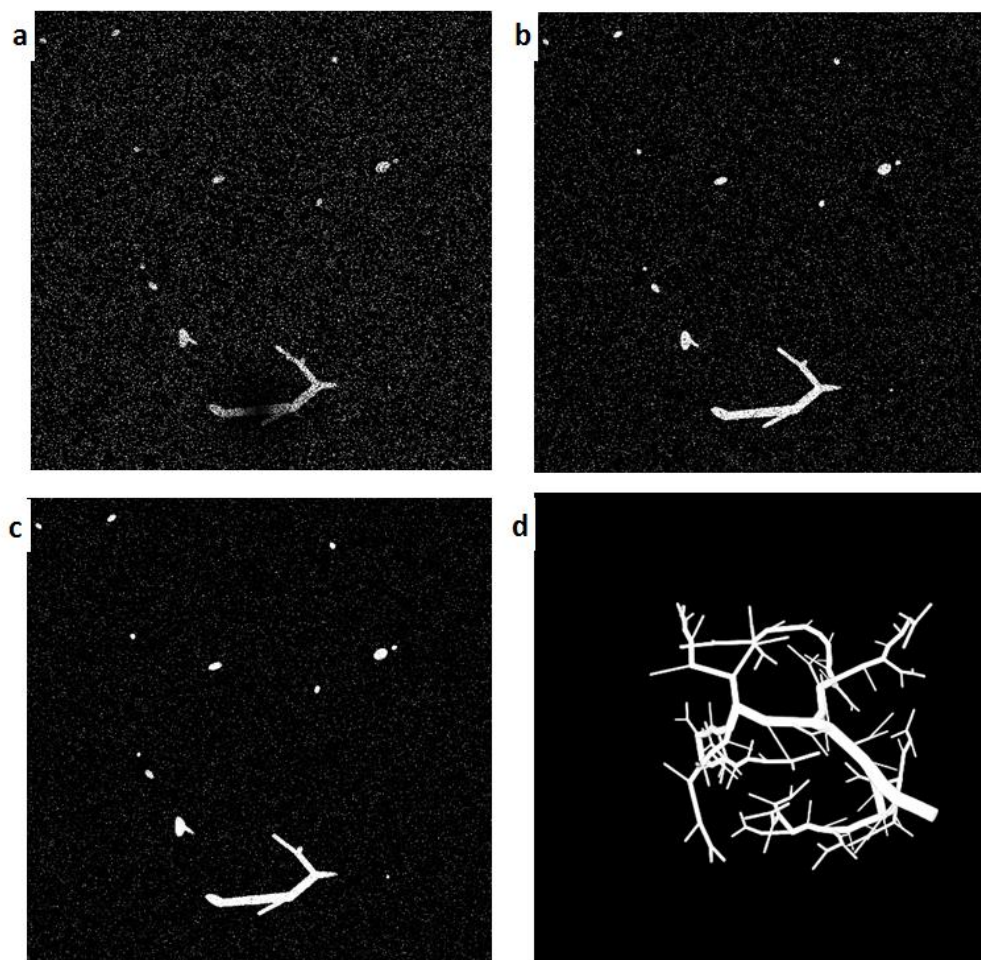


Figure 3-4 : Images générées par le logiciel VasuSynth, les images sont bruitées avec différents niveaux de bruit : bruit élevé (a), moyen (b) et bruit faible (c). Le volume de l'arbre vasculaire synthétique correspondant à la vérité terrain est également généré (d).

Table 3-1 : Paramètres utilisés pour la comparaison des filtres obtenus après comparaison pour différents jeux de paramètres.

| Filtre | Paramètres optimaux |
|--------|---|
| FF | $\alpha=0,5$, $\beta=0,5$, $\gamma=500$, $\sigma_{\min}=0,1$, $\sigma_{\max}=5$ |
| JF | $\sigma_{\min}=0,1$, $\sigma_{\max}=5$, |
| OOF | Rayon= [0,46 :5], $\sigma=0,46$ |

3.2.2. Limites du filtre de Frangi

Du fait du mode d'acquisition à faible dose et de la modalité d'imagerie elle-même, les images d'angiographie CBCT sont très bruitées et artefactées. Le filtre de Frangi s'avère plus efficace que le filtre de Jerman et le filtre OOF contre le bruit sur les images. Cependant, il présente des lacunes quant à la détection des bifurcations et dans le rehaussement dans certaines zones de l'arbre vasculaire. Dans nos travaux précédents nous avons fait le choix [4] d'appliquer des paramètres fixes (mêmes paramètres, α , β et σ pour toutes les régions vasculaire de la base d'images) du filtre sur toute l'image pour rehausser les structures vasculaires. Nous avons constaté des problèmes de surestimation (ou sous-estimation) de la taille des vaisseaux et/ou de décrochage (discontinuité dans les vaisseaux). Puis, pour mieux évaluer l'influence des paramètres, diverses combinaisons ont été testées en faisant varier pour chaque base d'images un paramètre tout en maintenant les autres constants, ce qui a permis d'aboutir aux conclusions suivantes.

- Pour σ petit, les petits vaisseaux sont rehaussés, mais dans les zones de faible signal les gros vaisseaux sont dédoublés (Figure 3-5). Le dédoublement des vaisseaux est également observable sur des images issues du rehaussement des vaisseaux sans segmentation complète (Figure 3-6a). 3
- Un σ grand ne rehausse pas les plus petits vaisseaux et surestime la taille des petits vaisseaux rehaussés (Figure 3-7b) et certains vaisseaux proches sont agglomérés (Figure 3-6c).
- Pour α petit, des structures non tubulaires sont rehaussées, mais le rehaussement des zones de bifurcation est bon (Figure 3-7d).
- Un α grand supprime les structures planes mais les vaisseaux sont déconnectés dans les jonctions (Figure 3-7f et Figure 3-7i).
- Dans les régions de faible signal, une petite valeur de β ne permet pas de bien rehausser les vaisseaux (Figure 3-7g). A l'inverse, une grande valeur de β rehausse bien les vaisseaux, mais également les microcalcifications dans la tumeur (Figure 3-7h).

Ces résultats ont montré la nécessité d'adapter les paramètres de Frangi, pour chaque région du foie considérée, par rapport à la taille des vaisseaux. C'est pour cela que nous avons choisi de proposer une méthode de segmentation basée sur le filtre de Frangi, mais permettant d'adapter le choix des paramètres de la méthode pour chaque région (volume) de la base d'image 3D.

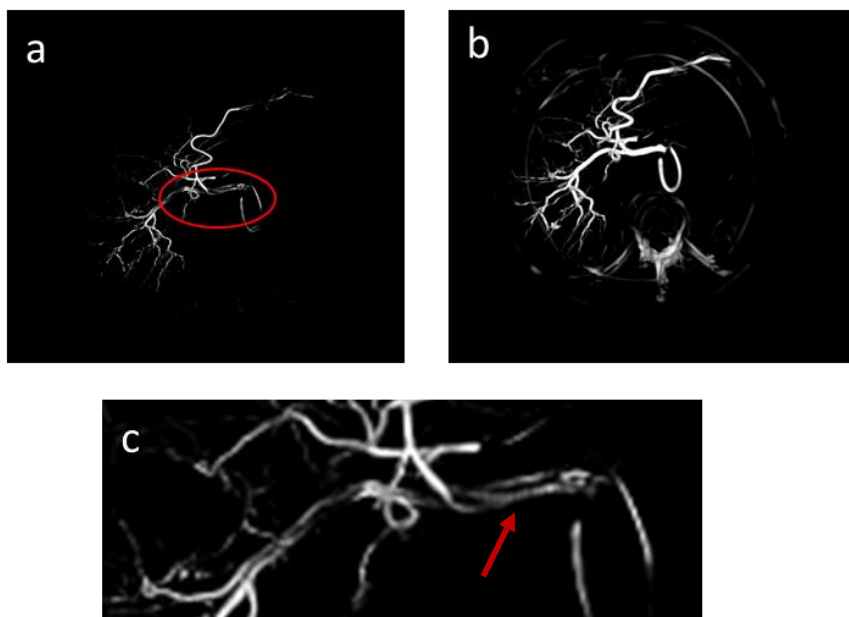


Figure 3-5 : Rehaussement des vaisseaux sur une base de données du patient P1 pour un intervalle de sigma petit [0,1-1] en (a) et sigma grand [3-6] en (b). c) représente un zoom de la partie entourée en rouge dans a). On observe sur ce patient, une subdivision dans la longueur de l'artère hépatique lorsque sigma est petit comme indiqué par la flèche en (c).

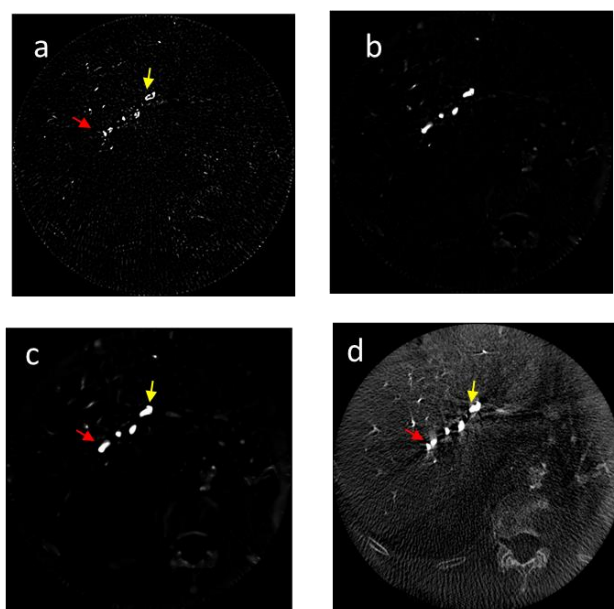


Figure 3-6 : Rehaussement des vaisseaux par le filtre de Frangi sur une base de données du patient P3 pour un intervalle de sigma petit [0,1-1] en (a), sigma moyen [1-3] en (b), sigma grand [3-6] en (c) et la coupe de l'angiographie CBCT correspondante. Un intervalle de sigma petit ne permet pas de rehausser les gros vaisseaux de façon uniforme comme l'indique la flèche jaune, par contre un sigma grand n'arrive pas rehausser deux vaisseaux proches (flèche rouge)

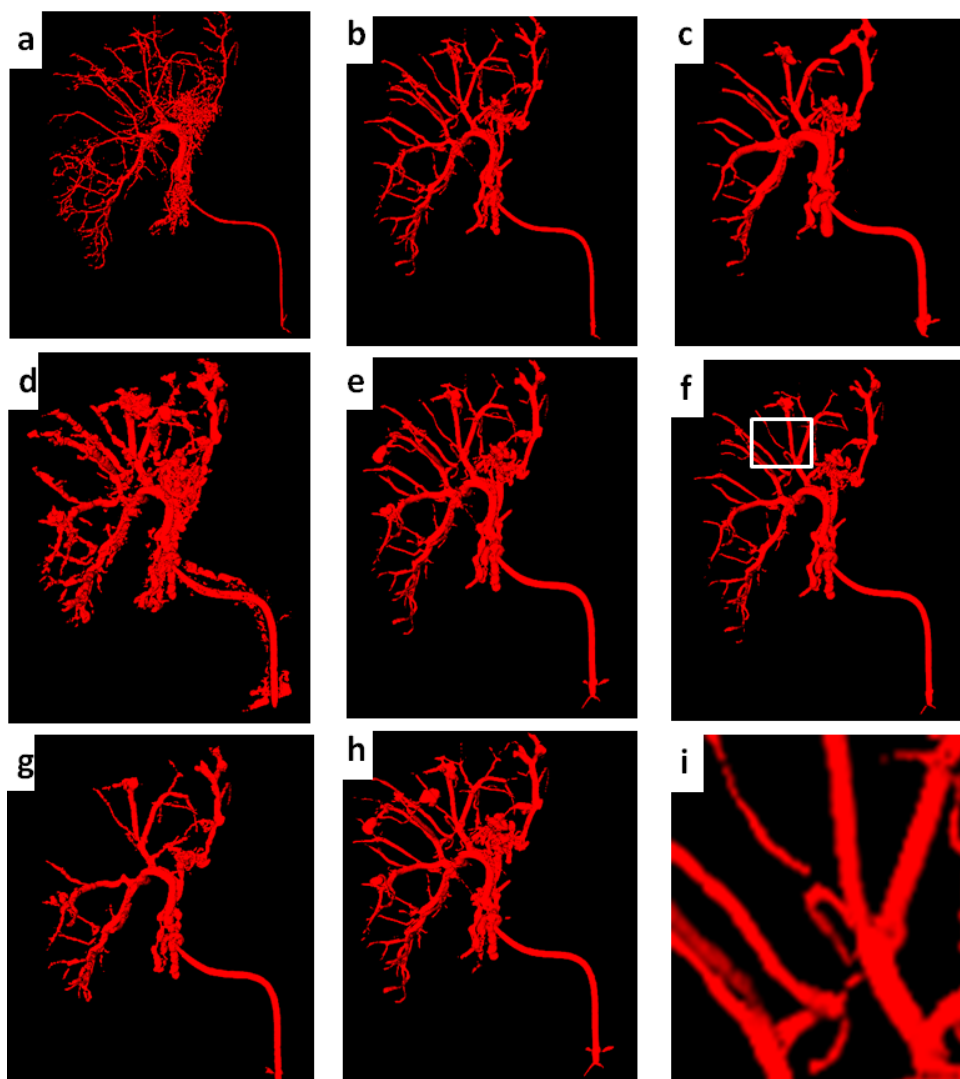


Figure 3-7 : Exemple de résultats de segmentation d'angiographie CBCT après l'application de différentes configurations du filtre de Frangi (FF). Dans (a), (b) and (c), α et β sont fixés à 0,5 et γ est fixé à 500. Dans (a) $\sigma = [0,1-1]$, (b) $\sigma = [1-3]$, (c) $\sigma = [1-6]$. De (d) à (i), $\sigma = [0,1-5]$ et $\gamma = 500$. Dans (d), $\alpha = 0,1$, $\beta = 0,1$, (e) $\alpha = 0,5$, $\beta = 0,5$, (f) $\alpha = 0,9$, $\beta = 0,5$, (g) $\alpha = 0,5$, $\beta = 0,1$, (h) $\alpha = 0,5$, $\beta = 0,9$. (f) et (i) « déconnection » des jonctions de certains vaisseaux pour $\alpha = 0,9$.

3.2.3. Découpage volumétrique des images

Pour améliorer les résultats du filtre de Frangi pour le rehaussement des artères hépatiques sur les images CBCT, nous avons entrepris de découper l'image en plusieurs sous-volumes et appliqué des paramètres de Frangi adaptés à chaque région vasculaire. Les régions vasculaires sont définies par rapport à la taille des vaisseaux et trois cas sont considérés : petits, moyens et gros vaisseaux.

Dans cette configuration les vaisseaux de moins de 3 pixels (correspondant à 1,38mm de diamètre) sont considérés comme petits, les vaisseaux moyens sont entre 3 et 7 pixels (1,38-

3mm) les gros vaisseaux sont ceux de plus de 7 pixels ($\geq 3\text{mm}$). Actuellement, le découpage des volumes se fait manuellement, mais un travail d'automatisation est en cours, dans le cadre d'un stage de M2 dans l'équipe METRIQ. La taille des vaisseaux est estimée visuellement. En considérant l'anatomie du foie et le mode d'acquisition axiale de nos images, on peut imaginer que les premières coupes dans le haut du volume correspondent à la terminaison des vaisseaux, et donc à une zone contenant des petits vaisseaux.

Ainsi dans un premier temps le volume est divisé en trois régions R1, R2 et R3 en suivant le nombre de coupes (Figure 3-8). Les régions R1 et R3 contiennent majoritairement les petits vaisseaux. Puis, la région R2 qui correspond à la médiane du foie avec des vaisseaux de plusieurs tailles est subdivisée en sous volumes. Si un de ces sous-volumes contient des petits, moyens et gros vaisseaux il est encore divisé en sous volumes jusqu'à ce que chaque sous-volume ne contienne majoritairement que des vaisseaux de même calibre. En fonction de l'anatomie du foie du patient cinq à sept subdivisions de la région R2 sont nécessaires.

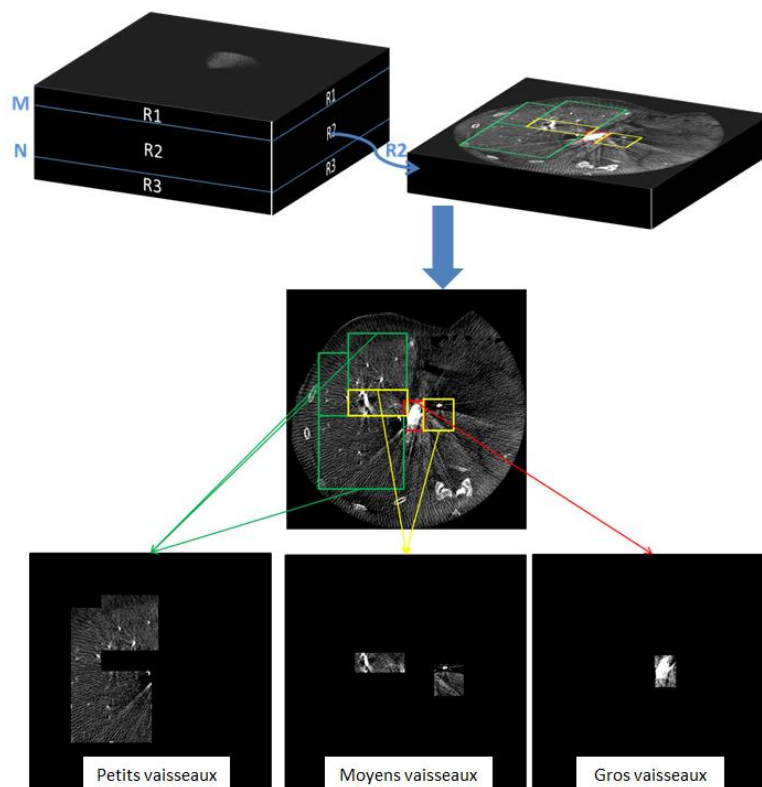


Figure 3-8 : Découpage volumétrique des images

3.2.4. Amélioration proposée

Nous avons entrepris d'adapter les paramètres de Frangi à la taille des vaisseaux. Le paramètre concerné est le paramètre σ qui définit la taille des vaisseaux à rehausser. Trois intervalles de σ ont été utilisés : [0,1-1] pour les régions correspondant aux petits vaisseaux, [1-3] pour les vaisseaux moyens, et [3-6] pour les gros vaisseaux. Ces intervalles ont été choisis après avoir testé plusieurs plages de σ sur les images. Pour ces tests, les paramètres α et β sont maintenus constants sur les images et valent 0,5, ce qui correspond à la valeur permettant un rehaussement optimal des vaisseaux sans rehaussement des structures planes et lobulaires.

La méthode complète de segmentation des vaisseaux de l'artère hépatique en CBCT que nous proposons est une méthode semi-automatique, constituée d'un filtrage adaptatif (FA) de Frangi suivi d'une segmentation basée sur un seuillage (Figure 3-10).

L'image est d'abord rehaussée par application du filtre de Frangi avec les paramètres adaptés, puis la segmentation est complétée par un seuillage suivi d'une recherche de connectivité entre les voxels. Les voxels sont considérés comme appartenant à la même composante connexe s'ils sont reliés par au moins un de leurs 26 voisins.

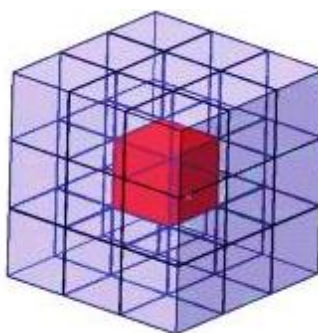


Figure 3-9 : Pixel connecté à ses 26 voisins. Les pixels sont connectés si leurs faces, arêtes ou sommets se touchent.

Les images segmentées ont été évaluées à l'aide des métriques d'évaluation telles que le DICE, le coefficient de corrélation de Matthews et l'aire sous la courbe ROC présentées au § 3.1.3.

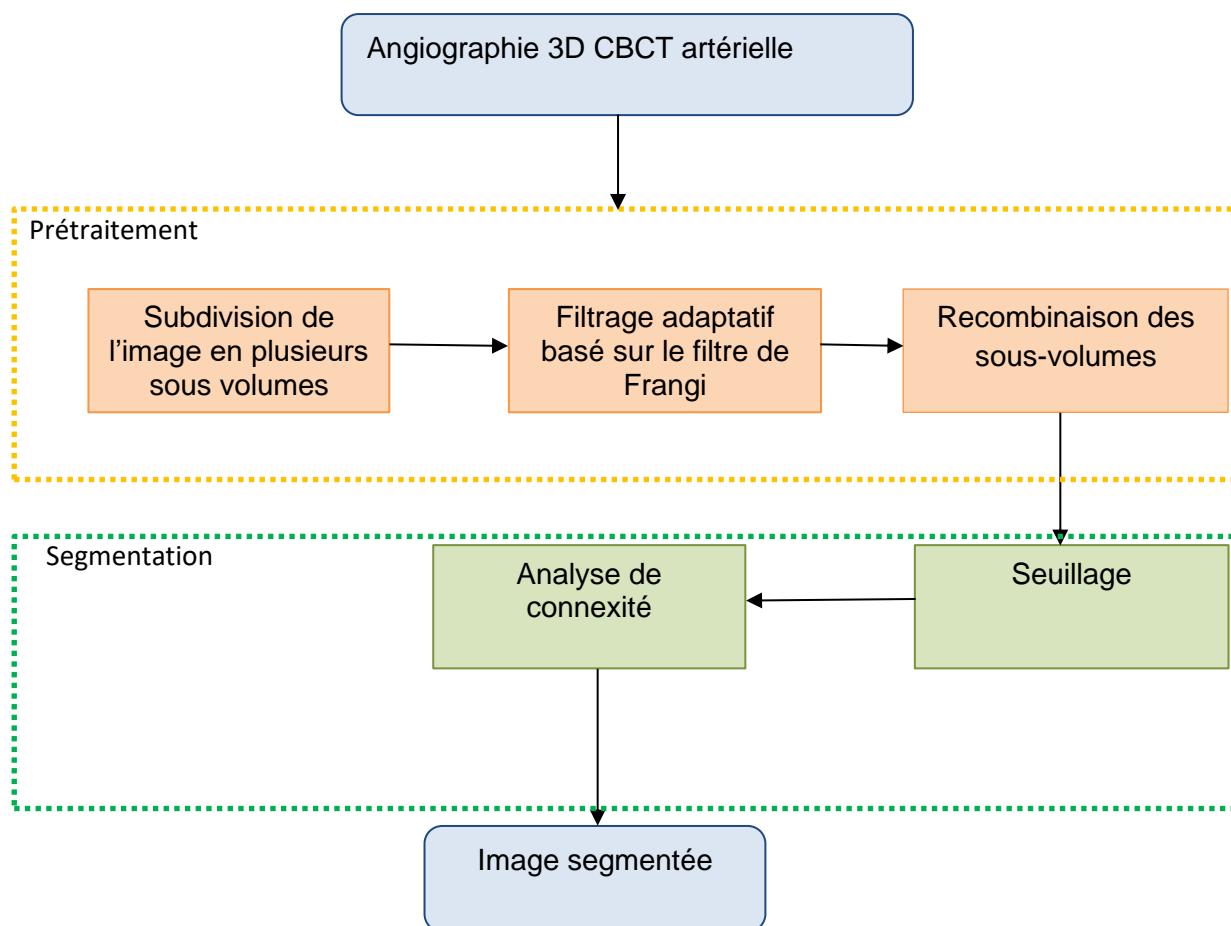


Figure 3-10 : Schéma de la méthode de segmentation proposée : la première étape consiste à subdiviser l'image en plusieurs sous volumes en fonction de la taille des vaisseaux. Ensuite le filtre de Frangi est appliqué sur chaque sous volume avec les paramètres adéquats pour rehausser les vaisseaux. Une fois les vaisseaux rehaussés, les sous volumes sont recombinaison pour former l'image initiale qui est ensuite segmentée. Un seuillage est effectué sur l'image, puis une analyse de connectivité permet de choisir les éléments correspondant aux vaisseaux.

3.3. Résultats

3.3.1. Comparaison des filtres

Dans un premier temps nous avons comparé les 3 filtres de rehaussement (FF, JF et OOF) sur des images synthétiques et sur des images d'angiographies CBCT artérielles de patients avec tumeur.

De manière générale, sur les données synthétiques les 3 filtres présentent une sensibilité aux niveaux de bruit en particulier dans le cas où le bruit est élevé (Figure 3-11 et

Table 3-2). Le filtre OOF apparaît être le moins performant tandis que les filtres FF et JF semblent les plus robustes au bruit. Le filtre JF présente globalement de meilleures performances en présence de faible bruit.

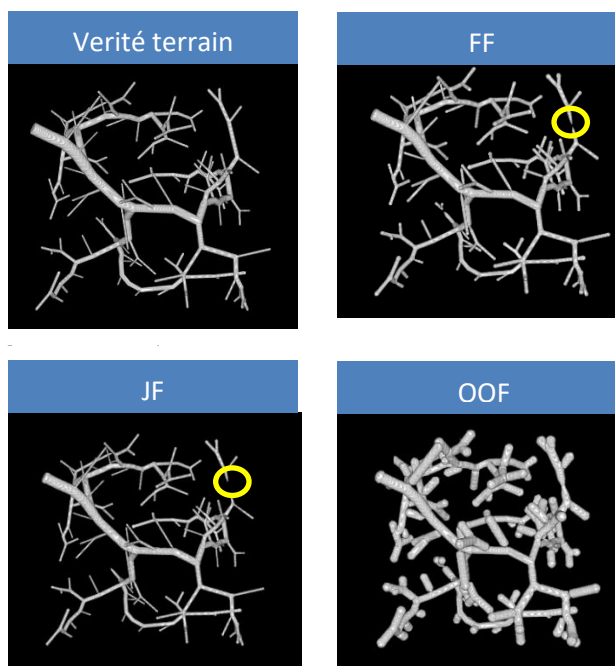


Figure 3-11 : Comparaison visuelle de la segmentation des images synthétiques à bruit élevés après rehaussement par le filtre de Frangi, le filtre de Jerman et le filtre OOF. Les filtres de Frangi et celui de Jerman sont plus robustes au bruit, mais ils présentent des décrochages lorsque le signal est faible, ce décrochage est plus prononcé avec le filtre de Jerman. Le filtre OOF est très sensible au bruit, le bruit autour des vaisseaux est rehaussé et donne des vaisseaux très surestimés, cependant il permet de s'affranchir des régions de faibles intensité (pas déconnection).

Table 3-2 : Similarité (moyenne et écart type) entre les images synthétiques segmentées après filtrage par FF, JF et OOF et la vérité terrain, mesurée par DICE, ROC et MCC

| Bruit | Bruit faible | Bruit moyen | Bruit élevé |
|-------------|--------------|-------------|-------------|
| DICE | | | |
| FF | 0,868±0,004 | 0,909±0,001 | 0,835±0,001 |
| JF | 0,909±0,002 | 0,906±0,009 | 0,780±0,002 |
| OOF | 0,805±0,001 | 0,785±0,015 | 0,407±0,006 |
| ROC | | | |
| FF | 0,976±0,009 | 0,940±0,001 | 0,861±0,007 |
| JF | 0,947±0,002 | 0,920±0,004 | 0,824±0,001 |
| OOF | 0,986±0,005 | 0,966±0,003 | 0,805±0,001 |
| MCC | | | |
| FF | 0,870±0,003 | 0,909±0,001 | 0,844±0,005 |
| JF | 0,910±0,006 | 0,908±0,001 | 0,796±0,006 |
| OOF | 0,806±0,007 | 0,794±0,002 | 0,500±0,001 |

Sur les images CBCT acquises sur patients, les métriques présentent des valeurs de similarité plus faibles mais peu différentes selon les méthodes de filtrage (Table 3-3). Comme on peut le remarquer sur le patient T1 et T2, le filtre de Frangi rehausse un peu plus de vaisseaux que le filtre de Jerman (Figure 3-12). Les deux filtres basés sur la définition des critères de tubularité semblent être plus performant que le filtre OOF.

Table 3-3 : Similarité entre les images CBCT de patients après filtrage par FF, JF et OOF et segmentation et la vérité terrain, mesurée par DICE, ROC et MCC.

| | FF | FJ | OOF |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| DICE | 0,477±0,007 | 0,401±0,003 | 0,461±0,004 |
| ROC | 0,758±0,004 | 0,650±0,001 | 0,717±0,003 |
| MCC | 0,478±0,001 | 0,462±0,006 | 0,477±0,008 |

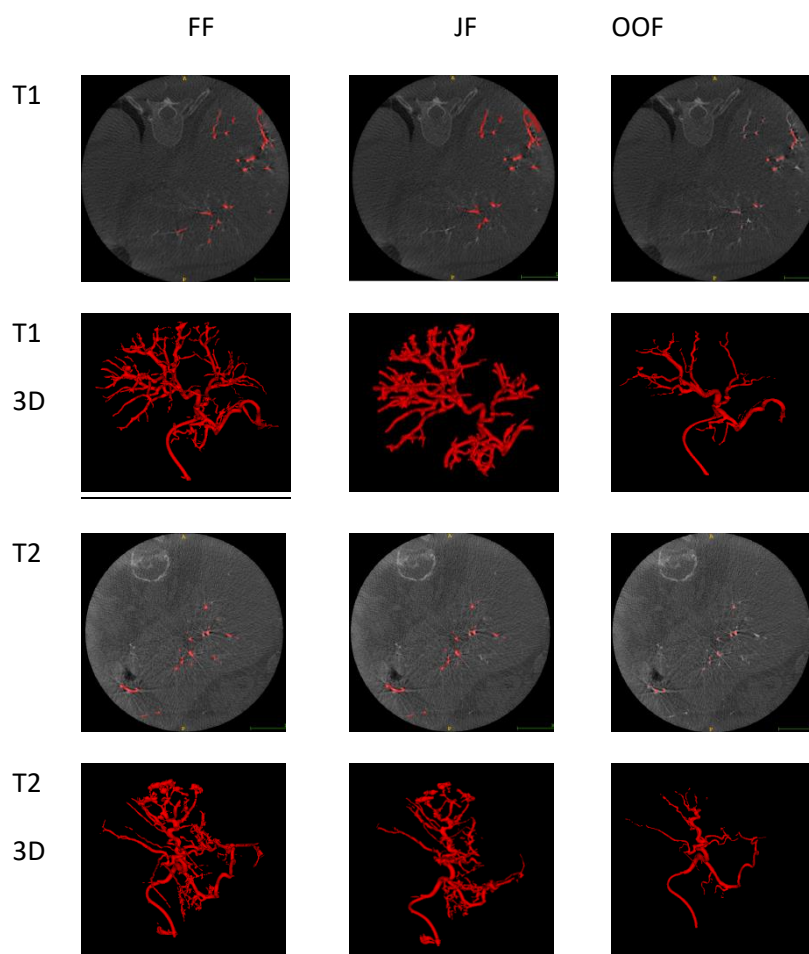


Figure 3-12 : Exemple de superposition du résultat de la segmentation des images CBCT artérielle de patients après filtrage avec FF, JF et OOF et le volume 3D des vaisseaux segmentés correspondant.

3.3.2. Adaptation du filtre de Frangi – Résultats

La méthode de segmentation décrite dans la section 3.2.4 a été appliquée sur 13 bases de données CBCT d'angiographies 3D artérielles de patients souffrant de tumeurs du foie. Pour 5 de ces bases de données, nous disposons d'une segmentation manuelle approuvée par un radiologue. Nous avons ensuite évalué la qualité de la segmentation à l'aide des trois métriques classiques d'évaluation de segmentation citées plus haut. Ces métriques montrent une meilleure corrélation entre la segmentation manuelle et la segmentation semi-automatique proposée par rapport à la segmentation classique avec FF non adaptatif (cf. Table 3-4).

Table 3-4 : Mesure de similarité entre la segmentation automatique après filtrage par FF et FA et la vérité terrain. Les résultats sont améliorés par l'adaptation des paramètres de Frangi en fonction des régions du foie (division du foie en sous-volumes, méthode FA).

| Méthode | DICE | ROC | MCC |
|---------|-------------|-------------|-------------|
| FF | 0,477±0,007 | 0,758±0,004 | 0,478±0,001 |
| FA | 0,750±0,003 | 0,996±0,002 | 0,723±0,005 |

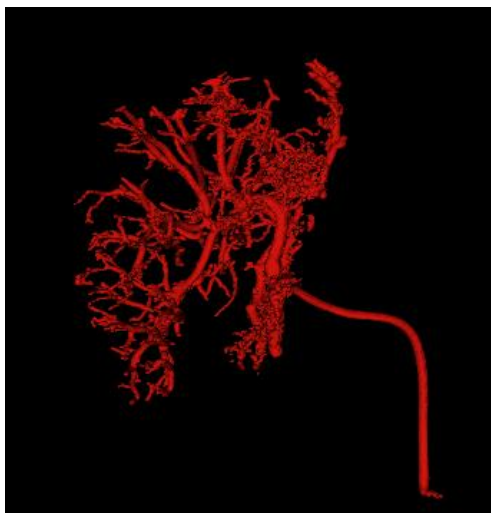


Figure 3-13 : Segmentation obtenue après adaptation des paramètres du filtre de Frangi par rapport à la taille des vaisseaux sur un patient

La méthode permet de segmenter des vaisseaux du plus grand aux plus petits calibres sans sous-estimation ou surestimation majeure de la taille des vaisseaux. Dans certains cas, l'acquisition CBCT artérielle a été effectuée tardivement sans prise de produit de contraste dans les terminaisons artérielles ce qui donne un arbre réduit ne contenant que les grosses artères comme c'est le cas pour les patients P5 et P6 (voir Figure 3-14)

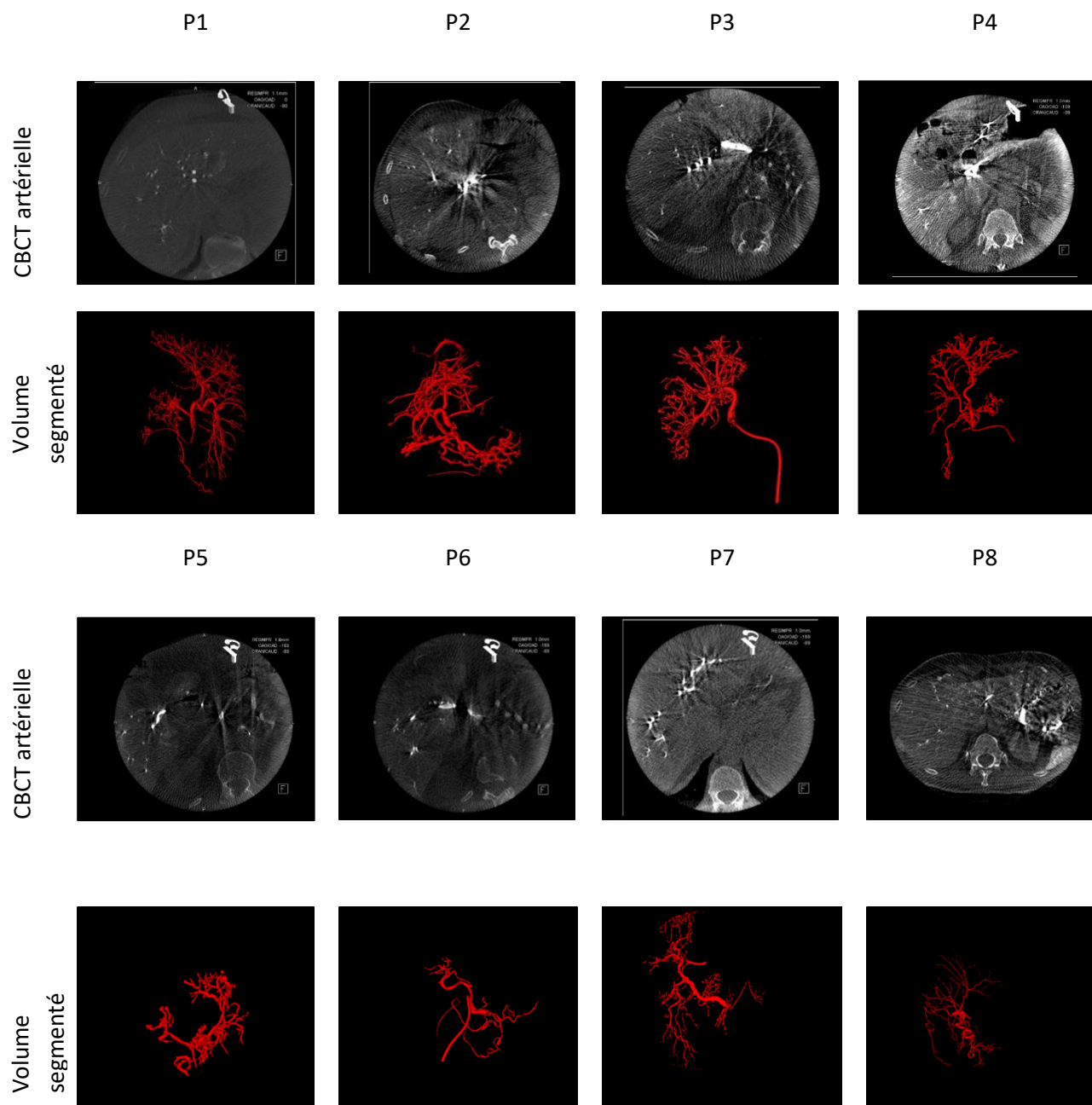


Figure 3-14 : Exemples d'images d'angiographies CBCT artérielles de patients avec les volumes 3D des segmentations correspondantes

3.4. Discussion et perspectives

La segmentation des vaisseaux est une étape importante pour plusieurs applications et en particulier dans notre travail sur la modélisation spécifique-patient du traitement des tumeurs du foie par radioembolisation. Elle est en effet indispensable à la définition du domaine spatial des simulations numériques. Bien que le CBCT présente de nombreux avantages dans la procédure de la radioembolisation, le mode d'acquisition à faible dose des angiographies CBCT artérielle et le système d'acquisition des CBCT donnent des images très bruitées et artefactées. La qualité de l'image et l'anatomie des vaisseaux du foie rend la segmentation difficile. La majorité des travaux de recherche ayant abordé la segmentation des vaisseaux hépatiques sont dédiés à l'extraction des veines et des grosses artères sur des images d'angiographies CT ou IRM qui sont moins bruitées que les angiographies CBCT.

Nous avons proposé une méthode de segmentation basée sur une adaptation des paramètres du filtre de Frangi par rapport à la taille des vaisseaux, dans différentes régions du foie.

La méthode proposée permet d'extraire l'arbre hépatique vasculaire (des plus petits aux plus gros vaisseaux) à partir d'images d'angiographies CBCT artérielles. Les métriques d'évaluation utilisées montrent que l'adaptation du filtre de Frangi à la taille des vaisseaux améliore la qualité de la segmentation comparativement à une segmentation basée sur le filtrage classique de Frangi.

Notre méthode repose sur le découpage de l'image en plusieurs sous-volumes, et le résultat de la segmentation est dépendant de cette subdivision.

Une amélioration peut être apportée à notre approche, notamment l'automatisation de la procédure de découpage est nécessaire pour réduire le temps de segmentation des images et affiner la subdivision.

Les images segmentées, permettent de générer des maillages de vaisseaux pour chaque patient permettant une définition du domaine pour la simulation numérique des flux et de la distribution des sphères. Une étude de sensibilité devra être réalisée afin de quantifier l'influence des résultats de segmentation sur la qualité de cette simulation. De plus ces maillages vont être utilisés pour la conception de modèles physiques des vaisseaux par impression 3D afin de valider les résultats de la simulation numérique des flux et du transport des sphères.

4. Impression 3D pour la génération de modèles physiques

Dans le cadre du projet de modélisation du traitement de la radioembolisation, un modèle de transport des microsphères dans les vaisseaux du patient a été développé [4]. Dans le but de valider la simulation des flux, nous proposons une approche basée sur l'utilisation de modèles physiques fabriqués par impression 3D.

Ce chapitre décrit la méthode de fabrication des pièces par impression 3D et la validation de la simulation par des tests *in vitro*.

Dans un premier temps un bref état de l'art sur les méthodes de fabrication additive est présenté. En particulier, les techniques d'impression par stéréolithographie, que nous avons utilisées dans ce travail, sont détaillées. Trois types de modèles ont été réalisés avec cette technique :

- des modèles physiques présentant des géométries simples
- des arbres artériels plus complexes extraits des images de patients
- des arbres « synthétiques » représentatifs de la vascularisation hépatique et constituant une vérité-terrain pour la segmentation.

Ces modèles imprimés ont ensuite été utilisés pour i) mesurer le transport des flux et des sphères lors d'expérimentations *in vitro*, dans l'objectif de valider les simulations numériques de flux et distribution de sphères, mais aussi pour ii) valider la méthode de segmentation des vaisseaux de l'artère hépatique à partir d'images CBCT proposée au chapitre 3.

4.1. Bibliographie sur les méthodes de fabrication par impression 3D

L'impression 3D, encore appelée fabrication additive, a été introduite dans les années 80 grâce aux travaux de Chuck Hull sur la technique de la stéréolithographie [120].

Elle permet de produire une pièce à partir d'un fichier numérique par ajout de matière ou plus précisément par empilement de couches successives.

Le concept de l'impression 3D regroupe plusieurs technologies qui permettent de s'affranchir des règles de construction habituelles en offrant la possibilité de réaliser des pièces à géométries complexes, creuses et entièrement personnalisables qui sont souvent impossibles à obtenir par usinage. Ces avantages ont encouragé le développement de l'impression 3D dans plusieurs domaines, tels que l'industrie (automobile, aéronautique), le domaine médicale, l'art (bijouterie, décoration, restructuration) [121].

4.1.1. Principe de l'impression 3D

Dans le domaine des technologies de l'impression 3D, il existe différentes tendances de fabrication avec des méthodes et des composantes différentes. Toutes ces méthodes requièrent une série d'étapes dans la conception et la production qui constituent un cycle bien défini. Très souvent ces méthodes reposent sur le choix du matériau utilisé pour construire le modèle et également du système informatique qui régit les procédés d'impression.

De façon générale, le processus de l'impression 3D repose sur les étapes suivantes.

D'abord **une modélisation 3D de l'objet à imprimer** est effectuée soit par conception assistée par ordinateur (CAO) ou par numérisation avec un scanner 3D. Dans le domaine biomédical, mais pas exclusivement, le modèle 3D peut également être obtenu à partir d'une image TDM ou IRM. Une étape d'exportation consistant à **convertir le fichier CAO en un fichier lisible par les imprimantes 3D** est ensuite nécessaire. Si de nombreux formats de fichiers, y compris des formats « propriétaires », existent, le plus couramment utilisé est le format STL (Stereolithography Tessellation Language). Ces fichiers contiennent toutes les informations géométriques nécessaires pour représenter le modèle numérique. Le choix du format de fichier n'est pas anodin et doit être adapté au « workflow » mis en place. L'objet est ensuite tranché en plusieurs images numériques qui correspondent chacune à une couche de l'objet : cette étape est appelée « slicing ». Des connexions sont par la suite établies entre ces couches paramétrées (qui sont d'épaisseurs égales) et l'imprimante. L'étape suivante correspond à **la fabrication** à proprement parler de la pièce, qui est alors construite couche par couche sur le plateau (support) de l'imprimante. Enfin une étape de **post-traitement**, consistant au nettoyage des pièces imprimées afin d'éliminer les résidus de matière, est indispensable. Cette étape dépend du type de pièce à imprimer, de la taille des pièces, du matériau et du procédé d'impression utilisé.

Il existe plusieurs techniques pour imprimer un objet en trois dimensions : la stéréolithographie, le dépôt de matière fondue, la technique de projection de gouttes de matériau, la solidification de poudre sous l'action d'une source d'énergie, la projection de poudre dans un flux d'énergie, la projection de liant sur poudre et le procédé par lamination des feuilles. Ces différentes technologies d'impression 3D sont présentées dans l'annexe C.

4.1.2. La stéréolithographie

La stéréolithographie (SLA) est une technologie de fabrication additive qui consiste à solidifier une matière liquide par une exposition sélective à la lumière. La lumière utilisée est une source de rayonnement Ultra-violet (UV) provenant d'un laser ou d'une lampe. Ainsi, le rayonnement UV transforme couche par couche le mélange liquide en pièces solides, ce mécanisme est dit photopolymérisation. Les matériaux utilisés en stéréolithographie sont des résines

photosensibles. La technologie de la SLA repose sur trois équipements essentiels : la plateforme sur laquelle est construite la pièce, le racloir et la source de lumière.

Le modèle est construit couche par couche en suivant l'enchaînement de ces 3 éléments : pour chaque coupe, la plateforme descend à une profondeur donnée (correspondant à l'épaisseur de couche définie à l'étape de « slicing ») dans la cuve contenant la résine et le racloir effectue un va-et-vient pour éliminer les impuretés, puis le laser réalise le balayage de la section. Très souvent la source laser est munie d'un ensemble de miroirs galvanométriques qui permet de contrôler le faisceau et de balayer rapidement toute la surface à polymériser. Cependant, dans d'autres techniques de SLA dites de masquage un système de masquage opaque et le balayage par une étape d'insolation d'une durée précise remplacent le contrôle du laser (Figure 4-1).

La stéréolithographie est l'une des méthodes les plus utilisées dans la fabrication additive. Elle est utilisée dans les domaines d'application tels que la santé, la bijouterie, la mécanique etc.

Les avantages de la stéréolithographie résident dans sa haute précision et la finesse des objets qui peuvent être imprimés. En effet, du fait de la faible épaisseur de chaque couche appliquée en stéréolithographie (entre 0,05 et 0,1 mm) et la finesse du faisceau laser, il est possible d'obtenir des prototypes avec une finition très réaliste, et des formes géométriques complexes (vaisseaux du foie par exemple). De plus cette méthode fournit des pièces avec des finitions lisses. Cependant les pièces fabriquées par stéréolithographie peuvent être fragiles du fait du matériau utilisé (résine) et les prix des machines sont souvent élevés.

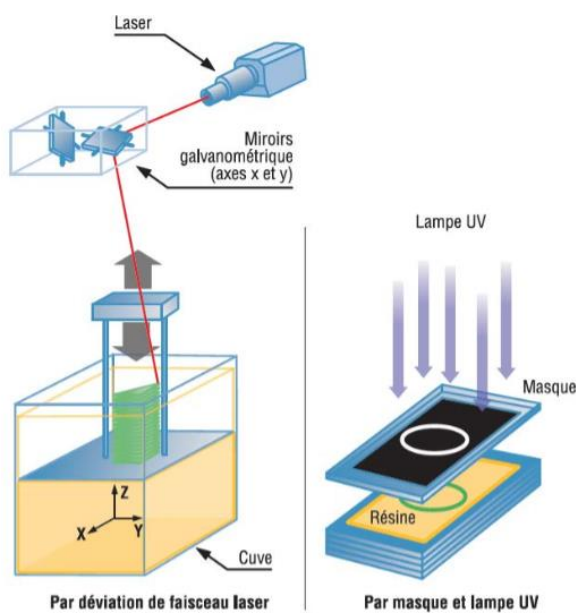


Figure 4-1: Schéma de principe de la stéréolithographie [122].

L'impression 3D regroupe plusieurs technologies pour la fabrication des pièces. Ces technologies classées en sept grandes familles, diffèrent par les procédés d'impression (cf.

annexe C), le type de matériau utilisé, la précision des pièces fabriquées, le prix de l'imprimante ainsi que les domaines d'applications (Table 4-1). De toutes ces familles, la SLA et la projection de gouttes de matériaux sont celles qui permettent l'impression des pièces avec des structures complexes comme celles des vaisseaux du foie et avec de meilleures qualités de finitions. Par ailleurs, c'est une imprimante de ce type à laquelle nous avons eu accès le plus simplement pendant la thèse.

Table 4-1 : Tableau comparatif des différentes familles de procédés d'impression 3D

| Technique | Epaisseur de coupe minimum - résolution - (μm) | Disponibilité | Qualité de finitions |
|--|---|---------------|----------------------|
| Stéréolithographie | 10 | Oui | ++ |
| Dépôt de matière fondue | 100 | Oui | - |
| Projection de gouttes de matériau | 16 | Non | + |
| Solidification de poudre sous l'action d'une source d'énergie | 60 | Non | - |
| Projection de poudre dans un flux d'énergie | 100 | Non | - |
| Projection de liant sur poudre | 80 | Non | - |
| Lamination des feuilles | 25 | Non | ++ |

4.2. Conception des modèles

4.2.1. Modèle à géométrie simple

Dans l'objectif de valider la simulation numérique sur des modèles physiques, nous nous sommes d'abord intéressés à la conception d'un modèle physique à géométrie simple, notamment un modèle en Y (un vaisseau se séparant en deux vaisseaux au niveau d'une bifurcation). La modélisation des modèles Y est effectuée grâce un logiciel de création 3D (Blender) [123]. Pour chaque modèle 3D, nous construisons un modèle numérique sans épaisseur pour la simulation numérique. Ce modèle sans épaisseur est ensuite modifié pour rajouter une épaisseur uniforme sur ses faces intérieures (Figure 4-2a). Pour s'assurer que le modèle s'insère facilement dans le dispositif expérimental prévu pour les tests, nous avons rajouté un élément de connectique de taille standard à l'entrée de la bifurcation (Figure 4-2b). Cette connectique assure la continuité du modèle dans sa longueur. Le modèle est ensuite percé à 1 cm de l'entrée par une soustraction de volume avec un cylindre de 1mm. La soustraction permet d'obtenir un trou de 1mm de diamètre (Figure 4-2b). A l'endroit du trou, un tube est fusionné avec le modèle pour l'entrée du cathéter qui servira à l'injection des

microsphères (Figure 4-2c). La même opération de perçage et de fusion est réalisée sur la face opposée afin de créer une entrée où sera inséré un capteur pour la mesure de pression du fluide (Figure 4-2d). Divers modèles en Y ont été modélisés, selon l'angle de bifurcation de la branche secondaire par rapport à la branche principale et la position du cathéter. On a ainsi des modèles avec des bifurcations à 30°, 45°, 60° et 90°. Des modèles à double bifurcation ont également été construits (Figure 4-8). Les modèles construits sont ensuite exportés au format STL pour être envoyés à l'imprimante 3D.

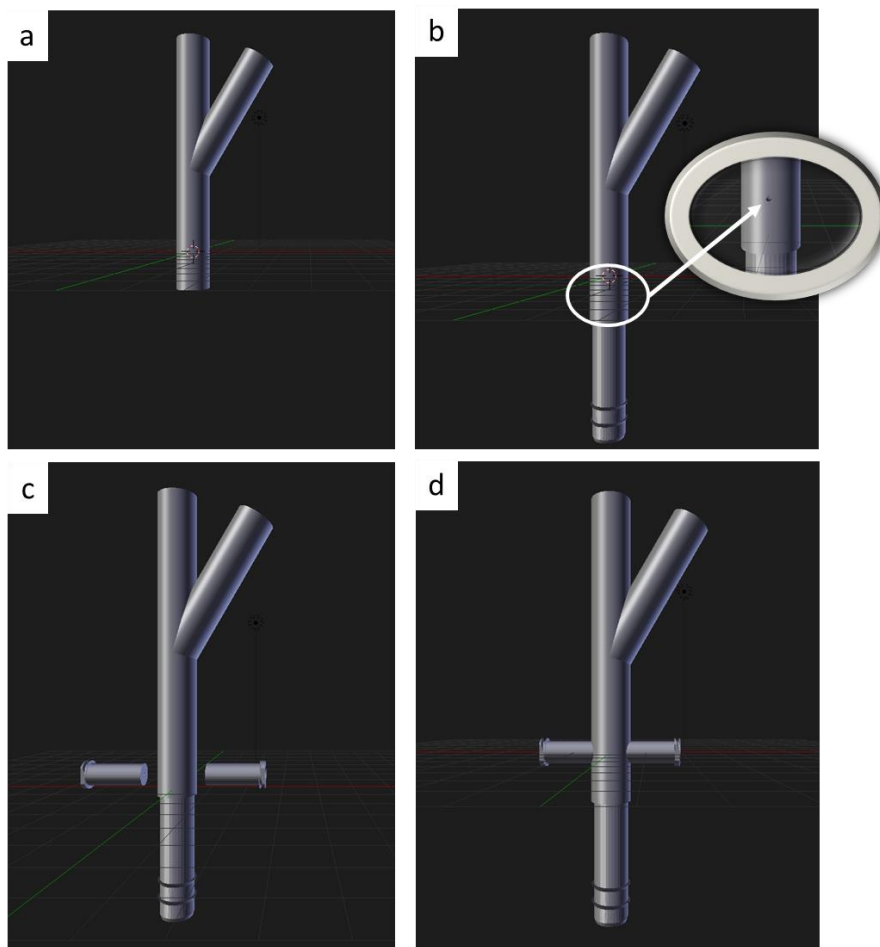


Figure 4-2 : Schéma illustrant les étapes de la modélisation 3D des modèles à géométrie simple. L'angle de bifurcation est de 30°, la longueur totale du modèle est de 13 cm.

4.2.2. Géométrie des vaisseaux de patients

La possibilité d'utiliser des données provenant d'acquisition TDM rend l'impression 3D particulièrement utile pour de nombreuses applications en recherche, car elle permet de fabriquer des modèles ou des implants spécifiques patients.

Le modèle 3D des vaisseaux du patient est obtenu à partir de la segmentation des images d'angiographie CBCT artérielle. D'abord le maillage est obtenu par une simple exportation de l'image binaire obtenue après segmentation sur le logiciel ITK-Snap [124] qui est un logiciel open source dédié à la segmentation des images médicales. Ce maillage au format VTK (format de maillage géométrique) est traité grâce au logiciel de traitement d'images et de création de modèles computationnels (VMTKLAB) pour avoir un modèle 3D compatible avec le logiciel de simulation. Pour se faire, le maillage provenant d'ITK-snap est d'abord lissé grâce la fonction « surface smoothing » de VMTKLAB, puis à partir de la surface lissée on crée des sorties pour les vaisseaux en découpant les bouts avec la fonction « surface pre-processing ». La surface lissée et découpée est ensuite exportée au format STL. La surface obtenue sur VMTKLAB ne peut pas être imprimée ainsi, il faut de l'épaisseur pour permettre à l'imprimante de lire et de faire un tranchage. Pour cela, il est nécessaire de rajouter de l'épaisseur à la surface pour obtenir un volume. L'ajout d'épaisseur se fait sur Blender et le volume du vaisseau est alors constitué et prêt à être imprimé.

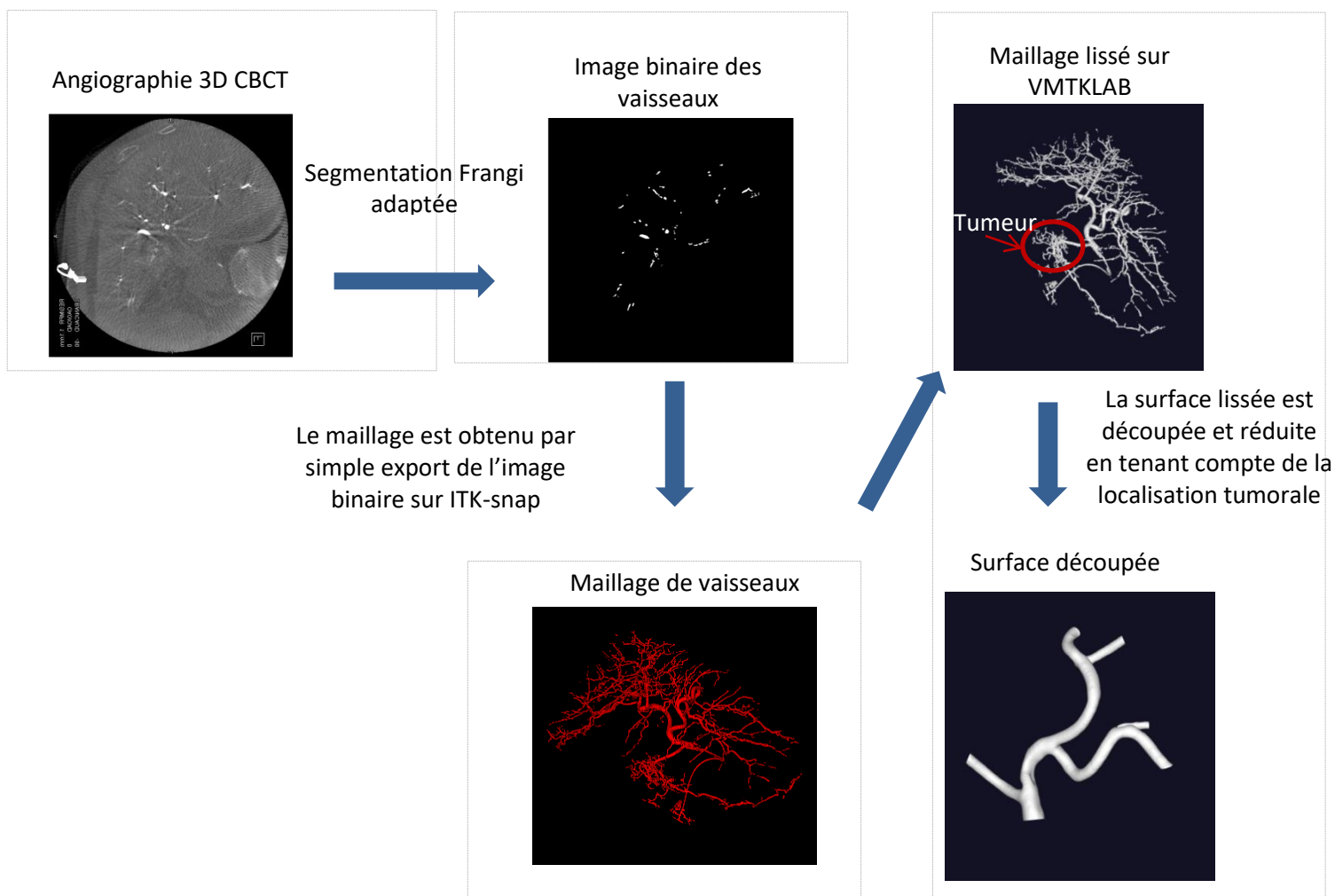


Figure 4-3 : Schéma résumant les étapes de la conception de la géométrie des vaisseaux du patient à imprimer.

4.3. Impression des modèles

Les modèles 3D obtenus ont été fabriqués par impression 3D. Pour les types d'objets que nous souhaitons imprimer, les imprimantes utilisant des matériaux en résine sont les plus adaptées, car elles permettent de construire des pièces de forme complexes comme les vaisseaux. L'imprimante Form 2 de Formlab a été utilisée pour la fabrication des pièces. Cette imprimante a été mise à notre disposition par le département de génie Mécanique et productive (GMP) de l'IUT de Rennes, et la prise en main de la machine a été faite grâce à l'aide de Monsieur Olivier Wong, enseignant à l'IUT.

Des premiers essais d'impression avaient été faits en début de thèse au fablab de l'université de Rennes avec l'imprimante liquid Crystal Hi-res qui utilise également de la résine avec l'aide de Monsieur Sylvain Pernon et de Monsieur Laurent Mattlé. L'impression n'a pas pu se poursuivre avec cette machine suite à un dysfonctionnement de cette dernière. De plus, la résolution de cette imprimante était inférieure à celle de l'imprimante Form 2.

4.3.1. Imprimante Form 2

La Form 2 est une machine d'impression 3D basée sur le procédé de la stéréolithographie. Elle est fabriquée par la société FormLab. L'imprimante est compatible avec plusieurs types de résine, et permet d'imprimer des pièces avec des finitions précises et une résolution allant jusqu'à 25 microns (Tableau 4-2).

Tableau 4-2 : Caractéristiques techniques de l'imprimante Form 2

| | |
|---------------------------------|--------------------------|
| Technologie | Stéréolithographie (SLA) |
| Taille du faisceau laser | 140 microns |
| Puissance du laser | 250 mW |
| Volume d'impression (L x P x H) | 14,5 × 14,5 × 17,5 cm |
| Épaisseur de couches | 25 - 300 microns |

4.3.1.1. Fonctionnement de la machine

La machine est constituée dans sa partie apparente, d'une plateforme de fabrication sur laquelle la pièce est imprimée, d'un bac à résine sur lequel est accroché un racloir, d'une enceinte dans laquelle est placée la cartouche de résine. Entre le bac à résine et le laser se trouve un écran qui laisse passer les faisceaux du laser (Figure 4-4). En dessous de l'écran, dans la partie non apparente se trouve le laser et un système de galvanomètres et de miroirs. Le bac à résine est muni d'un fond transparent et d'une surface non adhésive qui constitue un substrat sur lequel la résine durcit et qui permet de détacher doucement les couches nouvellement formées. Lors de l'impression, le système évalue la quantité de résine nécessaire pour produire le modèle et cette quantité est déversée dans le bac à résine qui est chauffé pour offrir une température contrôlée à la résine. Ensuite la plateforme de fabrication s'abaisse en laissant au fond du bac à résine un espace égal à la hauteur d'une couche, et le système de miroirs et galvanomètres fait pointer le laser à un endroit précis au fond du bac afin de dessiner une coupe transversale du modèle. La lumière du laser est focalisée vers le haut à travers l'écran et solidifie une couche de résine (correspondant à la coupe dessinée) entre le fond du bac et la plateforme de fabrication. La couche solidifiée est ensuite détachée du fond du bac par un mouvement vertical de la plateforme combiné à un mouvement horizontal du bac. La plateforme monte pour laisser la résine s'écouler en dessous et le racloir balaye le bac entre chaque couche pour faire oxygéner la résine et éliminer les résidus de résine semi-durcie et ainsi de suite, jusqu'à ce que l'impression soit terminée.

La durée d'impression dépend de la taille mais surtout de la hauteur de la pièce. Par exemple il faut 8 heures pour imprimer un modèle de 3×14×6 cm. L'imprimante est munie d'un système d'extinction automatique, qui permet d'arrêter le laser pour ne pas polymériser la résine restante. La matière du couvercle ne laisse pas passer la lumière, ce qui permet de protéger la résine dans le bac de la lumière du jour.

Le bras contenant la cartouche de résine est muni d'un capteur permettant de connaître la quantité de résine restant dans la cartouche ainsi que dans le bac.

Lorsque l'écran est pollué par des impuretés (poussière ou gouttelettes de résine), il empêche la lumière du laser de solidifier les couches uniformes car la lumière ne traverse pas les taches. Cela provoque des imperfections sur la pièce imprimée. Il est de ce fait nécessaire de s'assurer qu'il n'y a pas d'impureté sur l'écran et que le fond du bac n'est pas tacheté.

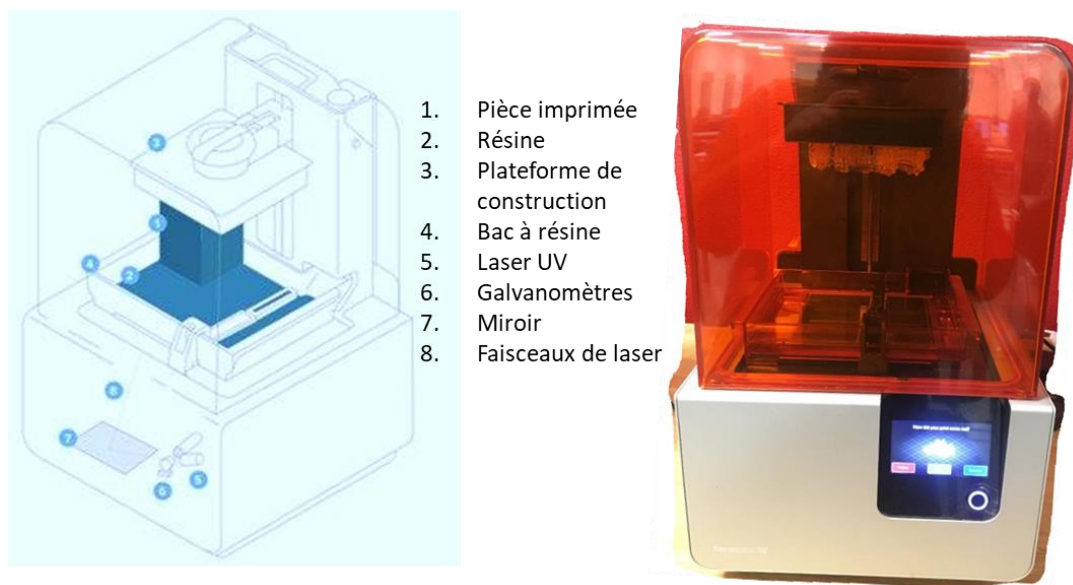


Figure 4-4 : Schéma de l'imprimante Form 2 [125]

4.3.1.2. Logiciel Preform / Création des supports

L'imprimante Form 2 est fournie avec un logiciel appelé Preform dont le rôle est de définir les paramètres d'impression et de découper le modèle numérique en couches imprimables. Une fois les modèles 3D conçus et exportés en STL, ils sont envoyés sur le logiciel Preform pour le tranchage de la pièce et pour ajouter des supports et vérifier l'imprimabilité du modèle. Les supports permettent de maintenir la pièce à un emplacement précis et de soutenir couche après couche chaque solidification en retenant les sections nouvellement créées pendant le détachement (Figure 4-5). Les supports permettent également de prévenir la déviation due à la gravité. Il est possible de définir le modèle et la taille des supports à générer sur Preform. Les supports générés doivent avoir des structures de fixation qui peuvent résister à la pression exercée par la pièce. Dans le cas contraire le logiciel prévient de l'impossibilité d'imprimer la pièce. Les supports peuvent être générés dans la section interne du modèle, mais ce cas de figure est à éviter dans la fabrication de nos pièces car il est impossible de découper les supports internes pour les enlever sans casser la pièce. Il est nécessaire de vérifier coupe par coupe qu'il n'y a pas de support à l'intérieur des vaisseaux de notre modèle. Dans le cas où le maintien de la pièce n'est pas assuré, il est possible de rajouter manuellement des supports. Le logiciel permet d'étiqueter la base qui porte les supports, permettant ainsi d'imprimer plusieurs pièces et de les identifier avec leurs labels. Lorsque l'on imprime plusieurs pièces sur un même plateau, le logiciel permet d'identifier les zones de chevauchement et d'espacer les modèles avant impression.

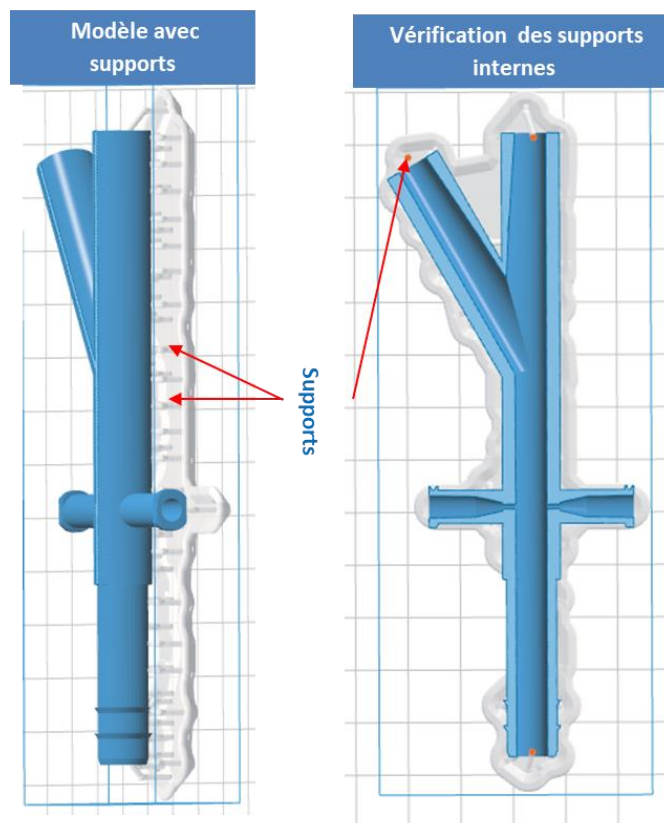


Figure 4-5 : Génération des supports sur un modèle à géométrie simple

Une fois les paramètres bien définis, la pièce est imprimable et le logiciel donne une estimation précise du temps d'impression. Le modèle est alors envoyé soit par wifi ou via une clé à l'imprimante pour impression. Suite à l'impression, une étape de posttraitement est nécessaire, et les supports sont ensuite découpés (Figure 4-6).



Figure 4-6 : Découpe des supports après impression

4.3.2. Post-traitement des pièces

Une fois l'impression terminée, la pièce est retirée de la plateforme d'impression puis nettoyée. Elle est plongée dans une solution d'isopropanol (IPA) pendant une dizaine de minutes pour éliminer tout résidu de résine non durcie à la surface (Figure 4-7). Il est conseillé d'agiter les pièces pour bien éliminer les résidus de résine. A la sortie de l'alcool, nous utilisons une soufflette pour sécher les pièces et éviter que l'alcool ne fasse fondre la pièce. Les supports sont ensuite découpés à l'aide d'une pince coupante. Selon la résine utilisée, le post traitement nécessite une exposition dans une enceinte UV ou à la lumière ambiante. Dans le cas de la résine « clear », que nous avons utilisée, une exposition quelques minutes à la lumière du jour permet d'achever la polymérisation du modèle. Pour effacer la rugosité laissée par les empreintes des supports la pièce est lissée grâce à un papier ponce.

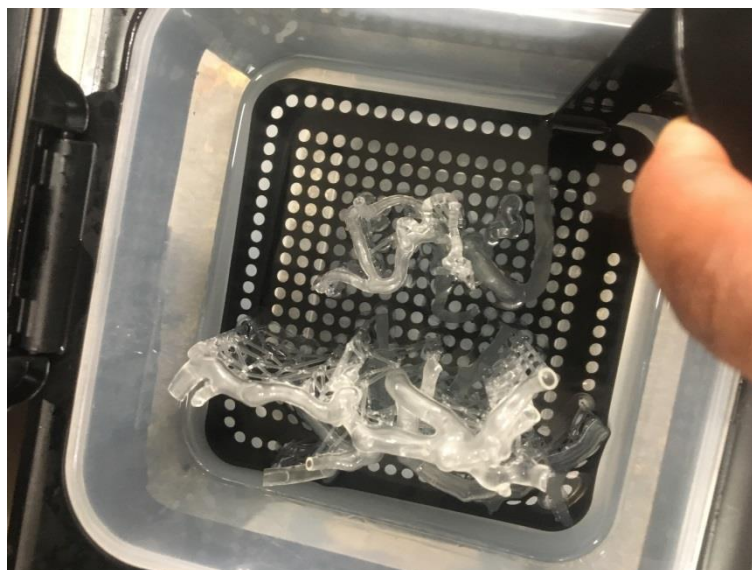


Figure 4-7 : Rinçage des pièces dans l’isopropanol. Il est conseillé d’agiter les pièces pendant 10 minutes pour éliminer les résidus de résine.

4.4. Résultats d’impression pour des géométries simples

Plusieurs configurations de modèles à géométrie simple ont été dessinées puis imprimées. Ces configurations varient en fonction de l’angle de la bifurcation, la position du cathéter et le diamètre interne du modèle. Dans un premier temps, nous avons imprimés des modèles avec une bifurcation à 30°, 45°, 60° et 90° en gardant un diamètre interne fixe et identique dans chaque branche de la bifurcation (Figure 4-8). Le diamètre interne est de 6 mm et la longueur des branches de 4,5 cm. L’entrée du cathéter est placée perpendiculairement au modèle et l’entrée prévue pour le capteur de pression est située en face (Figure 4-10). Selon cette même configuration des modèles à double bifurcation ont également été imprimés (Figure 4-9).

Tableau 4-3 : Différentes configurations de modèles géométriques avec un diamètre interne uniforme.

| Angle de bifurcation | Modèles de bifurcation | de | Position cathéter |
|----------------------|------------------------|----|-------------------|
| 30 | Simple | | 90° horizontale |
| 45 | Simple | | 90° horizontale |
| 60 | Simple | | 90° horizontale |
| 30 | Double | | 90° horizontale |
| 45 | Double | | 90° horizontale |
| 60 | Double | | 90° horizontale |
| 90 | Double | | 90° horizontale |

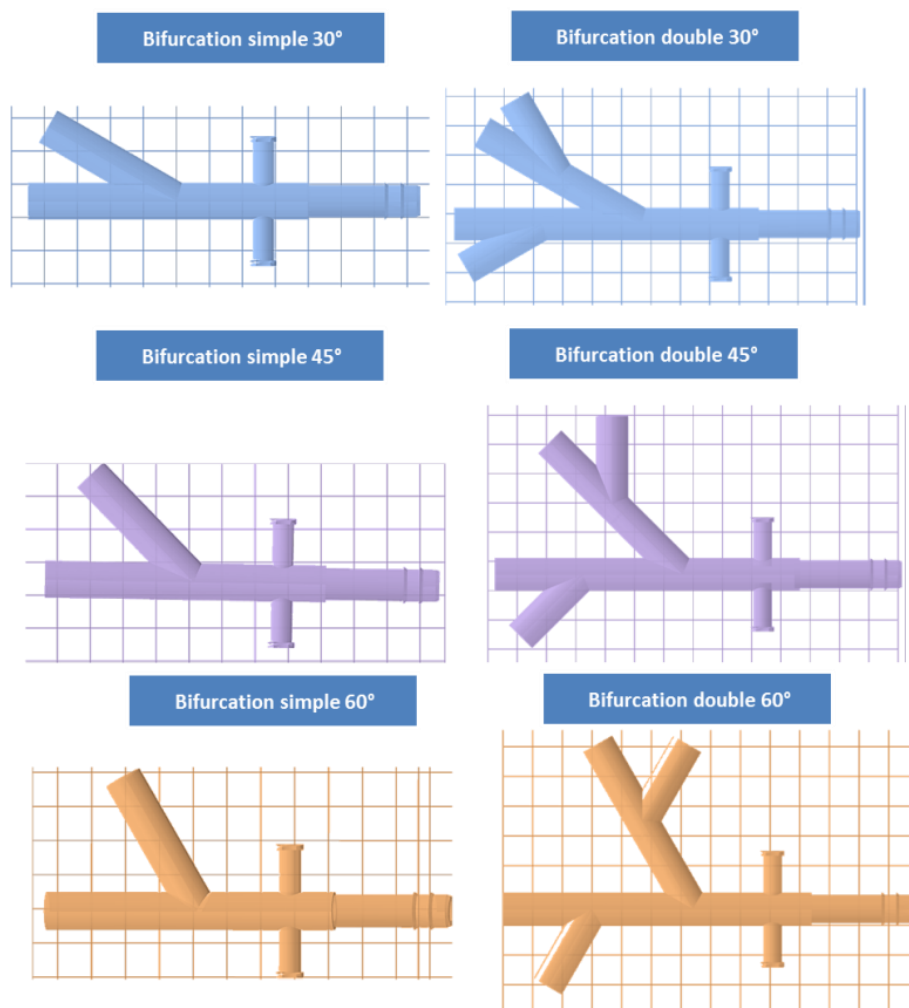


Figure 4-8 : Modélisation 3D des modèles géométriques à bifurcation simple et à double bifurcation avec différents angles de bifurcation (30°, 45° et 60°).

Avec les modèles de même diamètre interne pour les branches secondaires et principales, il y avait une résistance plus élevée au niveau de la branche secondaire qui empêchait la sortie du fluide en dessous d'un seuil du débit à l'entrée. Ceci obligeait à fixer des débits importants lors des tests *in vitro*, qui ne sont pas conformes aux débits réels, et utilisés dans la simulation numérique.

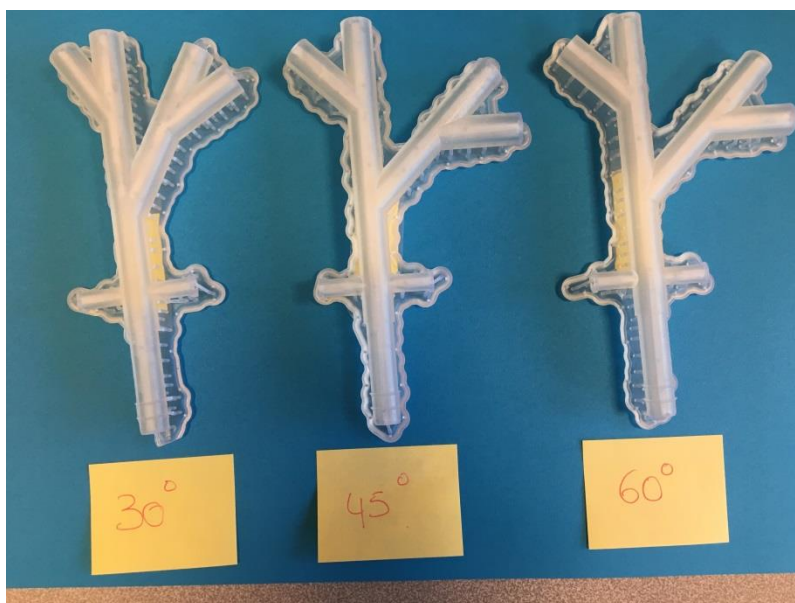


Figure 4-9 : Impression 3D de modèles géométriques à double bifurcation avec différents angles de bifurcation. La résolution de l'impression est 25 microns, les modèles sont présentés avec les supports.

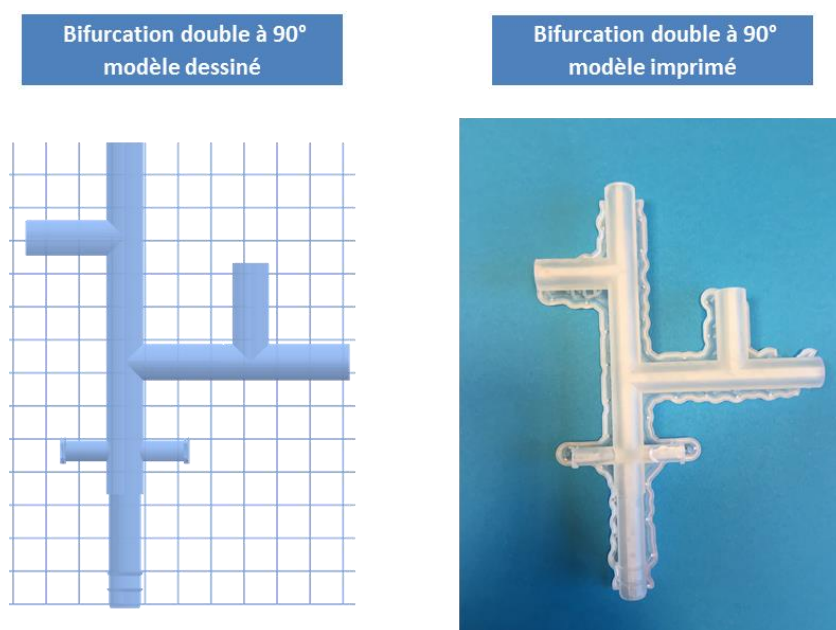


Figure 4-10 : Modèle d'une géométrie à double bifurcation de 90° avec l'impression 3D correspondante.

Des géométries avec un diamètre interne de sortie différent dans les deux branches ont donc ensuite été modélisés et imprimés. Dans cette configuration, le diamètre interne de sortie dans la branche principale a été diminué pour réduire l'effet de résistance. En partant de cette configuration, deux géométries, avec respectivement un diamètre interne en entrée de 6 mm,

et 8 mm respectivement et un diamètre interne de sortie de 5 mm et 7 mm dans la branche secondaire respectivement ont été considérées. Pour chaque géométrie des modèles avec une bifurcation de 30° et 45° ont été modélisés et plusieurs modèles dérivés de ces géométries ont été imprimés en fonction de la position du cathéter et du capteur de pression :

- Le cathéter placé à différents angles (30°, 45°, 60° et 90°) pour étudier l'influence de la position du cathéter (Figure 4-12).
- Le cathéter placé horizontalement ou verticalement pour étudier l'effet de la pesanteur.
- La rotation du cathéter pour le placer du côté de la branche principale (Figure 4-11).

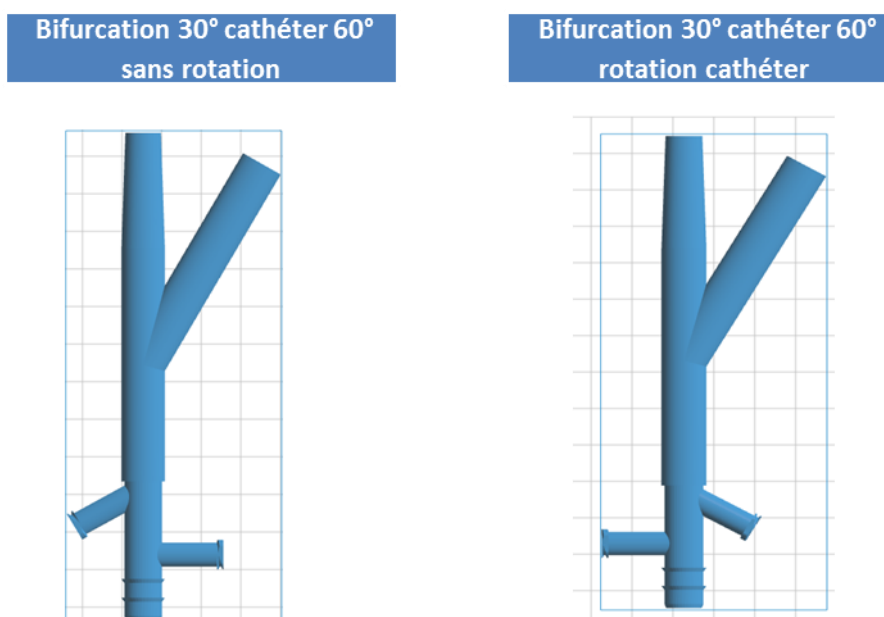


Figure 4-11 : Modèle géométriques avec une position du cathéter à 60° orienté horizontalement. Dans le premier cas le cathéter est placé du côté de la branche principale (sans rotation) dans le second il est placé du côté de la branche secondaire (rotation cathéter).

Ces différentes configurations ont donné lieu à 20 modèles imprimés (Tableau 4-4). La longueur totale du modèle est de 13 cm. La longueur de chaque branche est de 4,5 cm.

Tableau 4-4 : Tableau résumant les caractéristiques des modèles à géométrie simple.

| Angle bifurcation | Inclinaison Cathéter | Modèle d'inclinaison | Appellation |
|--|-------------------------|---------------------------|-------------|
| <i>Modèles géométriques (diamètre interne à l'entrée 6 mm)</i> | | | |
| 30° | 90° | Horizontale | D6B30C90 |
| 30° | 60° | Horizontale | D6B30C60 |
| 30° | 60° | Verticale | D6B30C60V |
| 30° | 60° | Rotation cathéter 180° | D6B30C60R |
| 30° | 45° | Horizontale | D6B30C45 |
| 45° | 90° | Horizontale | D6B45C90 |
| 45° | 60° | Horizontale | D6B45C60 |
| 45° | 60° | Verticale | D6B45C60V |
| 45° | 60° | Rotation cathéter 180° | D6B45C60R |
| 45° | 45° | Horizontale | D6B45C45 |
| <i>Modèles géométriques (diamètre interne à l'entrée 8 mm)</i> | | | |
| 30° | 90° | Horizontale | D8B30C90 |
| 30° | 60° | Horizontale | D8B30C60 |
| 30° | 60° | Verticale | D8B30C60V |
| 30° | 60° | Rotation cathéter 180° | D8B30C60R |
| 30° | 45° | Horizontale | D8B30C45 |
| 45° | 90° | Horizontale | D8B45C90 |
| 45° | 60° | Horizontale | D8B45C60 |
| 45° | 60° | Verticale | D8B45C60V |
| 45° | 60° | Rotation cathéter 180° | D8B45C60R |
| 45° | 45° | Horizontale | D8B45C45 |



Figure 4-12 : Impression 3D des géométries avec un diamètre interne réduit dans la branche principale, les modèles présentés ont une bifurcation de 30°, le diamètre interne à l'entrée du modèle et dans la branche secondaire est de 6 mm, et le diamètre interne dans la branche principale est de 5 mm. L'entrée du cathéter est placée à différentes positions (de la gauche vers la droite, le cathéter est placé horizontalement à 90°, 45°, 60°, et verticalement à 60°).

4.5. Résultats pour des modèles spécifique patient

Les modèles 3D des vaisseaux obtenus à partir de la segmentation sont imprimés de la même façon que les modèles géométriques. Les temps d'impression sont plus longs du fait des tortuosités des vaisseaux artériels hépatiques. La génération des supports pour les modèles spécifiques patients requiert une attention particulière car la paroi des vaisseaux est beaucoup plus fine. De ce fait, il convient de choisir des tailles de supports très petites et d'augmenter la densité des supports afin de garantir le maintien de la pièce lors de l'impression. Il faut dans ce cas vérifier soigneusement la présence des supports internes et les supprimer (avant impression) en observant coupe par coupe le modèle et ceci suivant tous les plans (Figure 4-13).

Du fait de la forte densité de supports générés, le post-traitement des pièces est délicat, il faut agiter doucement pour nettoyer la pièce et la retirer assez rapidement pour ne pas faire fondre la pièce dans l'alcool, et la laisser à la lumière ambiante pour finaliser le processus de polymérisation et stabiliser les propriétés mécaniques du modèle.

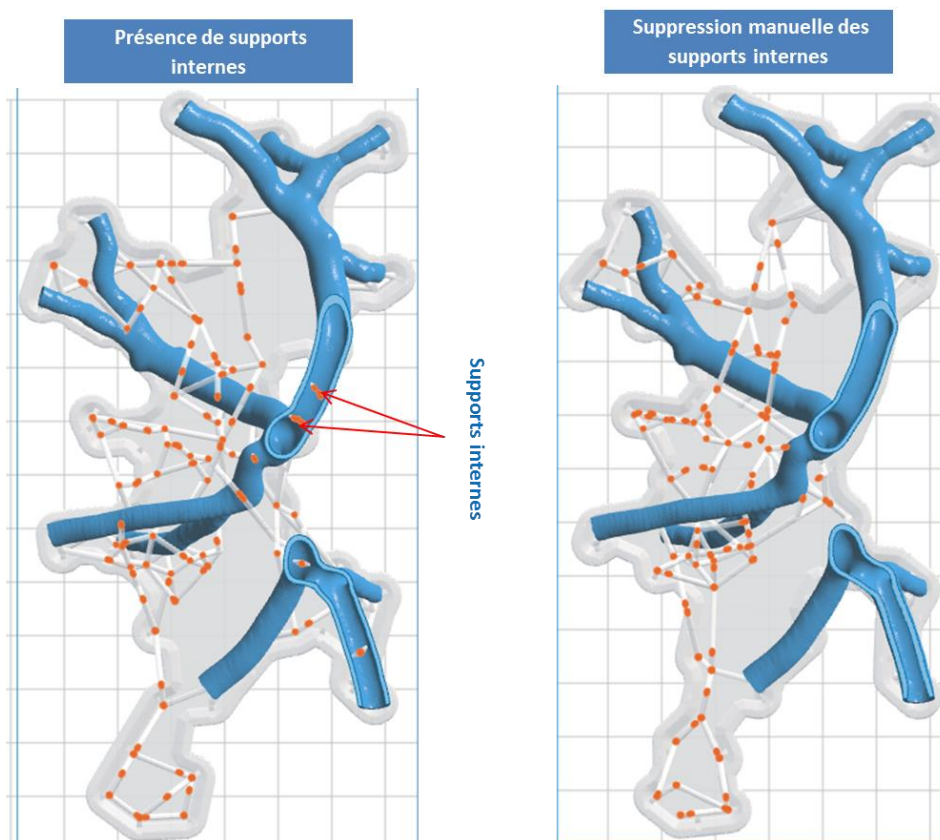


Figure 4-13 : Génération des supports pour les modèles spécifiques patients (patient 1), des supports internes générés automatiquement à gauche peuvent être supprimés manuellement dans le logiciel avant impression pour avoir un modèle réaliste et éviter de perturber la simulation des flux.

Des géométries de vaisseaux artériels du foie de 3 patients souffrant de tumeur ont été modélisés en 3D à partir de la segmentation des images d'angiographie CBCT et imprimés (Figure 4-15). Pour l'un d'entre eux, nous avons rajouté les mêmes connectiques que sur les modèles à géométrie simple pour l'utiliser pour la simulation *in vitro* (Figure 4-14).

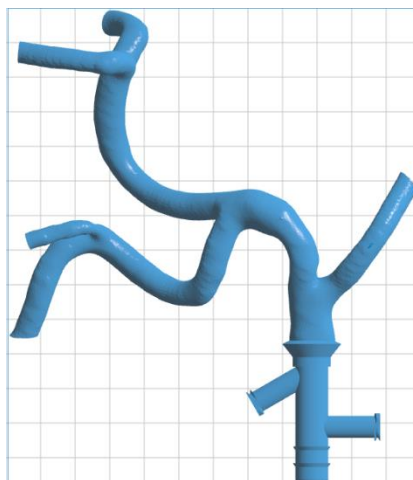


Figure 4-14 : Modèle patient (patient 2) avec la connectique pour la simulation de flux et transport de sphères in vitro et l'impression 3D correspondant

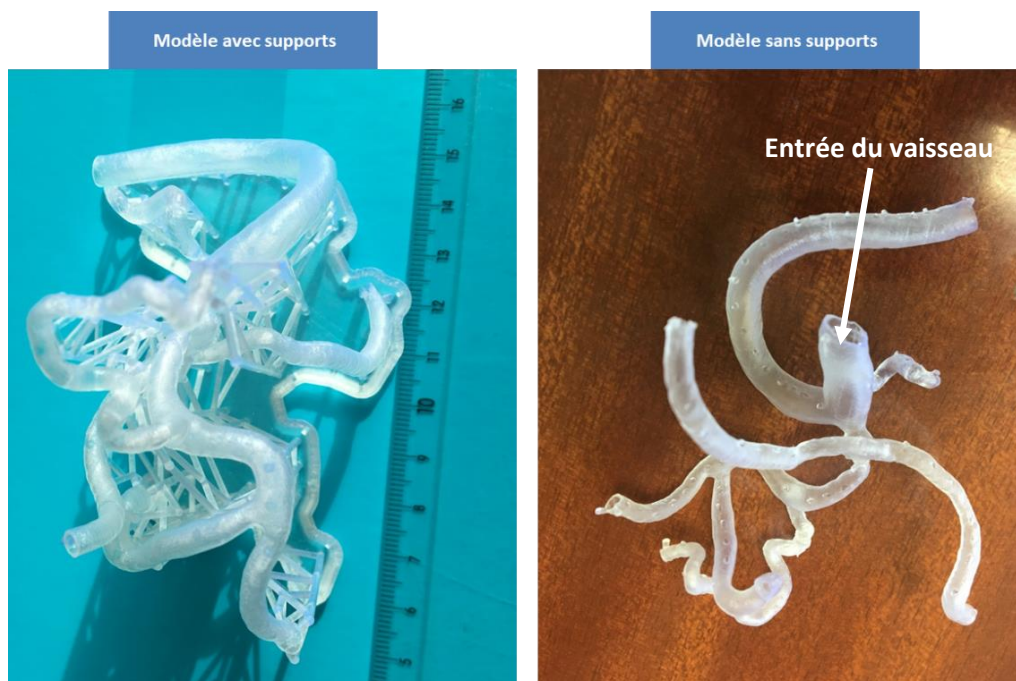


Figure 4-15 : Impression 3D d'une géométrie de vaisseaux de patient (patient 3) obtenue par segmentation à partir d'images CBCT. A gauche, c'est le modèle imprimé, et l'image de droite illustre le modèle après découpage des supports. Le diamètre à l'entrée du vaisseau est de 5,7 m, avec une épaisseur de 1 mm.

4.6. Mesures de flux *in vitro*

Des tests de mesure de flux *in vitro* ont été effectués avec les modèles imprimés. Ces tests ont été réalisés au Laboratoire de Mécanique des Structures Biologiques de l'institut Politecnico Di Milano (Italie) avec l'aide d'Elena Cutri, post-doctorante au LTSI dans l'équipe METRIQ, Monica Piergiovanni, Francesco De Gaetano et Marco Ferroni de l'Institut Politecnico Di Milano. Les conditions de simulation sont définies de sorte qu'elles soient proches des valeurs réelles elles-mêmes utilisées dans la simulation numérique. Le but de ces tests est de valider les résultats de la simulation numérique de flux et du transport de sphères, grâce aux expériences réalisées sur des modèles physiques (imprimés), géométriques et spécifiques patients. La simulation *in vitro* consiste à alimenter un modèle physique à l'aide d'une pompe puis à injecter des microsphères non radioactives dans la section prévue pour le cathéter à l'aide d'une seringue. Le fluide et les sphères sont ensuite recueillis et quantifiés en sortie. Le liquide est constitué d'eau et de glycérol afin de se placer dans les mêmes conditions de viscosité que celles du sang.

4.6.1. Protocole expérimental

Le dispositif expérimental (Figure 4-16) est constitué d'un modèle imprimé en 3D, qui est connecté à un système d'alimentation en fluide à son entrée. Sur le tuyau de connexion est placé un capteur qui permet de mesurer le débit de fluide à l'entrée du modèle. Sur un côté du modèle est placé un insert contenant une membrane dans laquelle est introduite une seringue qui sert à injecter les sphères, tandis que l'autre côté est relié à un capteur de pression qui permet de mesurer la pression du liquide dans le modèle. A l'extrémité de la sortie de chaque bifurcation est placé un filtre pour recueillir le fluide (et les sphères).

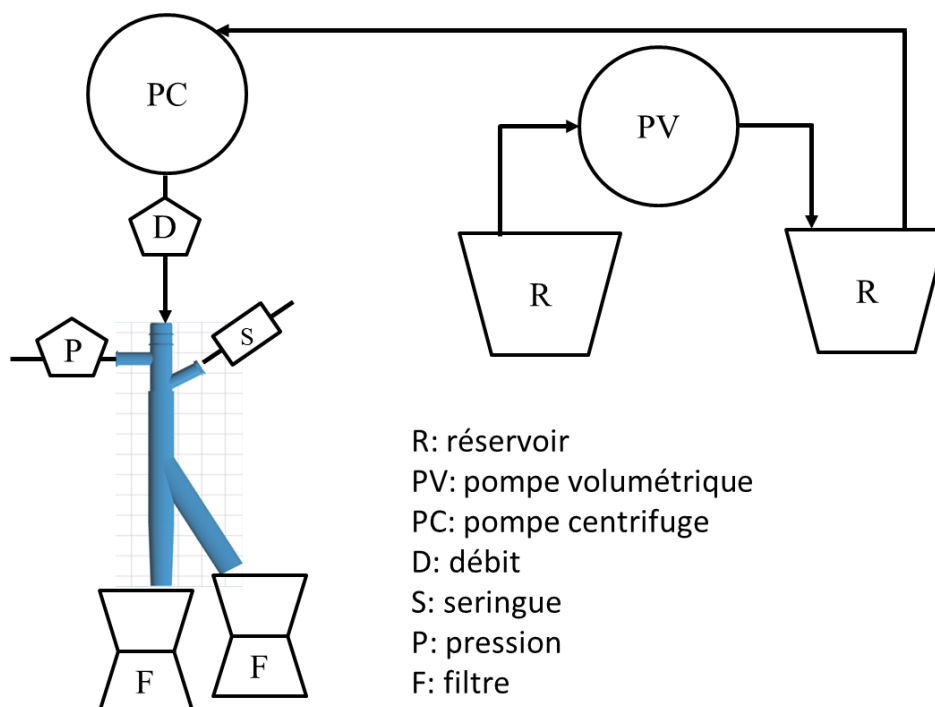


Figure 4-16 : schéma du dispositif expérimental de la simulation *in vitro* du transport des sphères dans un modèle physique à géométrie simple.

- **Système d'alimentation** : Le système d'alimentation est constitué d'un réservoir d'eau qui alimente le modèle à l'aide d'une pompe centrifuge. Pour maintenir constant le niveau de l'eau dans le réservoir, un deuxième réservoir alimente le premier à l'aide d'une pompe volumétrique de façon à garantir un débit constant dans le modèle. Les débits des pompes sont identiques.

Pompe centrifuge



Pompe volumétrique



Figure 4-17 : Pompes utilisées pour l'alimentation des modèles physiques

- **Préparation des microsphères** : La seringue utilisée est une seringue de 50ml avec une aiguille de 1 mm de diamètre. Elle est d'abord pesée à vide sur une balance électronique, le poids de la seringue est ajouté en tare et les particules sont aspirées pour avoir une

quantité d'environ 10 g. Le reste de la graduation de la seringue est complété avec de l'eau. Les sphères utilisées ont un diamètre moyen de 40 microns (pour rappel, les sphères utilisées lors de la radioembolisation ont un diamètre compris entre 20 et 30 microns).

- **Préparation des filtres :** Les filtres sont utilisés pour séparer les microsphères du liquide. Le modèle de filtre utilisé est le Corning® 1000 mL Vacuum Filter, dont la membrane est en polyethersulfone, avec des pores de 0,22 microns de diamètre (Figure 4-18). Avant l'injection des sphères, les filtres sont remplis avec de l'eau, puis à l'aide d'une pompe aspirante on aspire l'eau jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de goutte d'eau, puis les filtres sont chauffés au four micro-onde à 640 W pendant 3 minutes pour faire évaporer les résidus d'eau. Les filtres sont ensuite pesés. De cette façon on garantit les mêmes conditions initiales de poids des filtres car ils sont utilisés plusieurs fois. Après le recueil de la solution (fluide + particules), l'eau du filtre est aspirée par la pompe aspirante, puis le filtre est chauffé au four micro-onde à 640W pendant 3 minutes. Puis le filtre contenant les sphères est pesé. La masse des sphères est obtenue en faisant la différence entre la masse des filtres après et avant la manipulation.

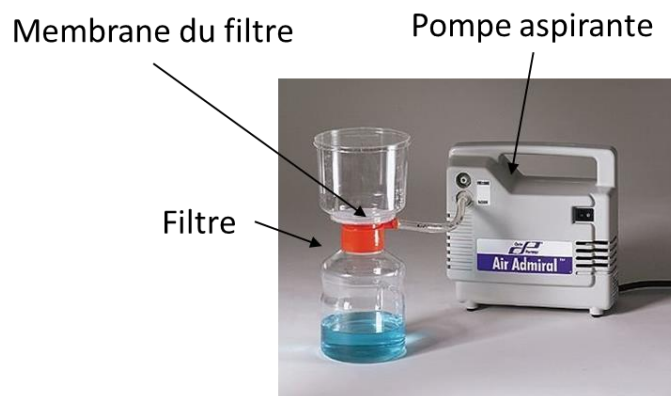


Figure 4-18 : Exemple d'un système de filtrage

4.6.2. Résultat de la répartition des fluides et des sphères dans les modèles physiques

Les mesures de flux ont été réalisées sur les objets imprimés. Malheureusement, certains objets se sont cassés lors de l'expérimentation. Le débit à l'entrée est fixé à 2 l/minutes correspondant au débit clinique (à l'entrée de l'artère hépatique). Pour chaque test, la durée est fixée à 30 secondes pour l'écoulement et le transport des sphères. Dans l'ensemble des modèles, le flux va préférentiellement dans la branche secondaire (BS) car la section de cette branche est plus grande que celle de la branche principale. Comme on pouvait s'y attendre les particules vont majoritairement dans la branche où le flux est plus élevé.

Influence de la position du cathéter : Pour une géométrie donnée, en considérant les dimensions identiques (diamètre interne d'entrée et de sortie, et angle de bifurcation), la distribution du flux montre que la position du cathéter n'influence pas le débit du fluide en sortie (Figure 4-19). En effet la section d'entrée des particules est négligeable par rapport à la section des bifurcations, et les sphères ne sont pas assez denses pour modifier le flux. Par contre le transport des sphères est influencé par l'orientation du cathéter : lorsque le cathéter est placé à 90° la quantité de sphères à la sortie de la branche secondaire est légèrement plus importante. On constate une augmentation de 5% environ (Figure 4-20).

Influence de l'angle de bifurcation :

Comme le montre la Figure 4-21, l'angle de la bifurcation n'a pas d'impact sur la distribution des sphères. Lorsque que les diamètres internes d'entrée et de sortie augmentent les distributions des sphères et des flux sont plus homogène (Figure 4-22).

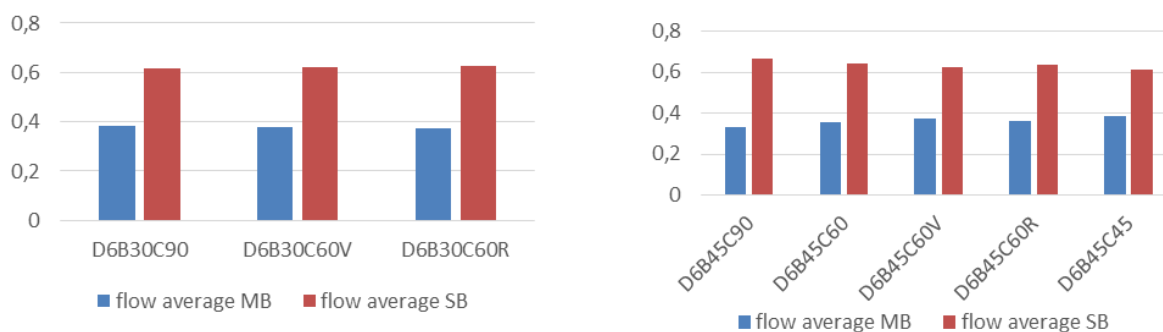


Figure 4-19 : Histogramme des débits moyens dans la branche principale (Main Branch - MB) et dans la branche secondaire (Secondary Branch - SB), selon la position du cathéter (pour rappel C90 correspond à un cathéter orienté à 90° à l'horizontale par rapport au vaisseau, C60V un cathéter orienté à 60° à la verticale par rapport au vaisseau, C60R un cathéter orienté à 60° à l'horizontale par rapport au vaisseau mais du côté de la bifurcation secondaire, C45 un cathéter orienté à 45° à l'horizontale par rapport au vaisseau comme présenté sur la Figure 4-12. Gauche : bifurcation à 30° entre branche principale et branche secondaire – Droite : 45°.

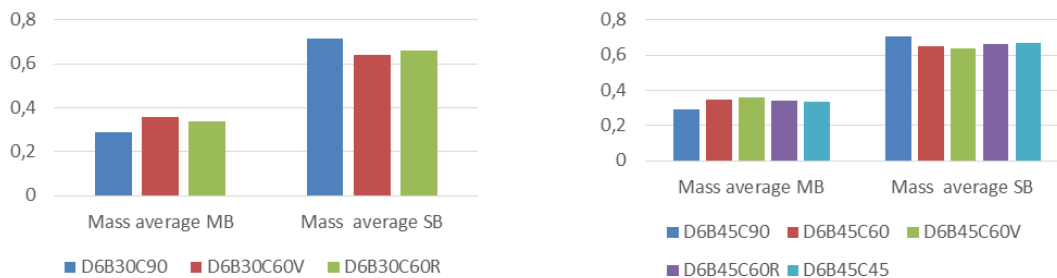


Figure 4-20: Distributions des sphères dans la branche principale (MB) et dans la branche secondaire (SB), selon la position du cathéter. A gauche : bifurcation à 30°. A droite bifurcation à 45°. On note que les sphères vont préférentiellement dans la branche secondaire.

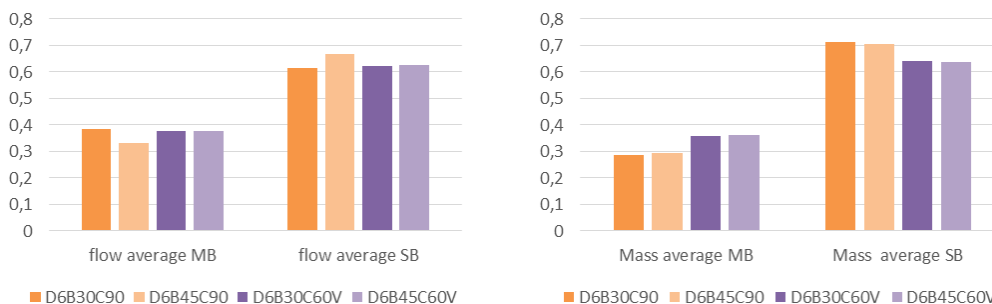


Figure 4-21: Influence de l'angle de bifurcation dans la distribution du fluide et des particules. Pour rappel B30 signifie un angle de bifurcation de 30° et B45 un angle de bifurcation de 45°. A gauche : l'historgramme des distributions du fluide. A droite : la distribution des microsphères. On peut noter que l'angle de bifurcation n'a pas d'impact important sur la distribution du fluide et des microsphères.

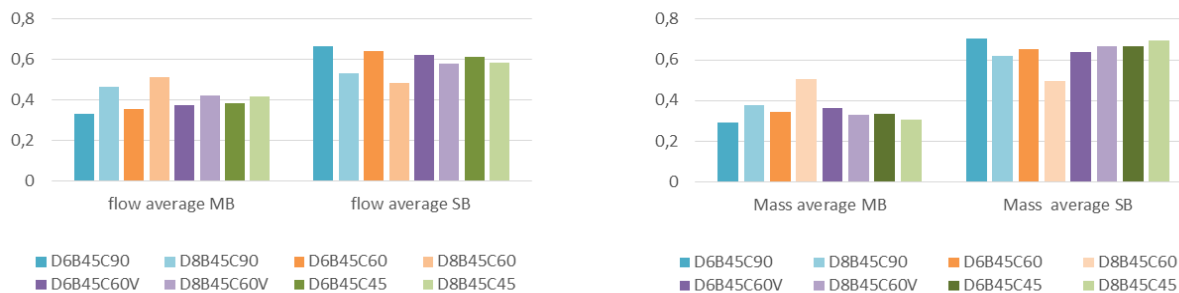


Figure 4-22 : Influence du diamètre interne dans la distribution du fluide et des particules. D6 correspond à un diamètre interne à l'entrée et à la sortie de la branche secondaire de 6mm. D8 correspond à un diamètre interne à l'entrée et à la sortie de la branche secondaire de 8mm. A gauche : la distribution des flux. A droite : la distribution des sphères.

4.6.3. Comparaison avec la simulation numérique

A partir de la géométrie du modèle physique créé par impression 3D, un maillage a été obtenu pour effectuer la simulation numérique.

Pour cela, la géométrie de départ a été modifiée afin d'éliminer les surfaces extérieures. Une fois le maillage généré, le logiciel Ansys Fluent a été utilisé pour résoudre les équations de Navier-Stokes.

La solution a été modélisée comme un fluide newtonien, avec une viscosité cinématique de 0,003 Pa·s. Pour décrire le transport de particules un modèle multiphase (Multiphase Mixture Model) a été utilisé dans lequel la phase principale est la solution et la phase secondaire est constituée des particules. Ces particules ont été modélisées avec une densité de 3000 kg/m³ et un diamètre de 30 µm.

Pour reproduire les conditions in vitro, les conditions aux limites suivantes ont été choisies :

- A l'entrée de la bifurcation, une vitesse de 0,53 m/s (qui correspond au débit fourni par la pompe) pour la solution
- A chaque sortie, une pression correspondant à la pression atmosphérique
- A l'entrée du cathéter une vitesse de 0,43 m/s et une fraction de volume (c'est-à-dire, la quantité des microsphères par rapport au volume injecté) de 0,066.

Pour chaque simulation, le débit de la solution et le débit des microsphères sortant de la branche principale (MB) et de la branche secondaire (SB) ont été évalués ainsi que le pourcentage de répartition.

La répartition des débits en sortie pour chaque branche pour le cas in vitro et pour la simulation est présentée dans les Figure 4-23 et Figure 4-24 pour la bifurcation à 30° et à 45°, respectivement, avec différentes configurations du cathéter d'injection (horizontalement à 60°, horizontalement à 90°, et verticalement à 60°).

Figure 4-23 : Répartition du fluide dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 30° (B30) pour chaque inclinaison du cathéter (C60V, C60R, C90). Pour rappel C60 correspond à un cathéter d'injection placé horizontalement et orienté à 60° par rapport au vaisseau où sont injectés le fluide et les sphères).

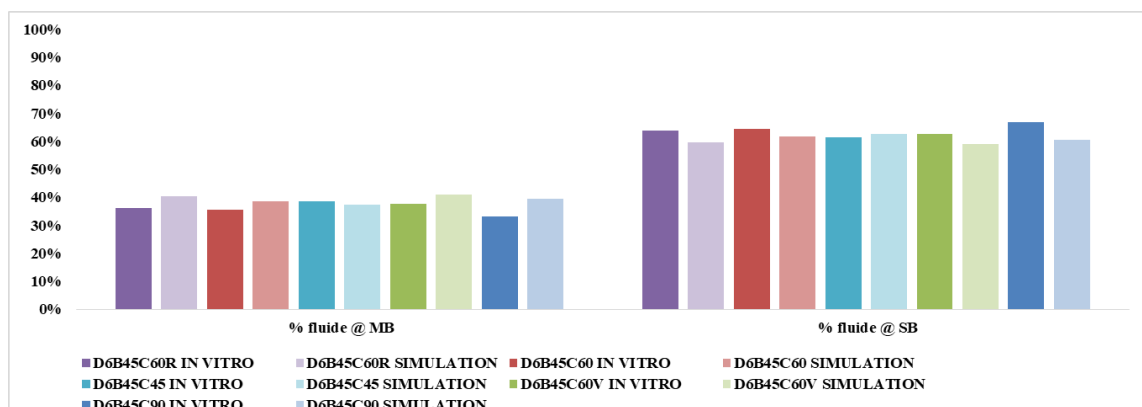


Figure 4-24 : Répartition du fluide dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 45° (B45) pour chaque inclinaison du cathéter (C60R, C60, C45, C60V et C90). Pour rappel C60R correspond à un cathéter d'injection placé horizontalement et orienté à 60° par rapport au vaisseau où sont injectés les sphères, mais « Retourné », c'est-à-dire positionner du côté de la branche secondaire et non de la branche principale.

Pour le deux cas, B30 et B45, les résultats des simulations sont en accord avec les résultats in vitro, avec un écart inférieur à 4% et 6%, respectivement.

A titre d'exemple, la distribution de fluide dans la géométrie est montrée dans la Figure 4-25 pour le cas B45C45.

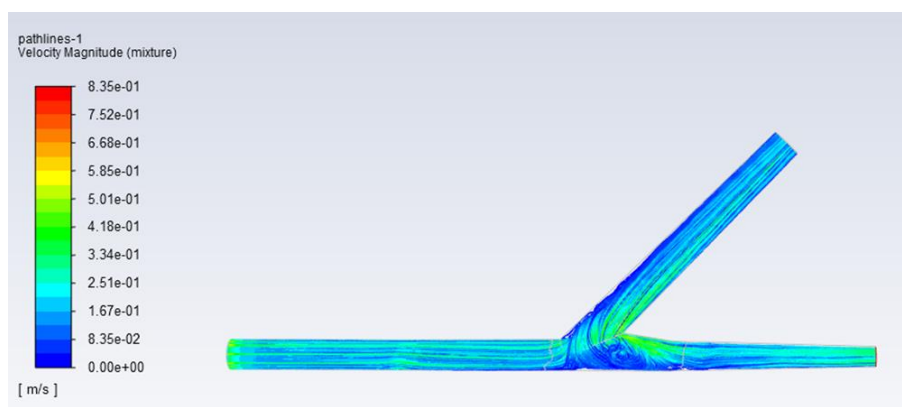


Figure 4-25 : Distribution de fluide dans la géométrie pour le cas B45C45 (pour rappel B45C45 correspond à un modèle avec un de bifurcation à 45° et cathéter à 45° par rapport au vaisseau où sont injectés les sphères).

La distribution des microsphères sortant de chaque branche pour le cas in vitro et la simulation est présentée dans la Figure 4-26 et Figure 4-27 pour la bifurcation à 30° et à 45°, respectivement.

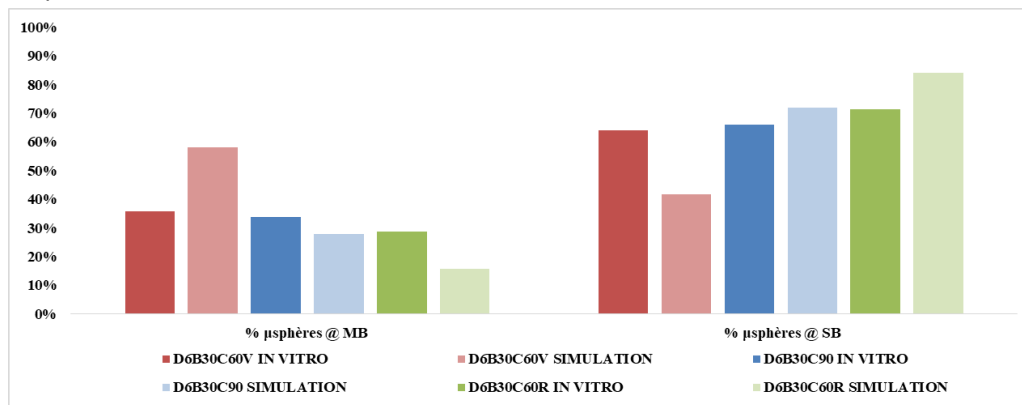


Figure 4-26 : Distribution des microsphères dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 30° (B30) pour chaque inclinaison du cathéter (C60V, C60 et C90).

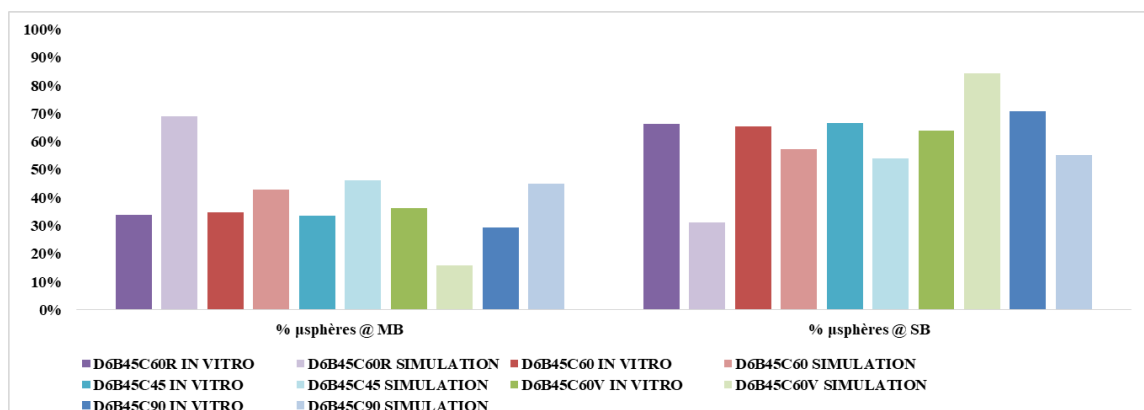


Figure 4-27 : Distribution des microsphères dans la branche principale (MB) et la branche secondaire (SB) pour la bifurcation à 45° (B45) pour chaque inclinaison du cathéter (C60R, C60, C45, C60V et C90).

Pour ce qui concerne la distribution des microsphères, on a également trouvé un accord général entre les expériences in vitro et les simulations (sauf pour leB45C60R), mais l'écart est plus élevé.

Cette différence pourrait être expliquée à la lumière des considérations suivantes :

- les microsphères sont diluées dans une seringue et elles sont injectées manuellement dans le circuit. En conséquence, l'injection de la quantité totale de microsphères est difficilement contrôlable, ce qui rend la masse initiale des particules injectées imprécise.
- l'injection étant manuelle, la quantification précise du débit est difficile.
- la mesure de la quantité de microsphères sortant de chaque branche est réalisée en pesant le filtre et les particules après évaporation de la solution. Une quantité non contrôlable (même petite) des gouttelettes peut être piégée dans la membrane du filtre et par conséquent affecter la mesure.

- la position exacte de la seringue utilisée pour injecter les microsphères dans la section peut varier et par conséquent le site d'injection réel peut être positionné à une profondeur différente dans le test et dans la simulation correspondante. Une différence de cette position, même petite, peut impliquer l'injection des microsphères dans des lignes de fluide différentes qui donc sortent par une branche ou par l'autre, inversant ainsi la distribution des microsphères.

Ces erreurs expérimentales ont évidemment un impact plus important sur l'évaluation de la distribution des microsphères puisque les quantités impliquées sont plus petites.

Pour mieux comprendre l'écart entre les résultats des tests *in vitro* et des simulations pour le cas B45C60R par exemple, on a simulé deux positions différentes d'injection, dans la section. Les deux configurations différentes sont illustrées dans la Figure 4-28: la seringue, en noir, est inclinée de 60° mais à une profondeur le long de l'axe Z moins grande (B45C60R-C, à gauche) et plus grande (B45C60R-L, à droite) par rapport à la configuration de référence B45C60R (au centre).

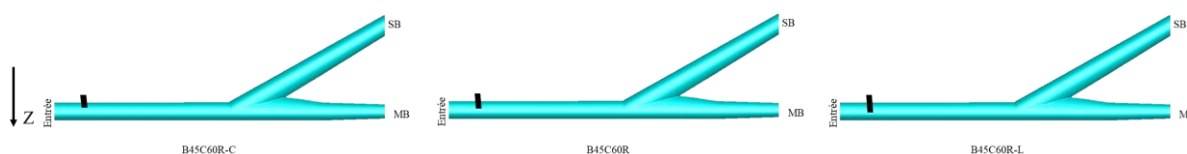


Figure 4-28 : Différentes profondeurs du cathéter le long de l'axe Z pour le cas B4560R. Injection des sphères avec une seringue plus ou moins enfoncée dans le fantôme physique, correspondant à différentes positions du cathéter dans la section du vaisseau, afin de montrer l'influence de cette position sur la répartition des sphères.

La répartition des microsphères pour les deux cas est montrée en Figure 4-29 en comparaison avec le cas de référence. Pour le cas B45C60R-C la plupart des microsphères sortent par la branche secondaire car elles sont injectées sur des lignes de fluide qui vont vers cette branche tandis que dans le cas B45C60R-L on observe le comportement opposé. Pour résumer la différence entre le test *in vitro* et la simulation pour le cas B45C60R peut être due à un positionnement imprécis de la seringue pendant le test.

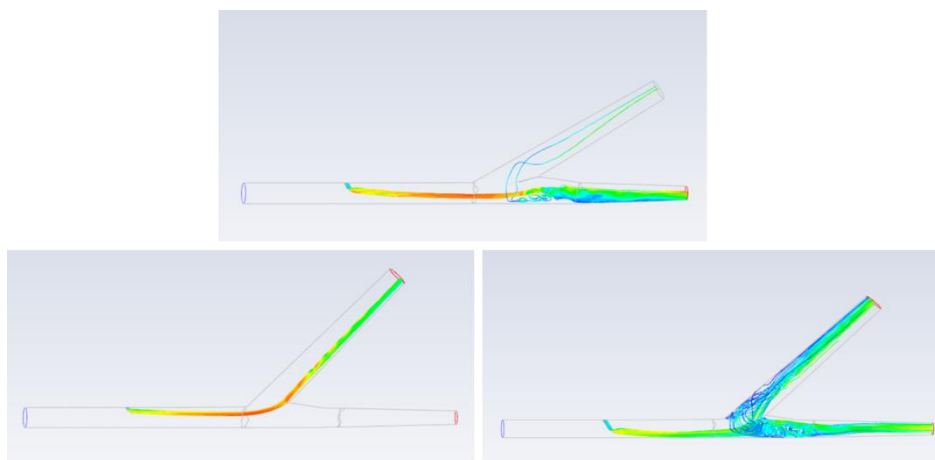


Figure 4-29 : Répartition des microsphères pour le cas B45C60R (cathéter au milieu de la section) en haut, B45C60R-C en bas à gauche et B45C60R-L en bas à droit

4.7. Fantôme physique pour la validation de la segmentation des vaisseaux

L'absence de vérité terrain pose un problème majeur dans la validation de la segmentation. Les vérités terrain des images, sont souvent obtenues par une segmentation manuelle qui en plus d'être une opération fastidieuse reste subjective, car elle dépend de l'opérateur. Seule l'image synthétique générée avec la segmentation correspondante donne une véritable représentation de la vérité terrain. Mais ces images synthétiques ne contiennent pas toutes les contraintes auxquelles une méthode de segmentation fait face, notamment les artefacts liés au système d'imagerie. Dans le but de se rapprocher le plus possible de l'acquisition réelle (avec les principes physiques, et donc les artefacts du système d'imagerie), nous avons fabriqué un fantôme d'arbre vasculaire par impression 3D d'un arbre vasculaire synthétique. Le fantôme a ensuite été imagé par le même appareil de CBCT utilisé pour l'angiographie artérielle des patients. L'arbre synthétique a été généré en utilisant le logiciel VascuSynth.

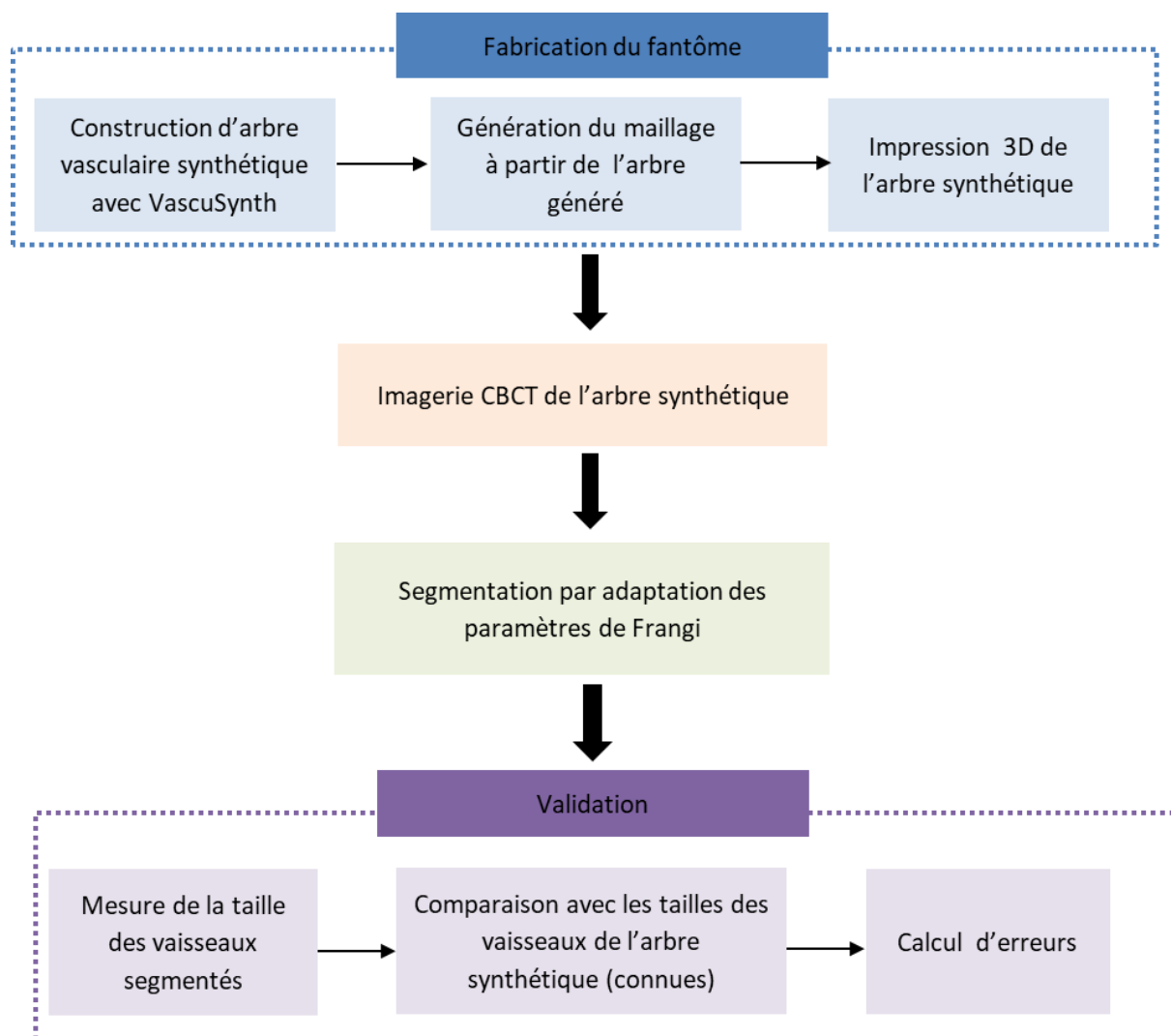


Figure 4-30 : Pipeline de la validation de la segmentation sur modèle vasculaire synthétique imprimé.

4.7.1. Impression 3D de l'arbre vasculaire synthétique

Le volume 3D des vaisseaux est généré avec le logiciel VascuSynth. Il s'agit d'un arbre vasculaire synthétique avec 100 nœuds de bifurcations et des vaisseaux allant de 5,58 - 0,5mm de diamètre. Le volume généré initialement est constitué de 200 coupes avec une résolution isotropique de 0,46 mm (Figure 4-31a).

Le maillage des vaisseaux synthétique est obtenu par un simple export de l'image synthétique générée au format VTK sur ITK-Snap. Ce format VTK est ensuite converti en STL lisible par le logiciel d'impression 3D en utilisant VMTK-Lab. Le volume des vaisseaux généré était plus grand que le volume imprimable par la machine, il a donc fallu réduire le modèle à 70% par rapport à sa taille initiale sur le logiciel

Preform(Figure 4-31b). Des supports ont ensuite été ajoutés au modèle, et le modèle final est obtenu après 9 heures d'impression (Figure 4-31c).

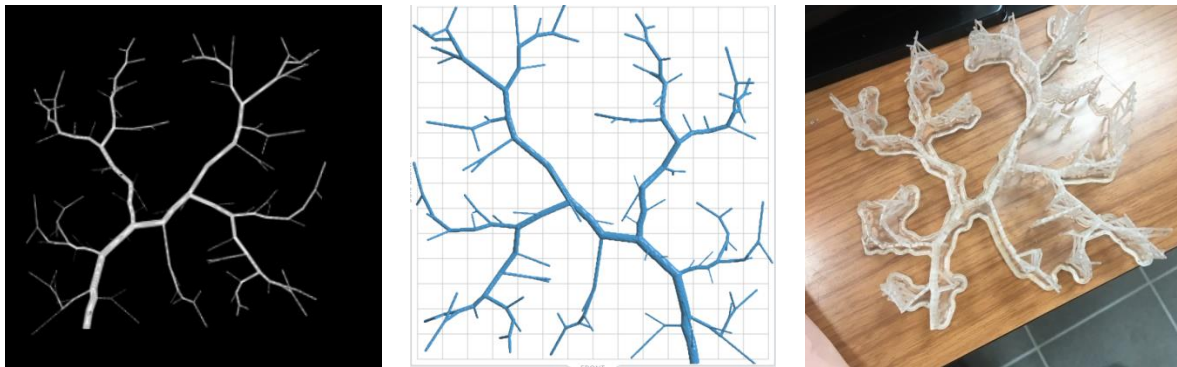


Figure 4-31 : Arbre synthétique généré avec VascuSynth (a), Modèle STL de l'arbre à imprimer (b), impression 3D de l'arbre (c).

4.7.2. Imagerie de l'arbre vasculaire

L'objet imprimé a été imagé avec la machine Artis Zee de Siemens utilisée pour l'acquisition des données d'angiographie CBCT pendant la planification et le traitement de la radioembolisation des tumeurs du foie au Centre Eugène Marquis.

Le modèle est posé sur le lit d'acquisition en face du scanner, les faisceaux sont ensuite réglés de façon à être focalisés dans le centre de l'objet et une acquisition de six secondes est effectuée (Figure 4-32). Les images ont été reconstruites en 374 coupes avec une résolution de $0,46 \times 0,46 \times 0,46 \text{ mm}^3$ (Figure 4-33).



Figure 4-32 : Position de l'objet pendant l'acquisition

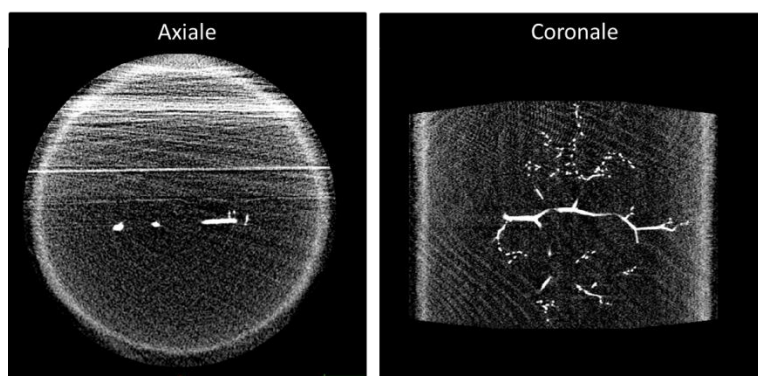


Figure 4-33 : Coupes provenant du volume CBCT de l'arbre vasculaire synthétique en vue axiale et coronale.

4.7.3. Validation de la méthode de segmentation des vaisseaux

Le volume CBCT obtenu après imagerie de l'arbre synthétique a été segmenté avec la méthode décrite au chapitre 3. Le volume a d'abord été subdivisé en 5 sous volumes selon la taille des vaisseaux. Les vaisseaux sont classés en petits, moyens et gros et les paramètres de Frangi adaptés à chaque région vasculaire ont été fixés pour rehausser les vaisseaux. Les images sont ensuite recombinaées et la segmentation est complétée par un seuillage suivi d'une analyse de connexité.

Pour évaluer le résultat de la segmentation, la taille des vaisseaux a été mesurée sur l'image segmentée et comparée avec la taille des vaisseaux sur l'arbre synthétique servant de vérité terrain. La mesure de la taille des vaisseaux sur l'arbre synthétique se fait manuellement sur ITK Snap, grâce à l'outil règle. Chaque branche est analysée sur les trois vues (axiale, coronale et sagittale) afin de mesurer de la façon la plus précise possible le diamètre du vaisseau (Figure 4-34).

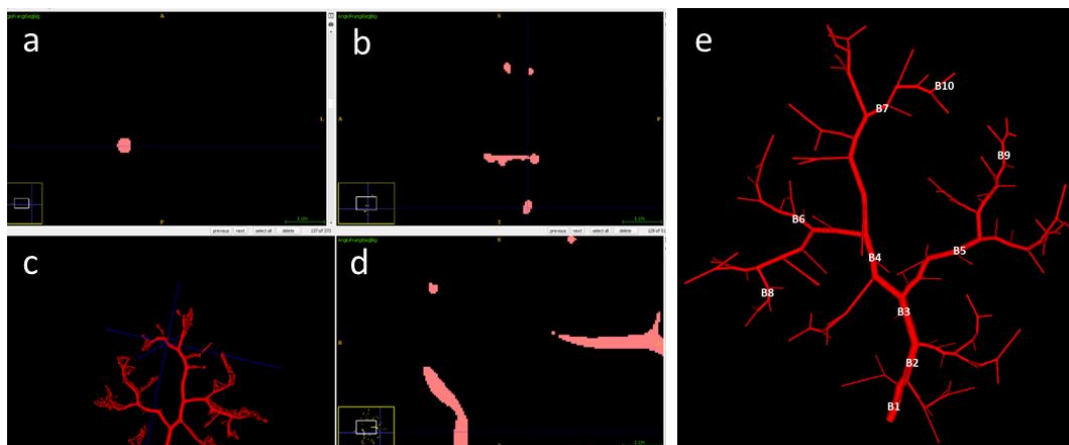


Figure 4-34 : Mesure de la taille des vaisseaux sur ITK-Snap. L'arbre est analysé sur les 3 vues (axiale (a), coronale (b) et sagittale (d) pour identifier la section à mesurer, le rendu 3D permet de situer la branche mesurée (c). Les branches mesurées sont identifiées en (e).

Pour évaluer la segmentation, l'erreur relative (delta 1) et l'erreur absolue (delta 2) ont été calculées.

$$\text{delta1} = \frac{(VT-S)}{100}, \text{delta2} = \left(\frac{VT-S}{100 \times VT}\right) \quad (4.1)$$

Avec VT le diamètre de la branche dans l'arbre généré et S le diamètre de la branche dans la branche segmentée.

La comparaison entre les vaisseaux segmentés et les vaisseaux générés est présentée dans le tableau ci-dessous (cf. Table 4-5). La segmentation par la méthode proposée donne des résultats acceptables l'écart entre la taille des vaisseaux segmentés et la taille réelle des vaisseaux est négligeable (cf. Table 4-5). Cet écart est plus réduit dans les petites branches.

Table 4-5 : Erreurs mesurées sur les branches segmentées

| Branches | Vérité terrain (mm) | Résultat de la Segmentation automatique (mm) | Delta1 | Delta2 |
|------------|---------------------|--|--------|--------|
| B1 | 5,58 | 6,15 | 0,57 | 0,1 |
| B2 | 5,23 | 5,96 | 0,73 | 0,14 |
| B3 | 5,00 | 4,90 | -0,10 | -0,02 |
| B4 | 4,50 | 5,11 | 0,6 | 0,13 |
| B5 | 3,70 | 4,04 | 0,342 | 0,09 |
| B6 | 2,72 | 2,92 | 0,19 | 0,07 |
| B7 | 2,69 | 2,71 | 0,02 | 0,008 |
| B8 | 1,77 | 1,78 | 0,002 | 0,001 |
| B9 | 1,57 | 1,58 | 0,01 | 0,007 |
| B10 | 1,28 | 1,29 | 0,008 | 0,006 |

4.8. Discussion et perspectives

Nous avons utilisé l'impression 3D pour fabriquer des pièces afin de valider la simulation numérique, et également pour construire un fantôme pour la validation de la segmentation. Le procédé de fabrication sur lequel repose l'imprimante qui a permis le prototypage des pièces est la stéréographie. Cette technique permet d'avoir des pièces à haute résolution allant jusqu'à 25 microns. Le diamètre moyen des particules utilisées dans les expérimentations étant de 40 microns, nos modèles ne perturbent pas la trajectoire des particules. De plus la flexibilité de l'imprimante nous permet de construire des objets complexes tels que les vaisseaux du foie. Les premiers résultats sur les modèles à géométrie simple confirment l'intérêt des fantômes physiques pour la validation des simulations de flux et de transport de sphères ainsi que pour la validation de la méthode de segmentation des vaisseaux.

Globalement, les résultats de la simulation numérique sont en accords avec les tests in vitro, mais des écarts importants sont observables dans la répartition des sphères. Ces écarts s'expliquent essentiellement par la difficulté de placer la seringue au même endroit que la simulation, numérique, les méthodes de mesures des sphères en sorties des modèles.

5. Mesures des données physiologiques

Les données physiologiques telles que la pression et la vitesse du sang dans l'artère hépatique sont capitales pour l'initialisation de la simulation numérique dans le cadre de la modélisation de la radioembolisation (RE).

Dans les précédents travaux de l'équipe une séquence d'IRM de contraste de phase a été mise en place pour permettre de mesurer la vitesse du sang dans l'artère hépatique lors de l'examen de diagnostic réalisé en routine clinique [4]. Dans le but de valider les mesures de vitesse par IRM de contraste de phase mises en place dans le protocole de la RE, nous avons entrepris de comparer les résultats des vitesses obtenues par cette méthode avec les mesures de vitesses obtenues par échographie de Doppler.

Par ailleurs, des mesures ont été effectuées sur un fantôme de flux dont on connaît la vitesse et également sur un modèle de vaisseaux de patient imprimé en 3D.

Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre 2, une procédure de mesure de pression a été introduite dans le protocole de la RE au CEM afin de permettre la mesure de pression à différents endroits du foie, mesure également utile à la simulation numérique. Dans ce contexte, des travaux d'expérimentations ont été effectués en vue de valider les mesures de pression réalisées avec le dispositif clinique.

Ce chapitre présente les principes de mesure de vitesse du sang par échographie doppler et par IRM de contraste de phase dans un premier temps, puis une évaluation de la mesure de vitesse par IRM de contraste de phase, et une validation des mesures de pression réalisées lors de l'examen clinique.

5.1. Principe de mesure de vitesse du sang dans les vaisseaux

Plusieurs techniques sont actuellement utilisées pour la mesure du flux sanguin dans les organes, telles que l'échographie Doppler (ultrason), l'Imagerie par Résonance Magnétique par contraste de phase, la Tomographie par Emission de Positons (TEP), et les techniques basées sur l'utilisation de laser [126].

Dans le cadre de l'étude hémodynamique du foie, l'échographie Doppler et l'IRM de contraste de phase sont les techniques les plus couramment utilisées pour la détermination du débit sanguin hépatique [127]. Dans la suite de ce document, des mesures de vitesses effectuées dans des régions vasculaires du foie et aussi sur des fantômes physiques, par IRM de contraste, sont présentées. Ces mesures ont été comparées avec des mesures réalisées par échographie doppler en vue d'évaluer la méthode de mesure par IRM de contraste de phase.

5.1.1. IRM de contraste de phase

La séquence d'IRM de contraste de phase permet de mesurer la vitesse du sang à travers l'étude du déphasage des protons lorsqu'ils sont soumis à des gradients de champ magnétique de type bipolaire (Figure 5-1).

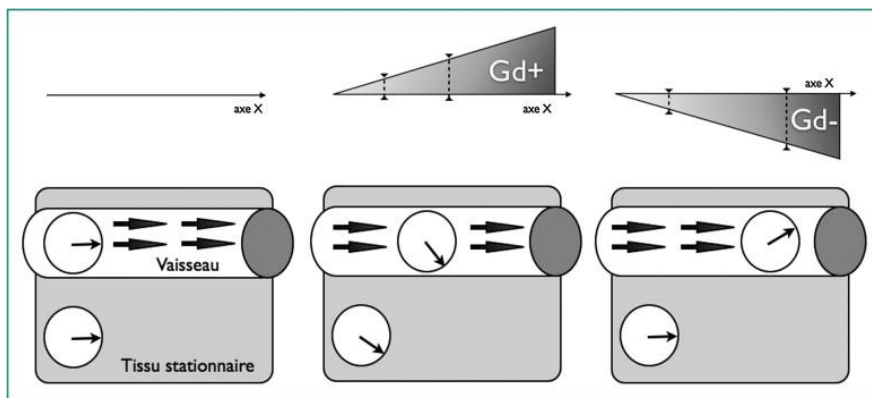


Figure 5-1 : Principe de la mesure de vitesse par contraste de phase en IRM. Lors de l'application du premier lobe du gradient bipolaire ($Gd+$), les spins subissent un déphasage dépendant de leur position sur l'axe X. En appliquant un second gradient ($Gd-$), de même intensité et durée mais de polarité inversée, le déphasage des protons stationnaires est annulé alors que celui des protons mobiles est proportionnel à leur vitesse de déplacement [128].

En pratique, l'IRM de contraste de phase utilise deux acquisitions, l'une avec un premier gradient bipolaire et l'autre avec un gradient bipolaire inversé (Figure 5-2).

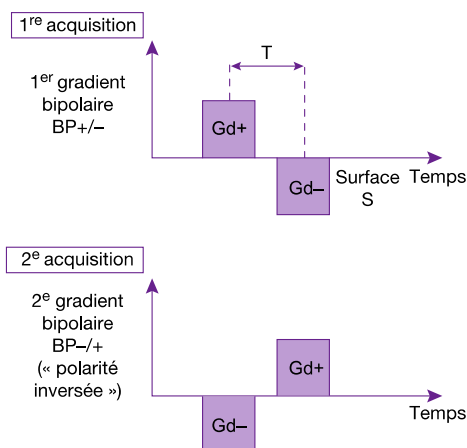


Figure 5-2 : Principe des deux séquences avec les gradients bipolaires inversés[129].

Lors de l'application du premier lobe ($Gd+$) du gradient bipolaire ($BP+/-$) les spins subissent un déphasage dépendant de leur position selon l'axe du gradient. En appliquant le deuxième lobe

du gradient (Gd^-), le déphasage des protons stationnaires est annulé alors que celui des protons mobiles devient proportionnel à leur vitesse de déplacement (Figure 5-3) selon l'équation :

$$\Phi = V\gamma TS \quad (5.1)$$

Avec V (m/s) la vitesse des spins, γ (rad/s·T) le rapport gyromagnétique, T (s) le temps qui sépare le centre des deux lobes du gradient bipolaire et S (T·s/m) l'aire sous chaque lobe.

A l'application du deuxième gradient bipolaire (BP-/+), de même intensité et même durée que le premier (BP+/-) mais de polarité inversée, le deuxième lobe du gradient (Gd^+) annule le déphasage des spins induit par le lobe du gradient bipolaire (Gd^-) sans annuler la phase des spins mobiles qui est proportionnelle à leur vitesse et donnée par :

$$\Phi' = -V\gamma TS = -\Phi \quad (5.2)$$

Ce phénomène est illustré plus en détail sur la Figure 5-3, où les déphasages de spins fixes, et de spins mobiles sont illustrés, étape par étape, pour aboutir à un déphasage nul pour les spins fixes (tissus stationnaires), et à un déphasage non nul et dépendant de la vitesse de déplacement pour les spins mobiles (ceux du sang dont on veut mesurer la vitesse, par exemple).

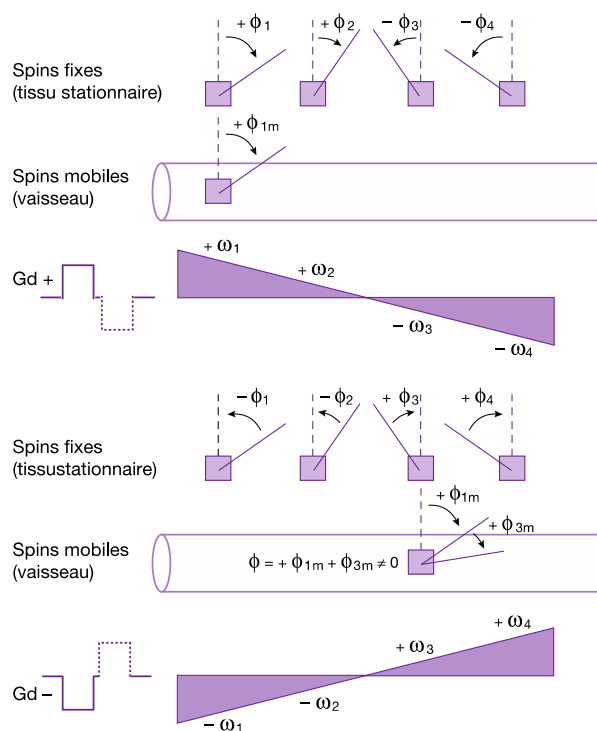


Figure 5-3 : Principe de l'IRM par contraste de phase : lors de l'application du premier lobe du gradient bipolaire (Gd^+), les spins immobiles subissent (en fonction de leur position le long du

gradient) une variation de phase respective de $+\Phi_1, \Phi_2, -\Phi_3, -\Phi_4$. Le spin mobile subit une variation de phase de Φ_{1m} . Lors de l'application du deuxième lobe du gradient bipolaire (Gd-), la phase des spins stationnaires subit cette fois-ci (de nouveau en fonction de leur localisation le long du gradient) une variation respectivement de $-\Phi_1, -\Phi_2, +\Phi_3, +\Phi_4$ au total $\Phi = 0$; le spin mobile (qui entre temps s'est déplacé le long du gradient) subit une variation de phase de Φ_{3m} : d'où $\Phi = +\Phi_{1m} + \Phi_{3m} \neq 0$. [129].

Une fois que l'on a réalisé les deux acquisitions sur le principe de la (Figure 5-3), on peut en faire une différence vectorielle (une soustraction des signaux pixel par pixel). Cette soustraction permet d'éliminer le fond de l'image qui est constitué majoritairement de tissus stationnaires et de renforcer le signal des structures vasculaires en mouvement. Du point de vue physique, le moment magnétique résultant est nul pour les spins fixes, et égale à $2M \sin \Phi$ pour les spins mobiles (Figure 5-4).

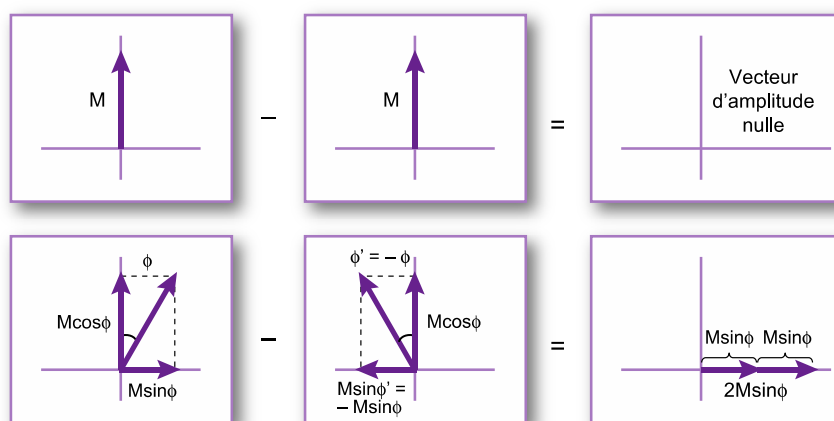


Figure 5-4 : Principe de la soustraction des images en IRM de contraste de phase [129].

En pratique, les constructeurs fournissent soit directement des cartographies de vitesses soit les images qui codent les informations de phase et d'amplitude.

L'acquisition d'IRM de contraste de phase peut se faire dans le plan du flux ou dans le plan perpendiculaire. Comme paramètre de la séquence, un gradient d'encodage (V_{enc}) doit être fixé afin d'encoder (mesurer) les vitesses dans une gamme de vitesses comprises entre $-V_{enc}$ et $+V_{enc}$. Le gradient d'encodage est choisi de sorte que les vitesses maximales entraînent un déphasage proche de $\pm 180^\circ$. Si le déphasage excède 180° (ou -180°) les vitesses calculées seront sous-estimées et le flux semblera localement inversé. Ce phénomène appelé aliasing (repliement de vitesse) s'exprime par la coexistence de pixels intravasculaires noirs et blancs, conduisant ainsi à un signal erroné au centre du vaisseau. À l'opposé, des vitesses d'encodage trop élevées diminueront le rapport signal sur bruit avec un retentissement sur la précision des mesures.

5.1.2. Mesure de vitesse par Doppler

Lorsque le faisceau d'ultrasons qui pénètre dans le patient rencontre une cible fixe, la fréquence du signal réfléchi par cette cible est identique à la fréquence d'émission du faisceau. Mais si la cible est en mouvement, il y a une différence entre la fréquence d'émission (F_e) et la fréquence de l'onde reçue (F_r) (Figure 5-5). On appelle effet Doppler la variation ΔF de la fréquence de l'onde détectée (F_r) liée à la vitesse de déplacement du milieu qui réfléchit les ondes. Il est utilisé en échographie Doppler et permet de déceler le mouvement des hématies dans un vaisseau et donc de mesurer la vitesse du sang [130]. La fréquence doppler est donnée par :

$$\Delta F = F_r - F_e = \frac{2F_e V \cos \theta}{C} \quad (5.3)$$

D'où

$$V = \frac{\Delta F \times C}{2F_e \cos \theta}$$

Avec F_e la fréquence d'émission des US par la sonde en Hertz, F_r la fréquence de réception de la sonde en Hertz, V la vitesse des éléments présents dans le vaisseau en m/s, θ l'angle entre l'axe du vaisseau et l'axe du faisceau ultrasonore, C la vitesse moyenne des ultrasons dans le corps humain (1 540 m/s).

Le choix de l'angle θ est un paramètre important, en effet comme on peut le voir dans l'équation 5.3, la fréquence Doppler est nulle lorsque $\cos \theta = 0$. Ainsi pour un angle de 90° entre le vaisseau et le faisceau ultrasonore, on n'obtient aucun signal doppler et pour un angle de 0° , le faisceau ultrasonore est parfaitement dans l'axe du vaisseau, et l'effet doppler est maximal. Ainsi la mesure de vitesse n'est acceptable que lorsque l'angle entre l'axe du vaisseau et l'axe du faisceau ultrasonore est inférieur à 60° [130], [131].

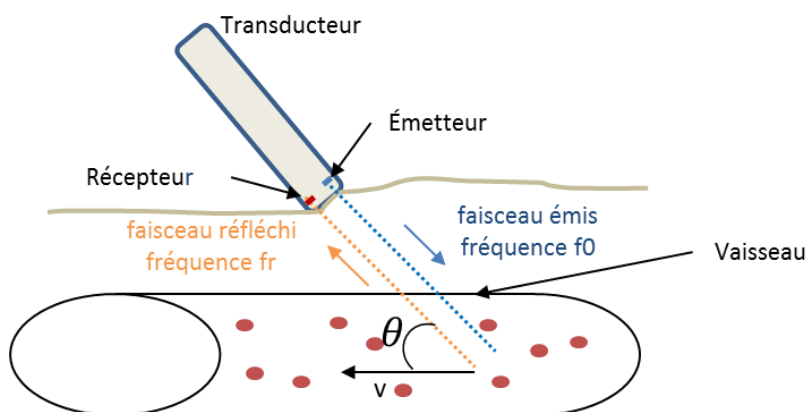


Figure 5-5 : Principe de la mesure d'une vitesse d'écoulement sanguin par effet Doppler.

Deux techniques de Doppler sont utilisées aujourd'hui pour la quantification du flux sanguin : le doppler à onde continue et le doppler pulsé.

5.1.2.1. Doppler à onde continue

Les systèmes d'échographie Doppler à onde continue utilisent l'émission et la réception continues d'ondes ultrasonores. Les signaux Doppler sont obtenus à partir de tous les vaisseaux se trouvant sur le trajet du faisceau ultrasonore jusqu'à ce que celui-ci soit suffisamment atténué lors de sa propagation le long des tissus. Une fois le signal doppler obtenu, la vitesse est calculée à l'aide de l'équation 5.3.

Les inconvénients du Doppler continu sont l'absence de localisation spatiale du signal et la possibilité d'enregistrer les signaux provenant de plusieurs vaisseaux situés sur le même axe. En effet la variation de fréquence du faisceau incident résulte de la sommation de tous les flux rencontrés, ce qui fait que deux structures voisines peuvent être mesurées ensemble et ne peuvent donc pas être distinguées. En revanche il présente l'avantage d'être simple à utiliser et ne limite pas la vitesse mesurable. De plus, le doppler continu est très sensible pour détecter les flux lents.

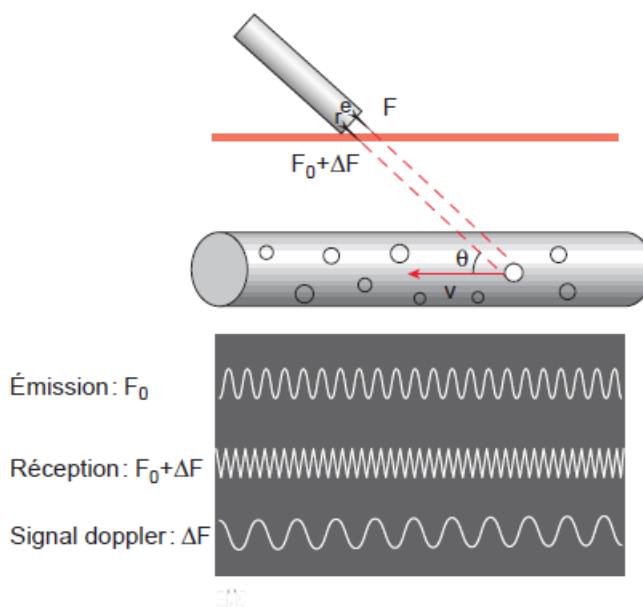


Figure 5-6 : Schéma d'un doppler continu [132].

5.1.2.2. Doppler pulsé

Les systèmes Doppler à ondes pulsées utilisent un transducteur qui alterne l'émission d'ondes ultrasonores vers le vaisseau et la réception d'ondes ultrasonores provenant du vaisseau. Une impulsion ultrasonore transmise dans le tissu se déplace pendant un temps donné jusqu'à ce

qu'elle soit réfléchiée par un globule rouge en mouvement. Elle retourne ensuite au transducteur pendant le même intervalle de temps, mais à une fréquence décalée.

Le temps qui s'écoule entre deux impulsions détermine la fréquence de répétition appelée PRF (Pulse Repetition Frequency) :

$$PRF = \frac{C}{2d} \quad (5.4)$$

Avec C, la vitesse moyenne des ultrasons dans le corps humain (1540 m/s) et d, la profondeur du vaisseau (distance entre la sonde et le vaisseau) en (m). L'onde réfléchiée est analysée entre deux impulsions, pendant une durée très courte appelée « fenêtre d'écoute ». La PRF détermine la profondeur du champ exploré, étant donné qu'il est nécessaire d'attendre le retour de tous les échos avant l'émission d'une nouvelle impulsion. Elle détermine également la sensibilité au flux : il faut une PRF élevée pour une meilleure mesure des flux rapides et une PRF basse pour explorer en profondeur et détecter des flux lents. Le décalage de fréquence Doppler est mesuré et l'équation 5.3 permet de calculer la vitesse du flux sanguin. Entre deux impulsions, le signal réfléchi est analysé pendant une durée très courte appelée « fenêtre d'écoute ». Le délai entre la fin de l'impulsion et le début de la fenêtre d'écoute permet de déterminer la profondeur du volume d'échantillonnage.

L'avantage du Doppler pulsé est qu'il offre une meilleure résolution spatiale et permet de localiser la zone de mesure de vitesses à une profondeur et dans un vaisseau donné. Par contre la vitesse maximale mesurable est d'autant plus basse que la profondeur d'exploration est grande. Si l'on dépasse cette limite, cela induit une ambiguïté spatiale, c'est-à-dire l'incapacité de déterminer avec certitude la provenance du signal, et donc la perte de l'avantage du mode Doppler pulsé.

Le doppler pulsé est utilisé dans nos expérimentations pour valider la mesure de vitesse par IRM de contraste de phase. Comme dans le cas du Doppler continu, la vitesse est donnée par l'équation 5.3.

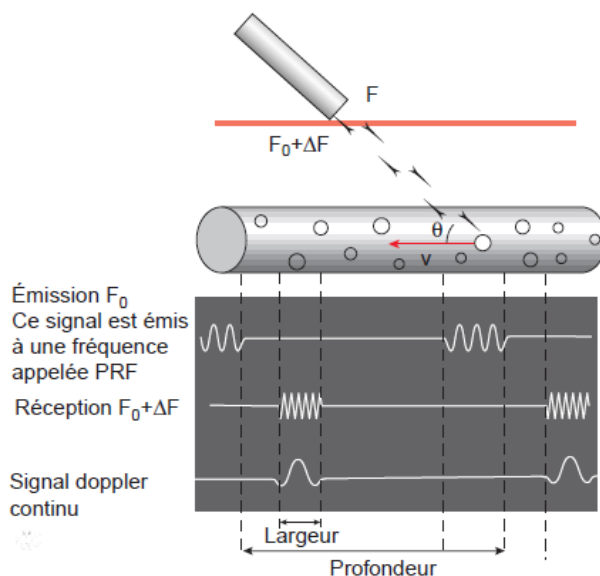


Figure 5-7 : Schéma d'un doppler pulsé. L'émission spectrale du signal F_0 est discontinue et inversement proportionnelle à la profondeur. Le nombre de signaux émis par seconde est la PRF [132].

5.2. Matériel et méthodes

5.2.1. Fantômes physiques

Afin de valider les mesures faites en IRM, nous avons mis au point deux dispositifs expérimentaux permettant de réaliser des mesures aussi bien hors de l'IRM que dans l'IRM et également par échographie Doppler.

Fantôme de flux pour validation de mesure de vitesse :

Le fantôme utilisé est constitué d'un tuyau en plastique de 4 mm de diamètre interne maintenu fixe sur un support en mousse. Il est alimenté par un réservoir d'eau qui, pour créer du flux est placé à une hauteur de 90 cm du support contenant le tuyau. Une pince placée au milieu du tuyau permet de réduire le débit d'eau. Un tube témoin fixe, contenant de l'eau est placé sur le support afin de servir de référence (vitesse nulle) lors des mesures. Le support est ensuite posé sur l'abdomen d'un volontaire pour les acquisitions (Figure 5-8).

Les paramètres du flux créé sont mesurés dans un premier temps afin de calculer la vitesse de référence à mesurer. Pour ce faire, la quantité d'eau en sortie du tuyau est estimée sur une unité de temps pour obtenir le débit. Connaissant le diamètre du tuyau, la vitesse est calculée grâce à l'équation (5.5).

$$v = \frac{D}{S} \quad (5.5)$$

Avec v la vitesse du fluide en [m/s], D le débit volumique en [m³/s], et S la section de passage en [m²].



Figure 5-8 : Fantôme de flux utilisé pour la validation de la mesure de vitesse. On distingue le modèle physique à une bifurcation connecté à des tuyaux souples, ainsi que le tube référence (avec bouchon rouge) dans lequel la vitesse est nulle.

Le fantôme de flux a également été utilisé pour effectuer des mesures de vitesses par échographie doppler. Dans cette expérimentation, le réservoir est placé en hauteur (60 cm environ) et la sortie du tuyau est immergée dans un bocal contenant de l'eau. La sonde de l'échographe est placée au contact du tuyau se trouvant lui-même dans l'eau. Une soufflette placée directement dans le réservoir d'eau, permet de créer des bulles d'air dans le tuyau, nécessaires pour améliorer le signal recueilli. Dans les conditions de l'expérimentation la vitesse d'eau mesurée est de 47 cm/s. La sonde placée au contact du tuyau permet de faire l'acquisition. Pour améliorer le contraste de l'image, un tissu a été placé en dessous du tuyau dans le bac (Figure 5-9).



Figure 5-9 : Dispositif utilisé pour la mesure de vitesse par échographie doppler. On distingue le tuyau alimenté par un réservoir contenant de l'eau dans laquelle des bulles d'air ont été intégrées, la sonde de l'échographe est placée au contact du tuyau.

5.2.1.1. Modèle 3D de vaisseaux de patient

Le fantôme de vaisseaux de patient est obtenu par impression 3D d'une géométrie de vaisseaux du patient en utilisant la technologie de stéréolithographie décrite dans le chapitre 4. La géométrie est celle qui a été obtenue à partir de la segmentation du volume d'angiographie CBCT artérielle d'un patient, présentée au chapitre 3. Pour des raisons de simplification, seules les plus grandes branches ont été conservées. Avant impression, des embouts d'adaptation ont été ajoutés à chaque branche pour faciliter la collecte de l'eau et la connexion au tuyau d'alimentation (Figure 5-10).

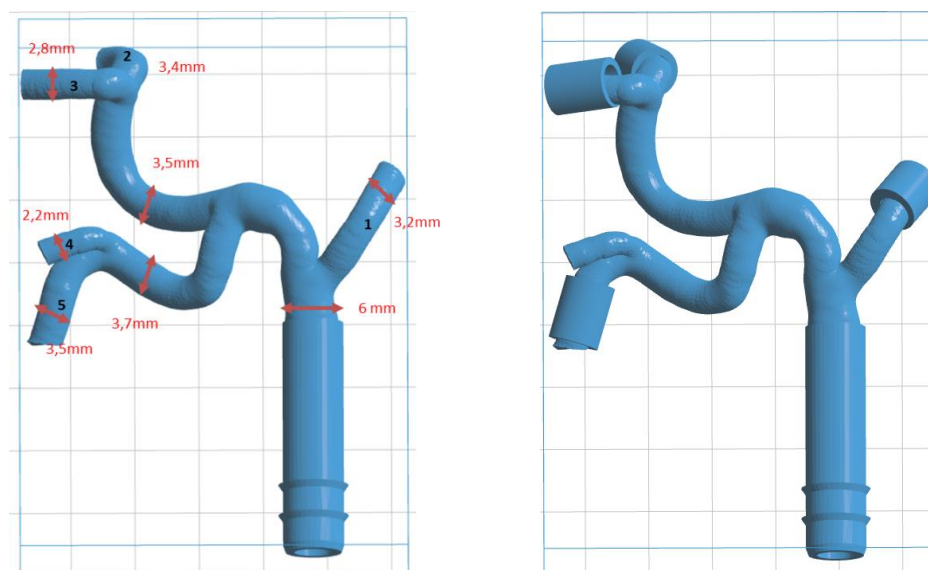


Figure 5-10 : Volume 3D de la géométrie patient connectée à un tube. A gauche : les diamètres moyens des branches sont indiqués. A droite : les tubes placés à la sortie de chaque branche permettent de connecter individuellement chaque sortie à un tuyau.

Le dispositif complet est présenté dans la Figure 5-11. Le tuyau d'alimentation (T1) est immergé dans un réservoir d'eau. Le réservoir est placé à une hauteur de 90cm pour créer de la vitesse. L'ensemble (modèle connecté au tuyau) est ensuite fixé sur un support grâce à des liens de fixation, et l'orientation du modèle est repérée par une graduation (Figure 5-12). Comme dans le premier cas, un tube de référence contenant un fluide immobile est également fixé sur le support.

Une phase de préparation a consisté à faire passer l'eau dans le modèle et à mesurer le débit dans chaque branche en fonction de l'orientation du modèle.

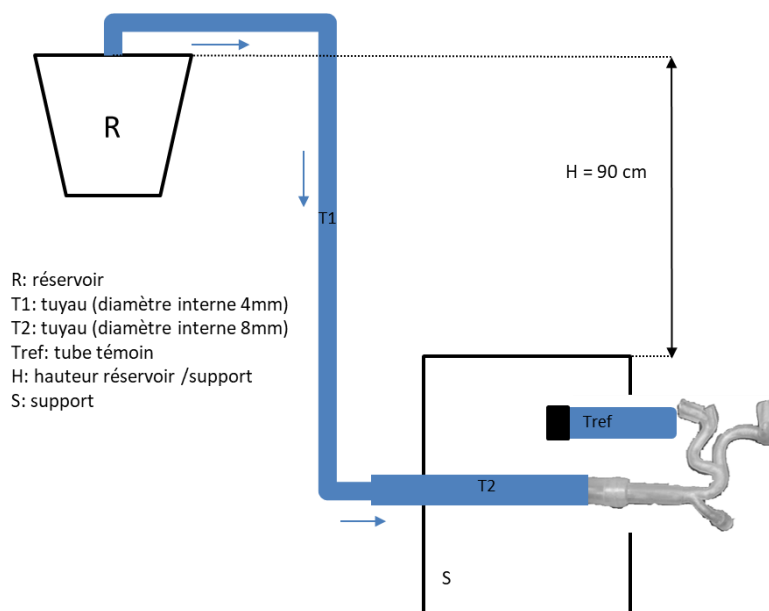


Figure 5-11 : Schéma du dispositif expérimental de mesure de flux dans un vaisseau imprimé du patient.

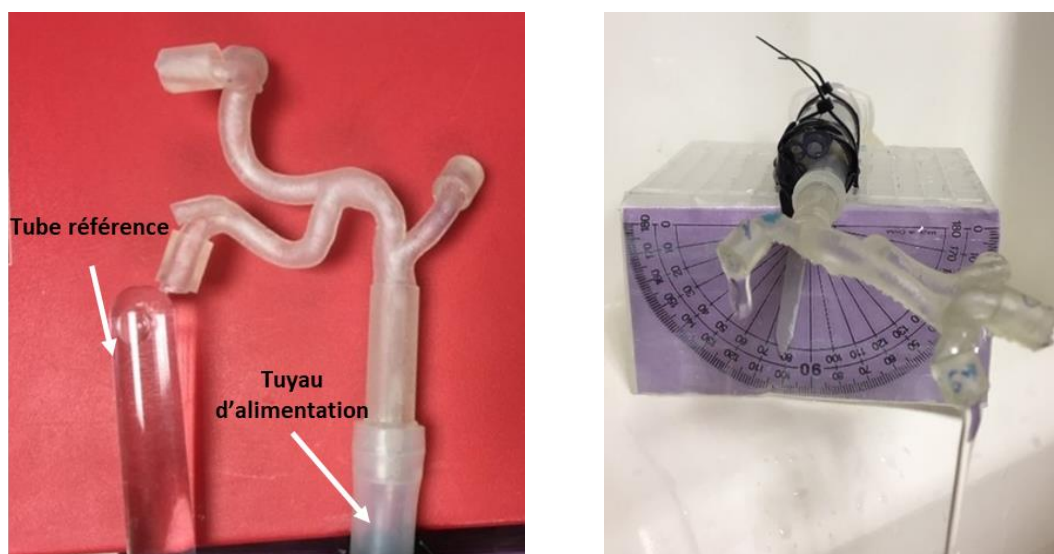


Figure 5-12 : Fantôme de vaisseau patient connecté à un tuyau. A gauche le modèle imprimé relié à un tube de 8 mm de diamètre interne placé à côté du tube témoin (tube de référence). A droite le modèle est placé sur le support et la graduation du rapporteur permet de définir l'orientation du modèle.

5.2.2. IRM de contraste de phase dans le protocole de la radioembolisation au CEM

L'IRM de contraste de phase permet une acquisition en 2D ou en 3D. Deux séquences d'IRM de contraste de phase ont été intégrées dans le protocole clinique de la radioembolisation au Centre Eugène Marquis dans les précédents travaux de l'équipe : la séquence 2D et la séquence 3D. Ces séquences sont acquises sur la machine 1,5T Optima MR450w de GE.

Ces deux séquences ont été appliquées dans ce travail de thèse, afin d'en évaluer la précision pour la mesure de la vitesse du sang dans l'artère hépatique, sur modèles physiques, et sur sujets sains, pour ensuite être utilisées chez des patients.

5.2.2.1. Les séquences

La séquence de contraste de phase 2D permet de mesurer la vitesse sur une seule coupe. La durée de la séquence est courte (environ 18 secondes) et permet une acquisition en apnée. Le plan de coupe est choisi de façon à ce qu'il soit perpendiculaire au vaisseau dans lequel on souhaite mesurer la vitesse. De ce fait le plan sagittal est choisi car c'est celui qui permet d'inclure facilement l'artère hépatique dans le plan de coupe et d'obtenir un meilleur rapport signal sur bruit [72]. Cette séquence permet d'obtenir les vitesses dans 3 directions, la vitesse dite totale étant le module de ces trois vitesses. Ainsi à la fin de l'acquisition, on récupère 5 images correspondant à l'image de phase dans chacune des trois directions, l'image de phase totale, et l'image d'amplitude (Figure 5-13). Les cartographies de vitesses peuvent alors être calculées (équation 5.2). Les paramètres d'acquisition d'IRM de phase 2D sont présentés dans le tableau (Table 5-1).

Table 5-1 : Paramètres d'acquisition de l'IRM de contraste de phase 2D et 3D mise en place au CEM pour la détermination de la vitesse.

| Type d'acquisition | 2D | 3D |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Vitesse d'encodage | 50 cm/s | 50 cm/s |
| Epaisseur de coupe | 8 mm | 2,4 mm |
| Nombre de coupes | 1 | 60 |
| Taille de pixel | 0,94 mm × 0,94 mm | 0,90mm × 0,90 mm |
| Champ de vue (FOV) | 240 mm × 240 mm | 460 mm × 460 mm × 72 mm |
| TR | 17ms | 10,6ms |
| TE | 6,7ms | 4,5ms |
| Angle de bascule | 70° | 10° |
| Plan d'acquisition | Sagittal | Coronal |
| Direction d'encodage de phase | Tête vers pieds | Droite vers gauche |
| Temps d'acquisition | 18 s | 1,23 min |

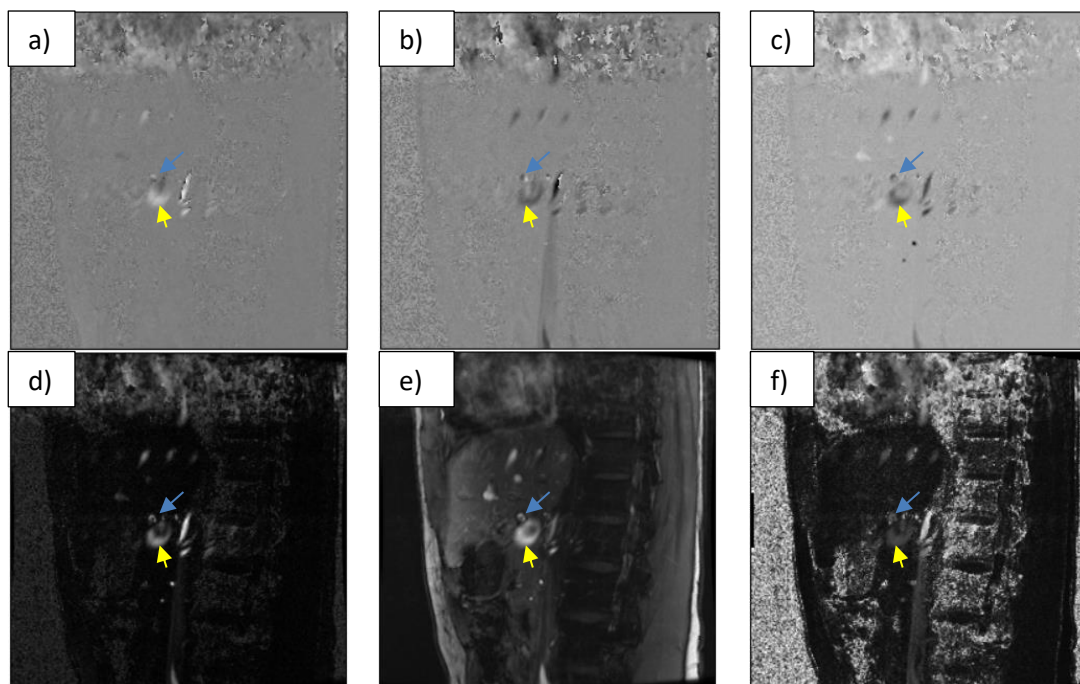


Figure 5-13 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D sur un patient au Centre Eugène Marquis. Les images des amplitudes dans les trois directions (a, b et c). En d) l'image de phase, e) l'image d'amplitude et f) l'image de la carte de vitesse (obtenue à partir des images de phase et d'amplitude fournies). Sur cette figure apparaissent l'artère hépatique indiquée par la flèche bleue et la veine porte (flèche jaune).

La séquence de contraste de phase 3D est acquise dans un plan coronal. Elle permet de mesurer la vitesse à plusieurs endroits des vaisseaux hépatiques sur la même image. Cependant, l'acquisition volumétrique dure plus longtemps et ne permet donc pas d'acquérir les images en apnée. Il en résulte des images plus affectées par les mouvements du patient que dans le cas de l'acquisition 2D. Chaque acquisition fournit un volume d'image d'amplitude et un volume d'image de phase de 60 coupes chacune (Figure 5-14). Les paramètres d'acquisition d'IRM de phase 3D sont présentés dans le tableau (Table 5-1).

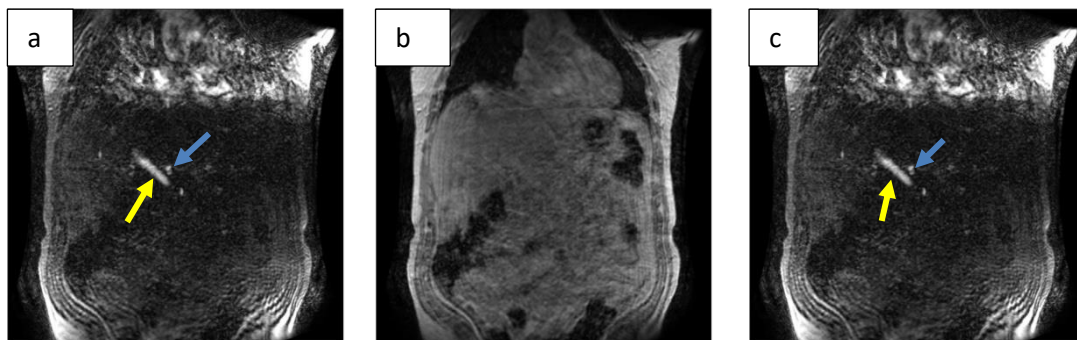


Figure 5-14 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 3D sur un patient au Centre Eugène Marquis. En a) l'image de phase, b) l'image d'amplitude et c) l'image correspondant à la carte de vitesse obtenue à partir des images de phase et d'amplitude. Sur cette coupe on voit apparaître l'artère hépatique (flèche bleue) et la veine porte (flèche jaune).

5.2.2.2. Calcul des vitesses

La méthode de calcul de vitesses à partir des images de phase fournies par le constructeur GE suit une démarche bien définie et dépend du fait que l'image a été ou non pondérée en fonction de son amplitude. Le calcul de la vitesse du sang à partir des niveaux de gris des pixels d'une région définie est alors différent :

- Pour les images non pondérées, la valeur du pixel dans l'image de phase correspond à la vitesse en mm/s.
- Pour les images pondérées en amplitude, la vitesse en (mm/s) se calcule à l'aide de l'équation 5.6 :

$$V = \frac{\text{Valeur Pixel d'image de phase/Valeur Pixel d'image d'amplitude}}{V_{scale}} \quad (5.6)$$

avec

$$V_{Scale} = \pi \frac{V_{enc_scale}}{V_{enc}},$$

V_{enc_scale} est l'échelle de codage de la vitesse, V_{enc} est la vitesse d'encodage. La valeur du pixel dans l'image correspond à la moyenne de l'intensité des pixels dans le vaisseau considéré (ROI). Les informations nécessaires au calcul de la vitesse se trouvent dans l'entête DICOM de l'image considérée (Table 5-2)

Table 5-2 : Capture d'écran des valeurs des tags de l'échelle de codage de la vitesse d'encodage dans l'entête DICOM des images de flux acquises avec la machine d'IRM 1,5 T Optima MR450w GE du CEM en 3D.

| (Group,Element) | TAG Description | Value |
|-----------------|--------------------|----------|
| (0019,10E2) | Unknown Tag & Data | 2.864789 |
| (0019,10CC) | Unknown Tag & Data | 500 |
| (0043,1032) | Unknown Tag & Data | 26 |

Le tag DICOM VasFlags (0043,1032) permet de savoir si l'image est pondérée ou non en amplitude. Si le bit 2 de VasFlags est activé, il indique la pondération en amplitude des images de phase. Dans l'en-tête DICOM, les valeurs sont indiquées en base dix et VasFlag se voit affecter la valeur 26 qui en binaire s'écrit 11010. Dans cette écriture le bit 2, est égale à 1 ce qui correspond bien à un bit activé. Venc_scale est donnée par le tag (0019,10e2) dans l'en-tête de l'image Dicom. Quant à Venc, elle est donnée par le tag (0019,10cc) dans l'en-tête de l'image Dicom.

5.2.3. Délimitation des régions d'intérêts (ROI)

Pour les acquisitions sur les volontaires, les vitesses ont été mesurées dans l'artère hépatique, et dans la veine porte. La détermination de ces ROIs est effectuée avec l'aide du médecin radiologue. Une fois chaque structure anatomique identifiée, une ROI est dessinée avec le logiciel ImageJ [133] autour de cette structure grâce à l'outil de sélection manuelle (Figure 5-15).

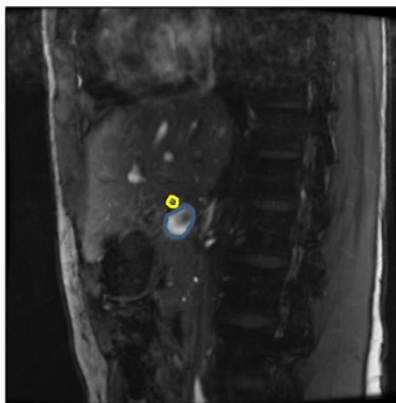


Figure 5-15 : Délimitation de la ROI de l'artère hépatique en jaune et de la veine porte en bleue sur une image d'amplitude de contraste de phase 2D.

Sur le fantôme de flux, les ROIs correspondant au tuyau de 4 mm de diamètre interne sont délimitées. Comme le tuyau est replié, ceci donne lieu à une ROI pour chaque apparition isolée du tuyau (Figure 5-16). Les vitesses sont ensuite calculées sur les ROIs correspondant au tuyau sur l'image. Dans le cas de la séquence de phase 2D, le plan de coupe est tel qu'il est perpendiculaire à l'artère hépatique.

Les vitesses ont été calculées dans les ROIs délimitées à partir des images 2D et 3D à l'aide de l'équation 5.6. L'erreur absolue sur la mesure est obtenue à partir de la formule suivante (équation 5.7) :

$$\text{Erreur} = \frac{\text{Vitesse mesurée} - \text{Vitesse réelle}}{100 \times \text{Vitesse réelle}} \quad (5.7)$$

La vitesse réelle est la vitesse mesurée expérimentalement.

Trois séries d'acquisitions 2D ont été réalisées consécutivement dans le but d'étudier la reproductibilité des mesures.

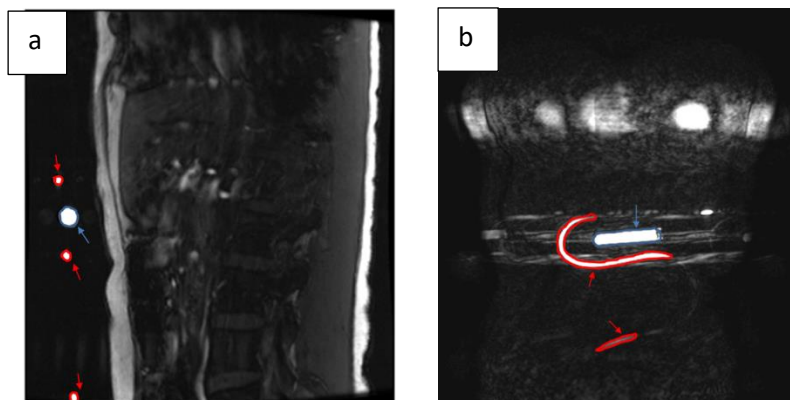


Figure 5-16 : Délimitation des ROIs sur le fantôme de flux sur l'image d'amplitude 2D (a) et sur une coupe d'image d'amplitude 3D (b). La flèche bleue indique la délimitation de la ROI du tube de référence et les flèches rouges indiquent les ROIs correspondant à chaque apparition du tuyau de 4 mm de diamètre interne.

Dans le cas du modèle 3D de vaisseaux de patient, les ROIs sont obtenues grâce à une segmentation manuelle de l'image de phase (Figure 5-17). Les vitesses sont moyennées sur toutes les coupes contenant la structure d'intérêt.

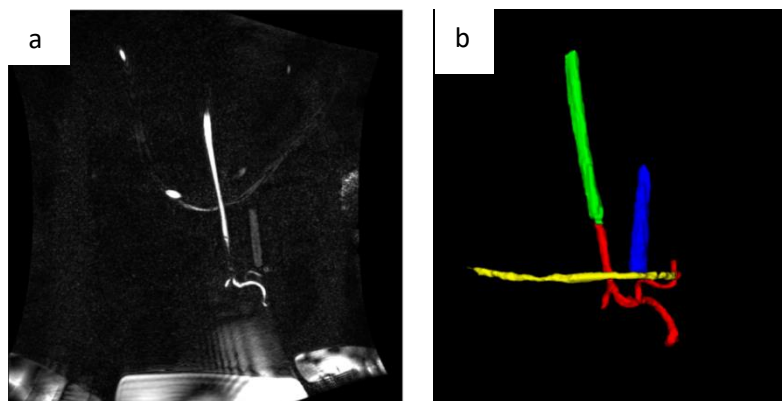


Figure 5-17 : Coupe de l'image d'amplitude du vaisseau imprimé (a), avec les ROIs des éléments imagés obtenus par segmentation (b) : le vaisseau imprimé en rouge, en bleu le tube de référence, en vert le tuyau de raccord de 8 mm de diamètre interne et en jaune le tuyau de 4mm de diamètre interne replié sur le vaisseau imprimé.

5.2.4. Résultat des mesures de vitesses

5.2.4.1. Résultats des mesures sur le fantôme de flux de validation

Des acquisitions d'IRM de contraste de phase 2D et 3D (Figure 5-18) ont été effectuées sur le fantôme de flux décrit au paragraphe précédent. Dans les conditions de l'expérience le débit mesuré de l'eau était à 2,3 ml/s. Le diamètre interne du tube étant de 4mm (soit 12 mm² de section), la vitesse de l'eau est donc de 18,9 cm/s.

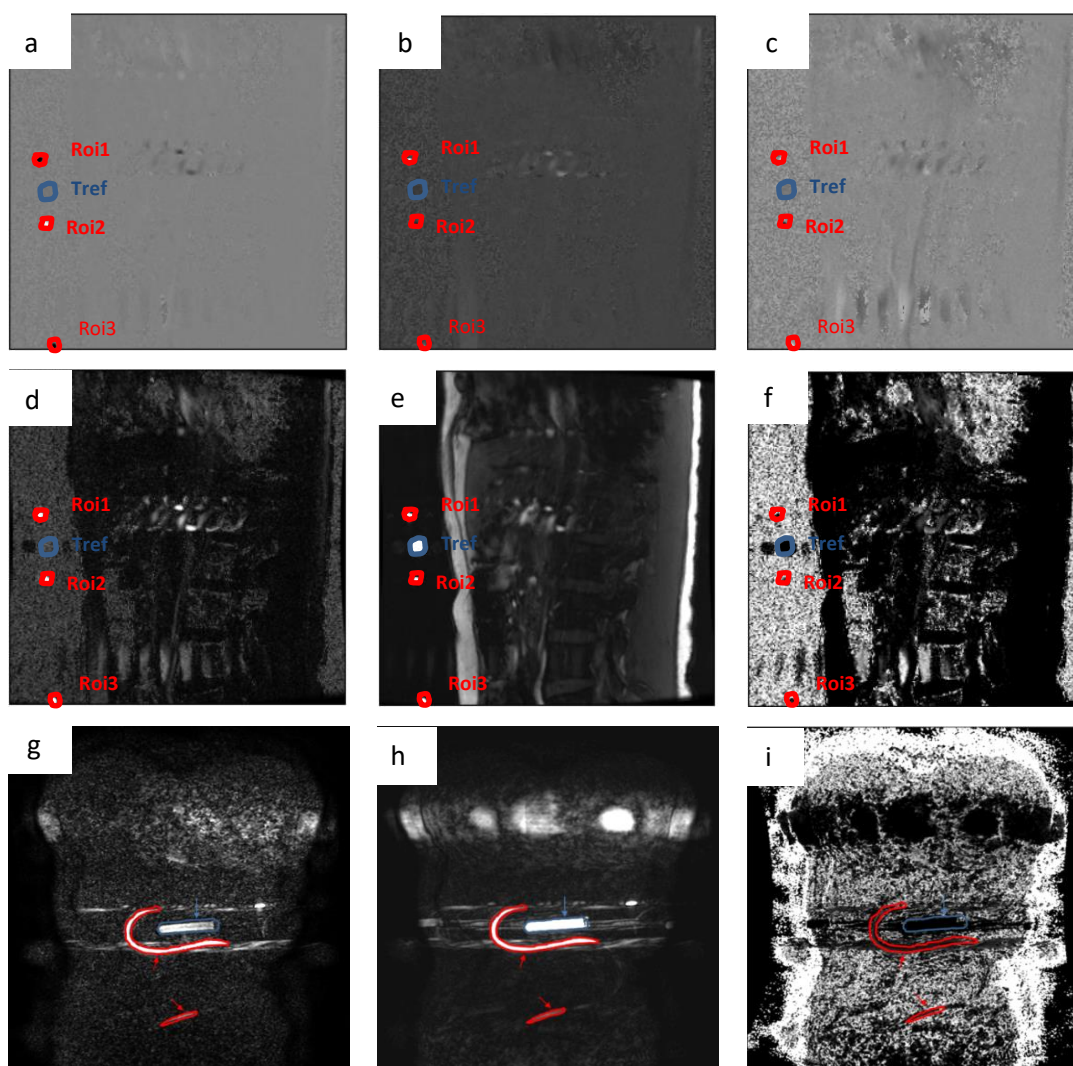


Figure 5-18 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D (a, b, c, d, e et f) et 3D (g, h et i) du fantôme de flux posé sur un volontaire. Les images des amplitudes dans les trois directions (a, b et c). En d) l'image de phase, e) l'image d'amplitude totale et f) l'image contenant la carte de vitesse. Le tuyau a été délimité en 3 ROIs (Roi1, Roi2, Roi3) selon la partie atteinte par le plan de coupe. La ROI du tube de référence est marquée en bleu (Tref). g) Une coupe d'image d'amplitude 3D, h) coupe de l'image de phase 3D et i) la coupe de l'image contenant la carte de vitesse.

Les vitesses mesurées dans les ROIs correspondant au tuyau avec la séquence 2D sont présentées dans le tableau (Table 5-3) et celles pour la séquence 3D dans le tableau (Table 5-4).

Table 5-3 : Mesures de vitesses (cm/s) dans le fantôme de flux en IRM de contraste de phase 2D.

| | Surface (mm ²) | Série 1 | Série 2 | Série 3 | Moyenne | Erreur |
|-----------------------|----------------------------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Roi1 | 16 | 16,8 | 12,6 | 14,3 | 14,6 | 22,7% |
| Roi2 | 10 | 18,2 | 17,2 | 18,7 | 18,0 | 4,7% |
| Roi3 | 14 | | 14,7 | 18,4 | 16,6 | 12,2% |
| Moyenne | 13,3 | 17,5 | 14,8 | 17,1 | 16,4 | 13,2% |
| Erreur moyenne | 6% | 7,4% | 21,5% | 9,3% | 13,2% | 13,2 |

Table 5-4 : Mesures de vitesses (cm/s) dans le fantôme de flux en IRM de contraste de phase 3D

| Roi | Surface (mm ²) | Vitesse (cm/s) | Erreur (%) | Ecart-type |
|----------------|----------------------------|----------------|------------|------------|
| 1 | 104 | 20,5 | 8,4 | 2,75 |
| 2 | 352 | 18,8 | 0,3 | |
| 3 | 147 | 17,05 | 9,8 | |
| Moyenne | 201 | 18,8 | 0,5 | |

De façon générale les vitesses mesurées sont proches de la vitesse de l'eau dans les tuyaux, avec une sous-estimation systématique en 2D de 13% en moyenne. Cet écart entre la valeur calculée et la valeur réelle peut s'avérer plus importante pour certaines séries et/ou ROIs. Les 3 acquisitions (séries) successives effectuées en contraste de phase 2D montrent des variations de vitesses mesurées pour une même ROI, plus particulièrement dans la ROI1. Dans la série 1, le plan de coupe ne traverse pas le bas du tuyau, ce qui fait que la ROI 3 est inexistante sur cette série.

En 3D, les mesures faites sont plus proches de la valeur de référence, avec une vitesse moyenne sur les 3 ROIs de 18,8 cm/s contre 18,9cm/s pour la vitesse réelle ce qui correspond à une erreur moyenne de 0,5%.

La vitesse mesurée dans le tube de référence dans lequel le liquide est immobile est en moyenne de 1,8 cm/s en 2D et de 2,5 cm/s en 3D. Cela peut provenir du bruit dans les images. Ce bruit peut avoir plusieurs origines. D'une part, il peut être lié aux mouvements du patient et aux mouvements physiologiques. D'autre part, les séquences utilisées ont été optimisées pour s'intégrer à un protocole utilisé en pratique clinique. Il s'agissait donc de minimiser le temps additionnel requis par ces séquences (2 minutes en plus dans un protocole de 17 minutes), ce qui s'est évidemment fait au détriment du rapport signal sur bruit et donc de la précision des mesures de vitesse. De même, malgré le soin apporté au tracé des ROIS dans des vaisseaux de petites tailles, une erreur de quelques pixels a un impact important sur la précision des mesures. Par ailleurs, le choix de l'axe de coupe pour les acquisitions 2D pourrait

également justifier les écarts. En effet le plan de coupe est tel qu'il est perpendiculaire à l'artère hépatique du volontaire (pour permettre de mesurer la vitesse dans l'artère hépatique avec le moins d'erreur possible) et donc pas forcément perpendiculaire au tuyau du fantôme. La section des ROIs délimitées n'est pas circulaire, contrairement à la section du tube de référence (qui est situé sur l'axe du plan de coupe).

Cependant, si l'on regarde l'ensemble des mesures faites pour les 3 ROIs et les 3 séries, les mesures réalisées sont cohérentes et présentent une précision satisfaisante en utilisant une séquence de contraste de phase courte, ajoutée au sein d'un protocole d'acquisition déjà long pour le patient.

Mesure de vitesses par échographie doppler :

Des acquisitions ont été effectuées sur le fantôme de flux par échographie doppler (Figure 5-19). La première acquisition (Test 1) a été faite dans la configuration décrite au paragraphe 3.2.1 (réservoir placé à 60 cm de hauteur), puis le réservoir est amené à 120 cm de hauteur (Test 2), la vitesse dans le tuyau est alors de 98 cm/s dans cette configuration. Le résultat des mesures est présenté dans le tableau (Table 5-5).

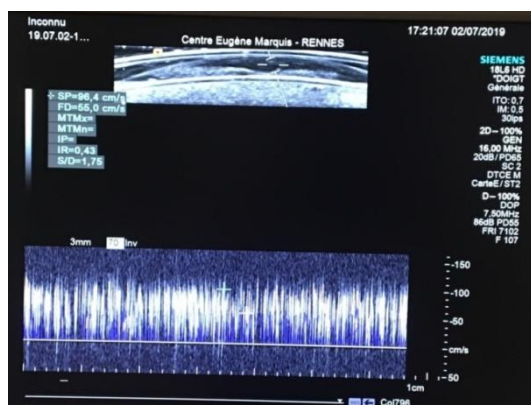


Figure 5-19 : Image ultrasonore de la mesure de vitesse dans le fantôme de flux.

Table 5-5 : Résultat des mesures de vitesses par échographie doppler

| Test | Vitesse réelle (cm/s) | Vitesse mesurée en échographie (cm/s) | Erreur (%) |
|------|-----------------------|---------------------------------------|------------|
| 1 | 47 | 50 | 6,4 |
| 2 | 98 | 96,4 | 2,0 |

Les vitesses mesurées dans le fantôme de flux par échographie doppler sont proches des valeurs expérimentales.

5.2.4.2. Mesures sur le modèle 3D de vaisseaux de patient

Le dispositif contenant le vaisseau imprimé de patient a été placé directement dans la machine d'IRM 1,5T pour les acquisitions en séquence de phase 2D et 3D. Avant de le placer dans la machine, les tuyaux d'alimentation ont été repliés sur le modèle afin de les intégrer lors de l'acquisition et ainsi permettre la détermination de la vitesse dans chaque tuyau. Le modèle est disposé horizontalement (cadran du rapporteur à 90°). Dans les conditions de l'expérience le débit de l'eau était 5 ml/s à l'entrée du modèle. Les vitesses dans les différentes sections sont données dans le tableau (Table 5-6) :

Table 5-6 : Vitesses de référence mesurées expérimentalement dans les différentes branches de l'objet à l'étape expérimentale.

| Branche | B1 | B2 | B3 | B4 | B5 | Petit tuyau (PT) | Grand tuyau (GT) | Entrée modèle (EM) |
|----------------|------|------|----|----|------|------------------|------------------|--------------------|
| Débit (ml/s) | 1,49 | 2,13 | | | 1,34 | 5 | 5 | 5 |
| Vitesse (cm/s) | 18,5 | 23,5 | 0 | 0 | 13,9 | 39,5 | 9,5 | 17,5 |

Compte tenu de l'effet de la pesanteur, le faible débit utilisé pour les expérimentations (5 ml/s à l'entrée du modèle) ne permet pas d'avoir un flux dans les branches B3 et B4 qui sont situées en hauteur par rapport aux autres branches.

Pour la séquence de phase 2D les images ont été acquises sur 8 plans de coupe pour permettre d'obtenir la vitesse à différents endroits. Les plans de coupe et les images d'amplitude sont présentés dans la figure (Figure 5-21).

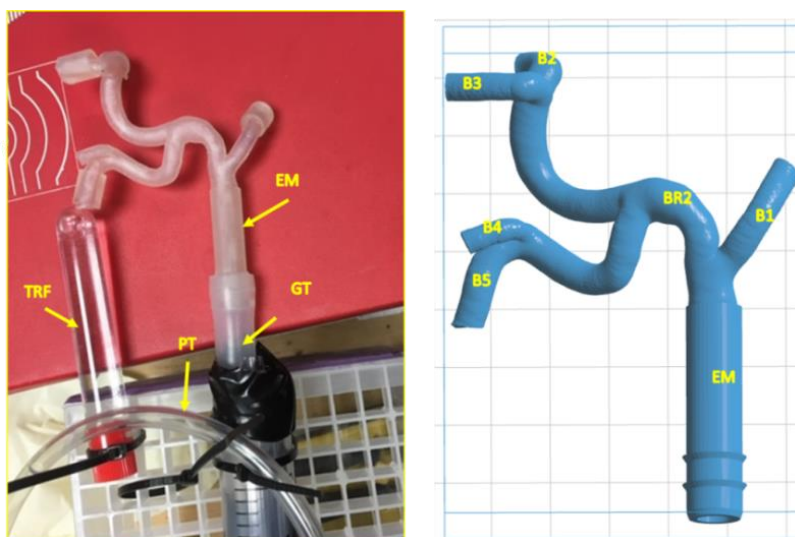


Figure 5-20 : Identification des différentes ROIS sur les modèles 3D de vaisseau de patient. Les différentes branches de sorties notées B1, B2, B3, B4, B5. Une branche de la première bifurcation BR2, l'entrée du modèle notée (EM), le tuyau d'alimentation de 8 mm de diamètre interne, le tuyau relié au réservoir de 4 mm (PT) et le tube de référence dans laquelle la vitesse est nulle (TRF).

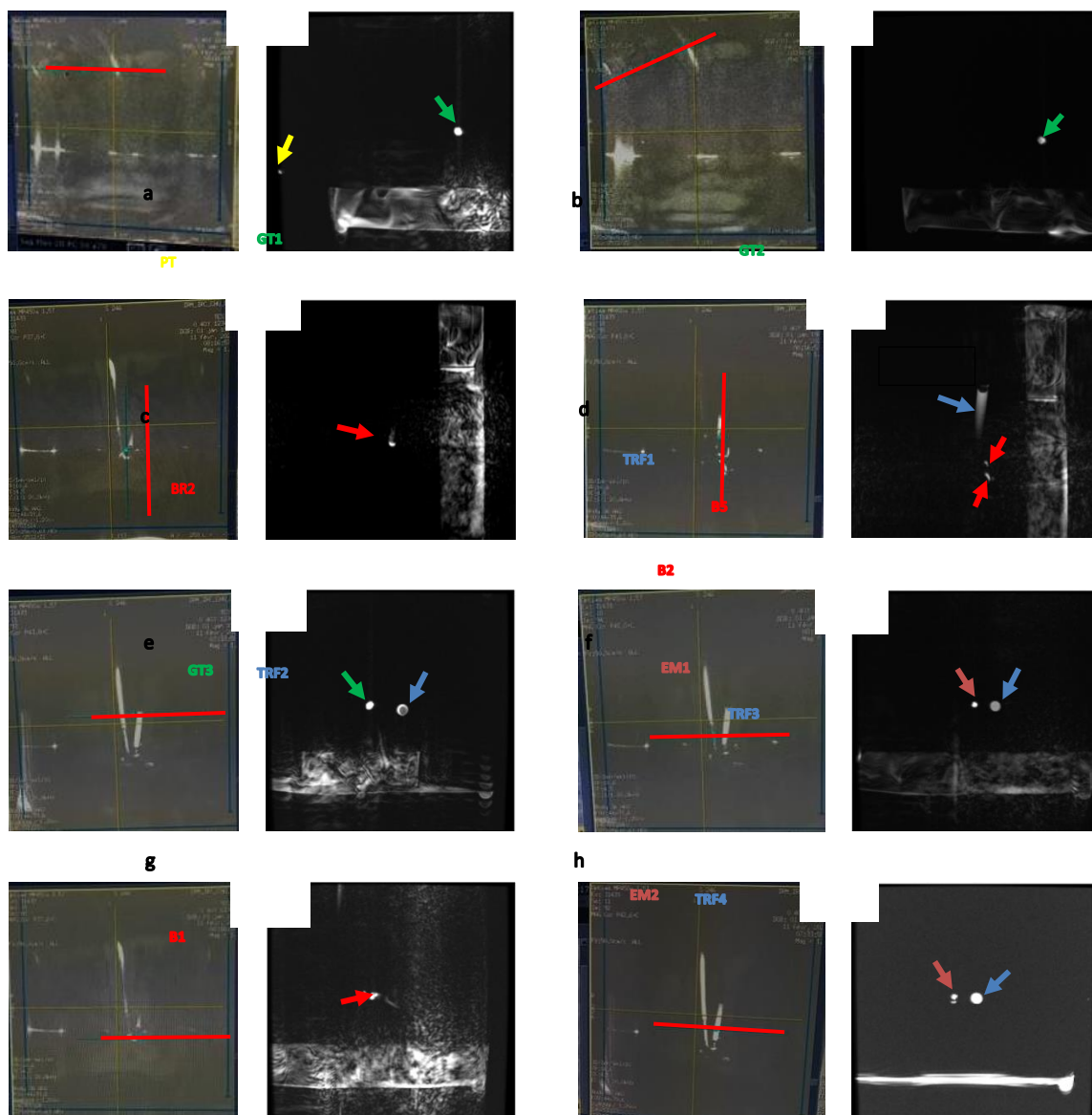


Figure 5-21 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D sur un modèle 3D de vaisseaux de patient (plans de coupe et images d'amplitude correspondantes). L'acquisition est faite sur différents plans de coupe pour avoir la vitesse à plusieurs endroits de l'arbre vasculaire. En (a) le plan de coupe traverse le gros tuyau et le petit tuyau. La Roi du gros tuyau est indiqué en vert (GT1), en jaune la ROI du petit tuyau (PT). En (b), le plan coupe montre le gros tuyau en (GT2), en c) la première bifurcation est coupée en BR2, en d) la ROI du tube référence est indiquée en bleue (TRF1), les ROIs des branches B2 et B5 sont indiquées en rouge. (e) le plan coupe le gros tuyau en GT3 et le tube référence en TRF2. En f) le plan d'acquisition traverse l'entrée du modèle et le tube témoin respectivement en EM1 et en TRF3. La branche B1 est coupée en (g). En (h) le plan d'acquisition traverse l'entrée du modèle et le tube témoin en EM2 et TRF4 respectivement.

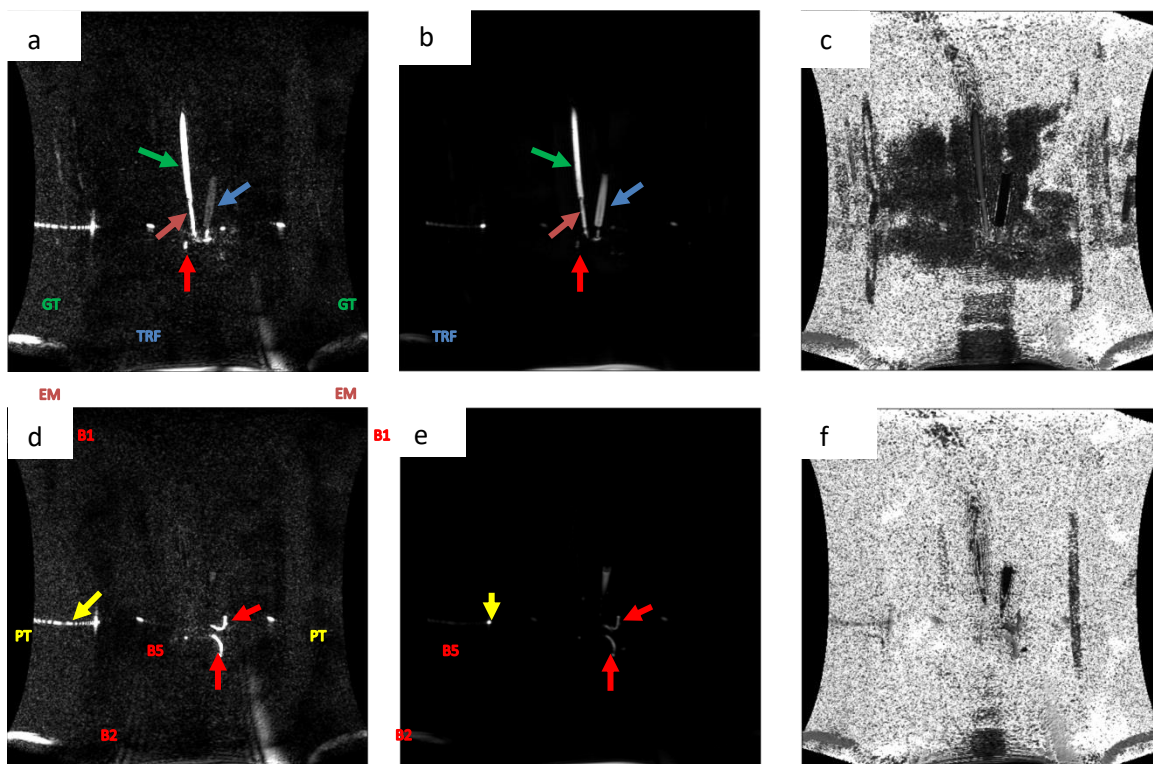


Figure 5-22 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 3D du modèle de vaisseau patient. Exemple d'une coupe montrant la ROI de l'entrée du modèle (EM), le gros tuyau (GT), la branche 1 (B1) ainsi que le tube de référence contenant de l'eau dont la vitesse est nulle (TRF). Une coupe d'image d'amplitude (a), b) l'image de phase, c) l'image contenant la carte de vitesse. Sur la deuxième ligne, on distingue 3 images d'une coupe passant par les branches B2 et B5 en d) l'image de phase, e) l'image d'amplitude et f) la carte de vitesse. Sur l'image de phase et l'image d'amplitude on observe deux branches du modèle (B2 et B5) ainsi que la Roi du petit tuyau (PT).

Table 5-7 : Mesures de vitesses dans le modèle de vaisseau de patient en IRM de contraste de phase 2D

| ROI | B1 | B2 | B5 | Petit tuyau | Grand tuyau | Entrée modèle |
|-----------------------|------|------|------|-------------|-------------|---------------|
| Vitesse réelle (cm/s) | 18,5 | 23,5 | 13,9 | 39,5 | 9,5 | 17,5 |
| Vitesse (cm/s) | 24 | 40,2 | 26,7 | 41,4 | 14,5 | 20,7 |
| Erreur(%) | 30 | 71 | 92 | 5 | 53 | 18 |

Table 5-8 : Mesures de vitesses dans le modèle de vaisseau de patient en IRM de contraste de phase 3D

| ROI | B1 | B2 | B5 | Petit tuyau | Grand tuyau | Entrée modèle |
|-----------------------|------|------|------|-------------|-------------|---------------|
| Vitesse réelle (cm/s) | 18,5 | 23,5 | 13,9 | 39,5 | 9,5 | 17,5 |
| Vitesse (cm/s) | 18,9 | 29,8 | 21,9 | 35,7 | 14,2 | 18,8 |
| Erreur (%) | 2 | 27 | 58 | -10 | 49 | 7 |

Les résultats des vitesses mesurées par IRM de contraste de phase dans le modèle de vaisseau de patient sont présentés dans les tableaux (Table 5-7 et Table 5-8).

Que ce soit en 2D ou en 3D, les erreurs sur les vitesses mesurées à l'entrée du modèle sont cohérentes avec celles observées avec l'objet plus simple.

De manière générale, les mesures réalisées avec la séquence 2D présentent des erreurs plus élevées que celles obtenues avec la séquence 3D.

Avec les séquences 3D, on observe un écart important avec les vitesses réelles mesurées expérimentalement surtout dans B5 et dans le grand tuyau. Le petit tuyau est le seul qui présente une vitesse sous-estimée.

Comme dans le cas du premier fantôme de flux, une vitesse a été mesurée dans le tube contenant du fluide immobile. Cette vitesse est en moyenne de 2,6 cm/s en 2D et 2,8 cm/s en 3D.

Les mesures faites à l'entrée du modèle (EM) en IRM 2D ou 3D sont très proches de la vitesse réelle. Pour les autres points de mesure, même si les erreurs observées sont très importantes, on constate malgré tout une cohérence dans les proportions entre les vitesses mesurées en B1, B2 et B5. La précision de l'impression des objets, et notamment la variation des diamètres internes du modèle imprimé pourraient fournir une piste d'explication de ces erreurs. De plus la délimitation des ROIs, particulièrement difficile sur des images de basse qualité a un impact non négligeable sur la mesure. En effet les débits utilisés dans les expérimentations fournissent des profils de vitesse parabolique dans le sens radial (vitesse plus élevée au centre du tuyau) comme on peut le voir sur la Figure 5-23. De ce fait une délimitation de ROI sur les bords de la structure d'intérêt entraîne une sous-estimation de la vitesse tandis qu'une ROI délimitée à proximité du centre de la structure d'intérêt entraîne une surestimation de la vitesse.

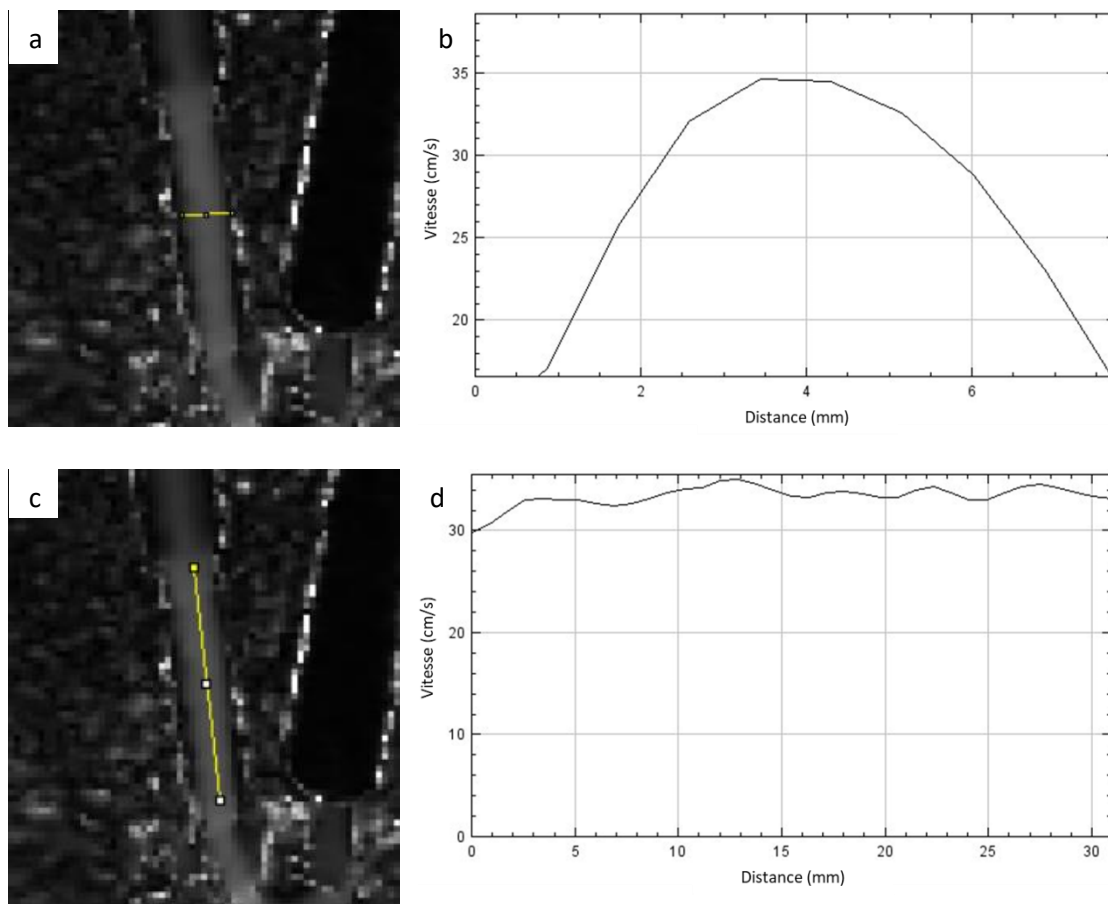


Figure 5-23 : Coupe radiale (a) et transversale de la carte de vitesse à l'entrée du modèle EM, avec les tracés de profil de vitesse radial (b) et transversal (d) correspondants. La vitesse moyenne réelle (17.5 cm/s) dans le vaisseau est approximativement égale à la moitié de la vitesse maximum au centre du vaisseau (34.4 cm/s).

5.2.4.3. Mesures sur volontaires

Les mesures de vitesse ont été effectuées sur deux volontaires sains par IRM de contraste de phase 2D et 3D. Ces mesures ont été réalisées dans l'artère hépatique et dans la veine porte.

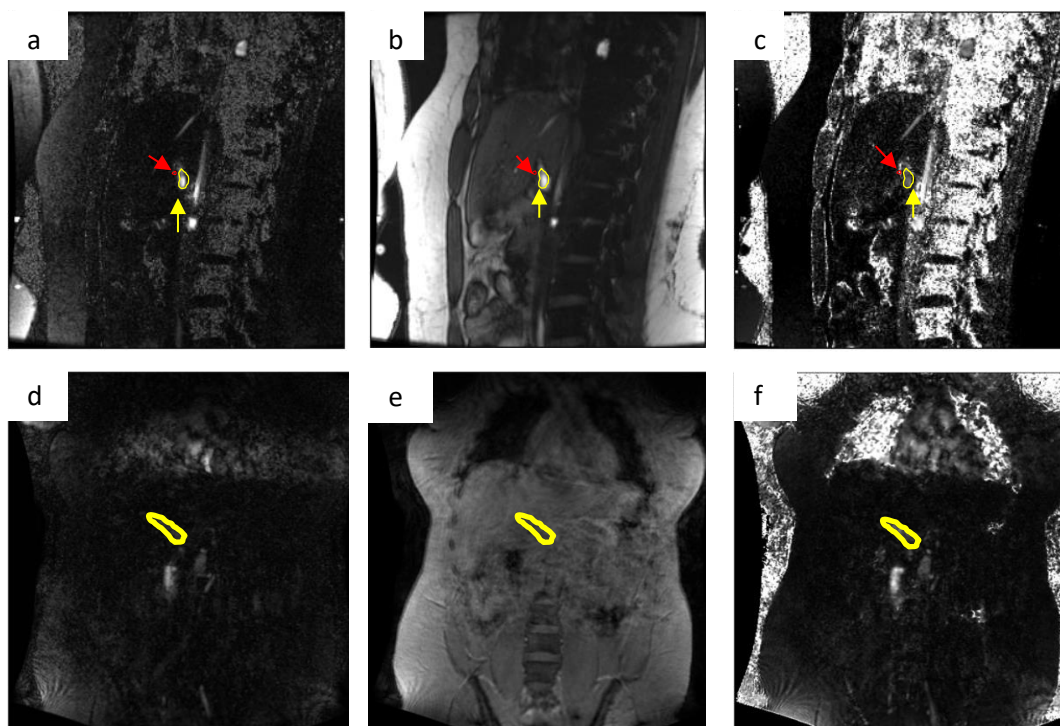


Figure 5-24 : Acquisition d'IRM de contraste de phase 2D (a,b et c) et 3D (d, e, et f) sur un volontaire. En a) l'image de phase 2D, b) l'image d'amplitude 2D et c) l'image de la carte de vitesse 2D (obtenue à partir des images de phase et d'amplitude fournies). L'identification des ROIs (l'artère hépatique indiquée par la flèche rouge et la veine porte flèche jaune) est réalisée avec l'aide du médecin radiologue. En d) une coupe d'image de phase 3D montrant la veine porte délimitée en jaune, e) une coupe d'image d'amplitude 3D et f) l'image de la carte de vitesse obtenue à partir des images de phase et d'amplitude.

Dans un deuxième temps, des mesures de vitesse par échographie doppler ont été réalisées sur les mêmes volontaires avec la machine Échographe ACUSON S3000 HELX Evolution de Siemens.

Le tableau (Table 5-9) présente le résultat des mesures, faite selon le protocole présenté et validé au §5.2.1. L'artère hépatique du deuxième volontaire n'était pas visible en échographie.

Table 5-9 : Tableau comparatif des mesures de vitesses effectuées en IRM de contraste 2D et 3D avec les mesures par échographie doppler sur deux volontaires.

| Région vasculaire | Volontaire 1 | | Volontaire 2 | |
|----------------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
| | Artère hépatique | Veine porte | Artère hépatique | Veine porte |
| Vitesse IRM 2D (cm/s) | 20,3 | 23,6 | 29,6 | 13 |
| Vitesse IRM 3D (cm/s) | 11,8 | 9,08 | 5,3 | 9.1 |
| Vitesse par Doppler (cm/s) | 31 | 25 | Non visible | 20 |

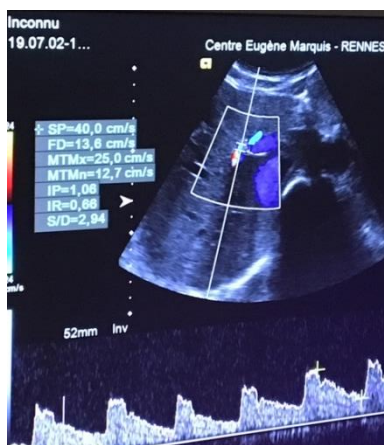


Figure 5-25 : Image ultrasonore de la mesure de vitesse dans la veine porte d'un volontaire.

Les vitesses mesurées pour un même volontaire en IRM varient d'une séquence à une autre. Les mesures par IRM 2D sont proches des mesures réalisées en échographie doppler mais systématiquement sous-estimées.

Les mesures en échographies semblent être cohérentes. L'IRM 2D donne de meilleurs résultats comparativement à la 3D. En effet du fait du mode d'acquisition en apnée la mesure 2D est moins sujette à des fluctuations qui pourraient altérer la vitesse mesurée. De plus, les mesures sont effectuées à des instants différents, et à des positions des volontaires différentes, l'échographie étant réalisée plusieurs jours après l'IRM, pour des raisons d'organisation du service et de disponibilité des appareils.

5.2.4.4. Mesures sur patients :

La vitesse du sang dans l'artère hépatique et la veine porte a été mesurée chez 27 patients par les séquences d'IRM de contraste de phase mises en place au Centre Eugène Marquis (CEM), Rennes. Pour ces patients, les images ont été acquises pendant l'examen de diagnostic du CHC. Sur chaque image, la veine porte et l'artère hépatique ont été délimitées avec l'aide du radiologue. Les vitesses ont ensuite été calculées en contraste de phase 2D et en contraste de phase 3D.

En 2D la vitesse moyenne mesurée est de 20 ± 10 cm/s dans l'artère hépatique et de 14 ± 7 cm/s dans la veine porte contre 12 ± 4 cm/s dans l'artère hépatique et de 11 ± 3 cm/s dans la veine porte en 3D.

En 2D et en 3D on constate une grande variabilité des mesures avec des écarts-types importants.

La vitesse moyenne mesurée en 2D dans l'artère hépatique est cohérente avec les mesures faites chez les volontaires sains (20 cm/s). En revanche les vitesses mesurées dans la veine porte sont plus faibles que chez les volontaires sains.

La Figure 5-26 montre la présence de valeurs très différentes des autres. La Figure 5-27 qui présente l'histogramme des vitesses mesurées dans l'artère hépatique et dans la veine porte

en 2D et en 3D confirme que les patients 8 et 9 présentent des vitesses dans la veine porte plus élevées que le reste de la population. Pour les autres patients, on observe une distribution plutôt uniforme des vitesses à l'exception des patients 8 et 17, qui présentent des vitesses dans l'artère hépatique très importantes en 2D.

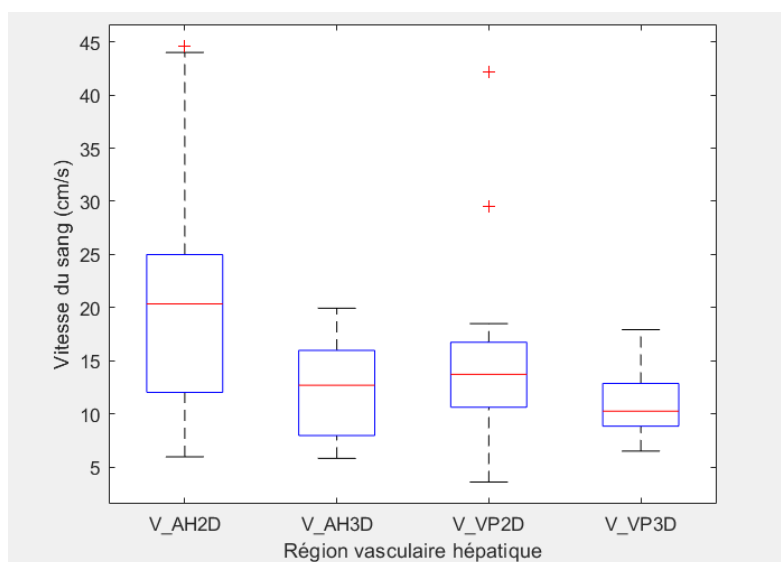


Figure 5-26 : Boxplot des vitesses mesurées en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte, sur 27 patients. Les vitesses mesurées dans l'artère hépatique varient énormément d'un patient à un autre en 2D. Il y a un écart important entre la vitesse moyenne mesurée en 2D et celle mesurée en 3D dans l'artère hépatique. L'écart est plus réduit dans la veine porte.

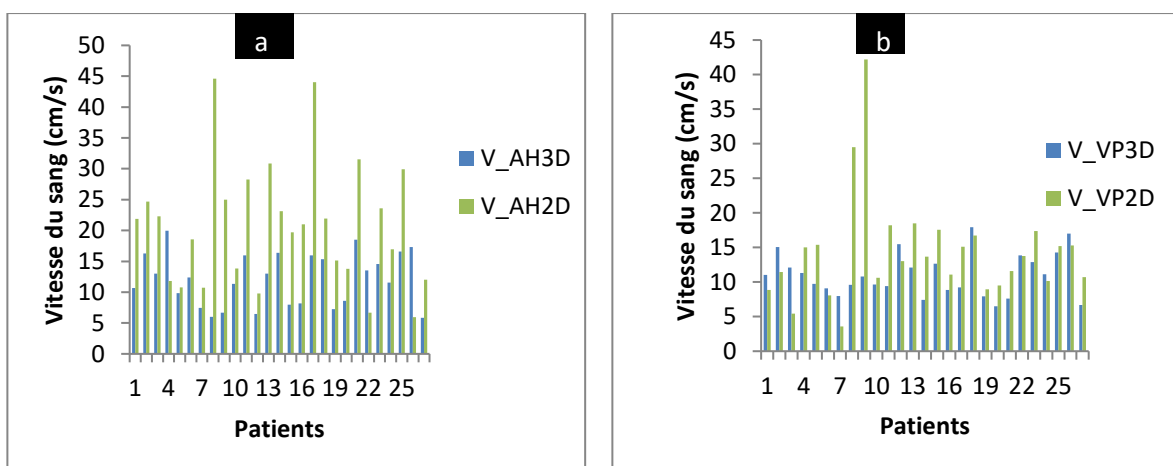


Figure 5-27 : Histogramme des vitesses mesurées dans l'artère hépatique par IRM de contraste de phase 2D (V_AH2D) et 3D (V_AH3D) (a) et dans la veine porte en 2D (V_VP2D) et 3D (V_VP3D) (b), sur 27 patients.

Le graphe de la représentation des mesures en 2D en fonction de la 3D (Figure 5-28) permet d'analyser plus en détails la corrélation entre les valeurs. En dehors des patients 8 et 9, les

courbes ont une allure linéaire. Les pentes des droites de corrélation confirment que les mesures des vitesses sont plus élevées en 2D qu'en 3D.

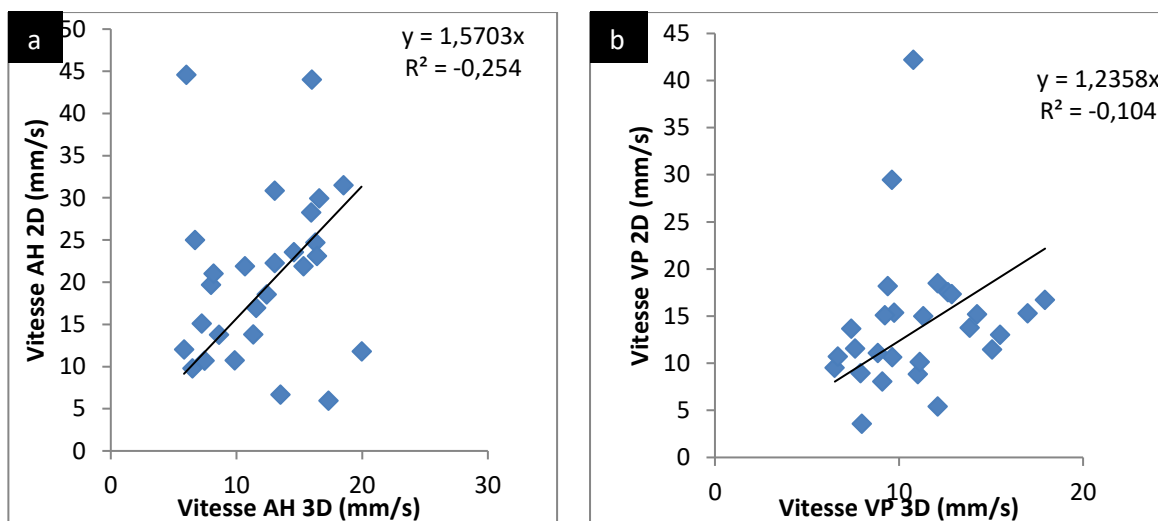


Figure 5-28 : Représentation des vitesses mesurées 2D par rapport aux vitesses mesurées en 3D dans l'artère hépatique en (a) et dans la veine porte (b), sur 27 patients.

L'analyse des diagrammes de Bland Altman des mesures en 2D et 3D, révèle un biais de 8,6 cm/s et des limites d'agrément supérieur et inférieure de 28 cm/s et -11 cm/s pour les mesures dans l'artère hépatique et un biais de 3,3 cm/s et des limites d'agrément supérieur et inférieure de 19 cm/s et -12 cm/s pour les mesures dans la veine porte (Figure 5-29).

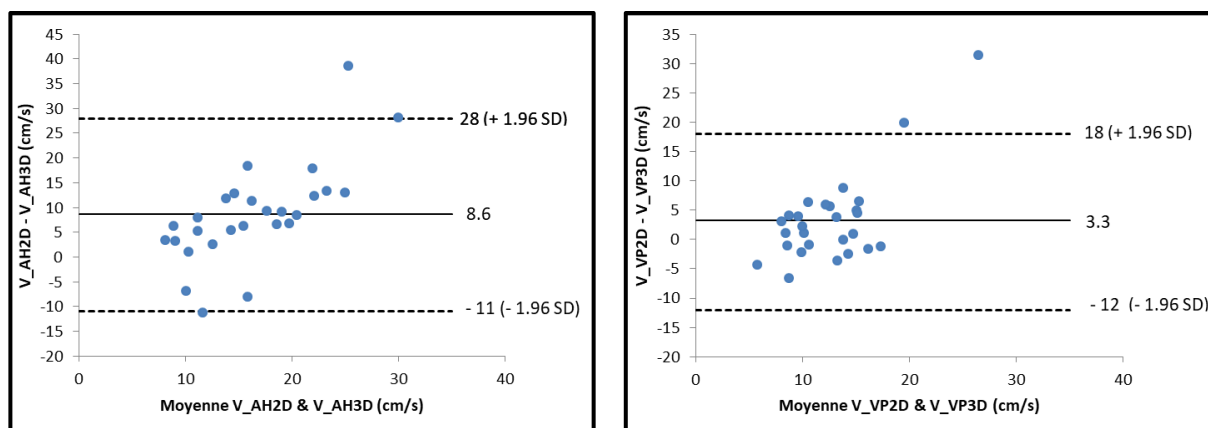


Figure 5-29 : Diagramme de Bland Altman des mesures de vitesse en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique (a) et dans la veine porte (b). La valeur moyenne entre les vitesses en 2D et 3D pour chaque patient, la différence entre les 2 mesures pour chaque patient est présentée en ordonnée. Les lignes en pointillée représentent les limites d'agrément (inférieur et supérieur), le trait continu représente le biais (différence moyenne).

Un écart entre les vitesses du sang mesurées en 3D et celles mesurées en 2D est constaté. Cela pourrait s'expliquer par la différence de plan d'acquisitions (coronal en 3D et sagittal en 2D) dans chacune des mesures mais aussi par les fluctuations plus importantes en 3D du fait de la durée plus longue de la séquence qui ne permet notamment pas une acquisition en apnée. Les

valeurs trouvées dans la littérature se situent autour de 10 à 50 cm/s dans l'artère hépatique et 10 à 14cm/s en moyenne dans la veine porte [127], [134]–[136]. Les valeurs de vitesses trouvées sont en accord avec celles de la littérature, avec une vitesse moyenne de 20cm/s en 2D dans l'artère hépatique et de 14 cm/s dans la veine porte contre 12 cm/s dans l'artère hépatique et de 11cm/s dans la veine porte en 3D.

Bien que Carlisle et al. [134] mesure des vitesses jusqu'à 50cm/s, les valeurs mesurées pour les patients 8 et 9 paraissant anormalement élevées dans notre population. Nous avons donc analysé les résultats en les excluant. Les histogrammes de vitesses sont plus harmonieux (Figure 5-31). La vitesse moyenne passe à 19,6cm/s en 2D dans l'artère hépatique et de 12,6 cm/s dans la veine porte contre 12,6 cm/s dans l'artère hépatique et de 11,1 cm/s dans la veine porte en 3D comme on peut le remarquer sur la Figure 5-30. Les courbes de corrélations sont plus linéaires (Figure 5-32). L'écart entre les vitesses dans l'artère hépatique reste important, mais les vitesses 2D et 3D se rapprochent dans la veine porte. En effet en 2D, la vitesse est mesurée dans l'artère hépatique propre, alors qu'un doute subsiste sur le fait que l'artère identifiée en 3D pour le calcul de vitesse soit en effet l'artère hépatique propre. Il pourrait bien s'agir de l'artère hépatique commune dans certains cas. En effet lors de la délimitation de la ROI avec le radiologue, on a noté une difficulté pour distinguer l'artère hépatique propre de l'artère commune sur les images considérées.

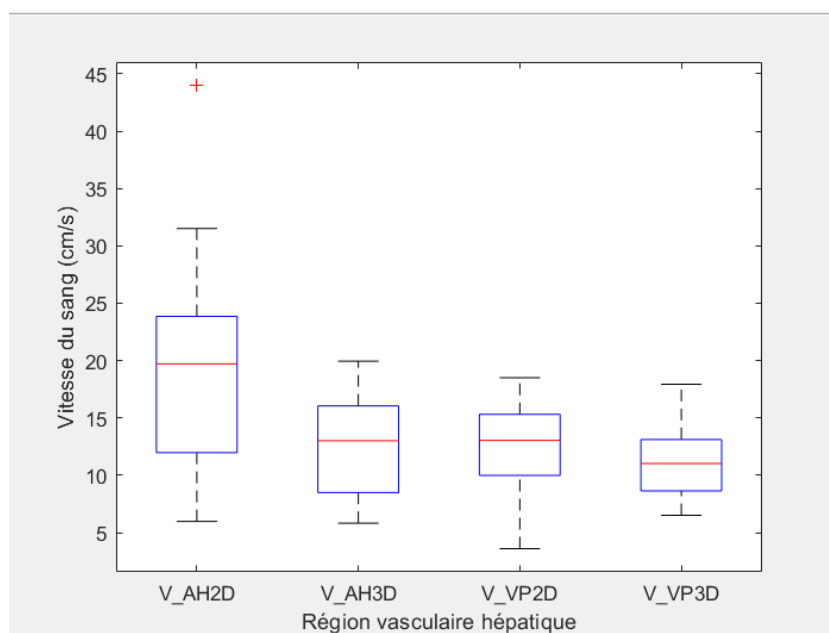


Figure 5-30 : Boxplot des vitesses mesurées en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique et dans la veine porte, patients 8 et 9 exclus.

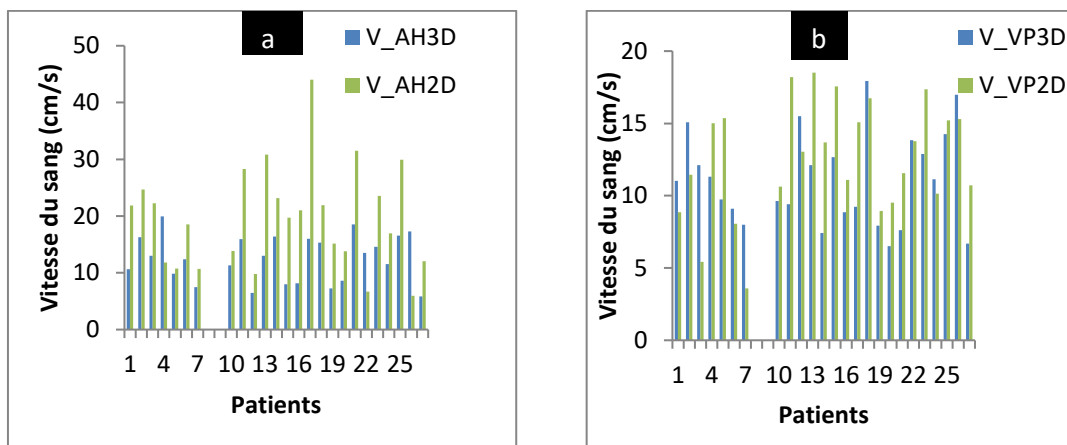


Figure 5-31 : Histogramme des vitesses mesurées dans l'artère hépatique par IRM de contraste de phase 2D(V_AH2D) et 3D (V_AH3D) (a) et dans la veine porte (V_VP2D et V_VP3D) (b) (patients 8 et 9 exclus).

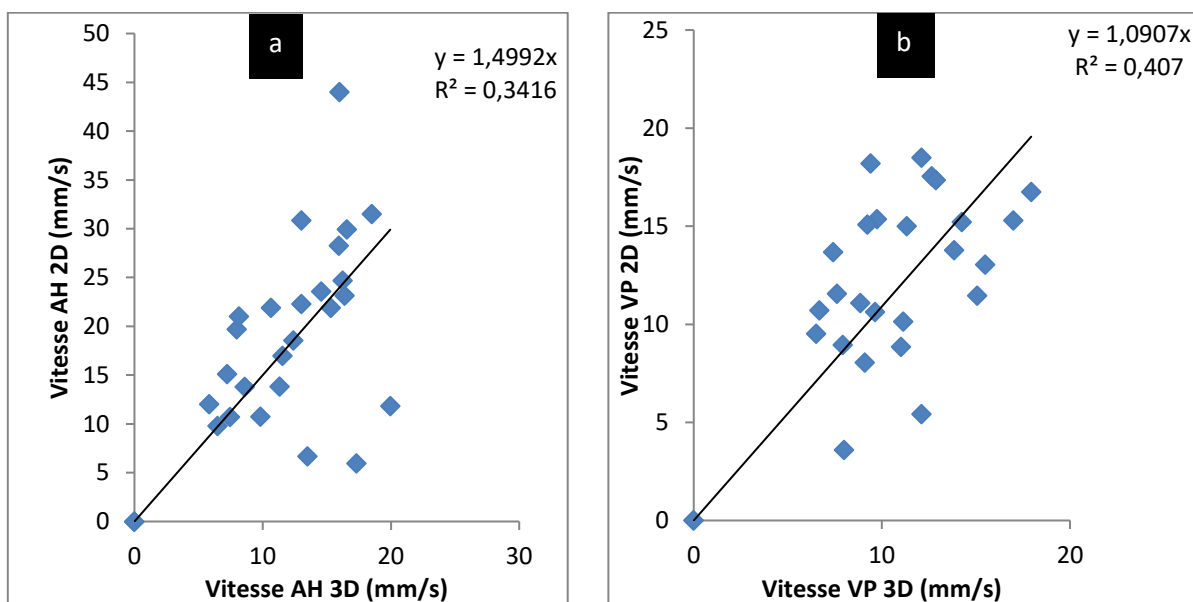


Figure 5-32 : Représentation des vitesses mesurées 2D par rapport aux vitesses mesurées en 3D dans l'artère hépatique en (a) et dans la veine porte (b), (patients 8 et 9 exclus).

Les diagrammes de Bland Altman des mesures en 2D et 3D avec exclusions des patients 8 et 9, montre un biais de 7 cm/s et des limites d'agrément supérieur et inférieur de 23 cm/s et -9 cm/s pour les mesures dans l'artère hépatique et un biais de 1,5 cm/s et des limites d'agrément supérieur et inférieur de 9 cm/s et -6 cm/s pour les mesures dans la veine porte.

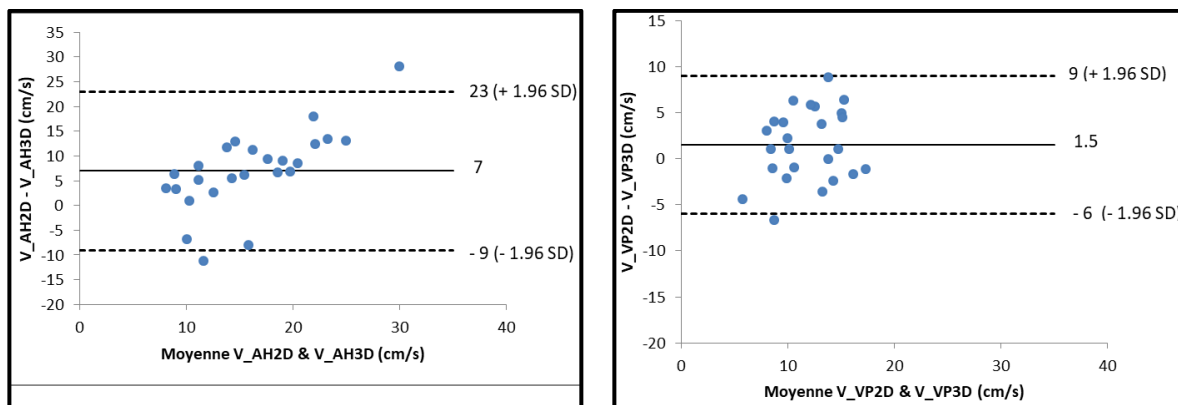


Figure 5-33 : Diagramme de Bland Altman des mesures de vitesse en IRM 2D et 3D dans l'artère hépatique (a) et dans la veine porte (b) (patients 8 et 9 exclus).

5.3. Mesure de pression

Afin de valider les pressions mesurées par le dispositif mis en place au CEM, une comparaison a été réalisée avec un capteur de pression différentiel.

- **Capteur de pression utilisé pour la validation**

Il s'agit d'un capteur différentiel MPX5500DP (NXP Semiconductors N.V.) qui permet de mesurer une pression différentielle entre les ports P1 et P2 ($P1 \geq P2$) (Figure 5-34). La pression maximale mesurable est de 500 kPa correspondant à 5 atm ou 50 m de colonne d'eau. Il est alimenté par une tension de l'ordre de 6V et la tension de sortie mesurée est ratio-métrique (proportionnelle à la tension d'alimentation) suivant l'équation :

$$v_{Sortie} = v_{Alim} (0.0018 \text{ kPa} + 0.04) = v_{Alim}(1.76 \times 10^{-5} \text{ mmH}_2\text{O} + 0.04) \quad (5.8)$$

avec v_{Alim} , la tension d'alimentation en Volt (V), kPa la pression en KPa et mmH₂O la hauteur d'eau mesurée en mm.

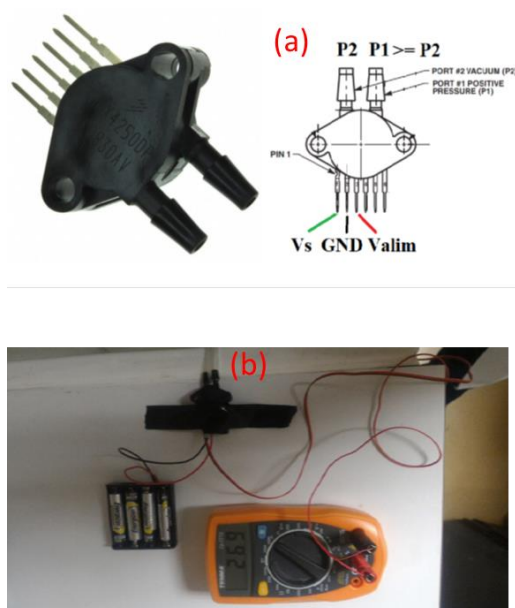


Figure 5-34 : Le capteur différentiel MPX5500DP et ses branchements (a) avec le système de mesure global (b). Le capteur est alimenté par 4 piles AAA de 1,5 V et la mesure est effectuée directement avec un multimètre.

- **Protocole de mesure**

Le module utilisé en clinique a été monté et activé en suivant le protocole décrit par le fabricant (GE Healthcare CARESCAPE Monitor B650). Une tige en plastique assure la continuité du capteur de pression et la pression est mesurée en déplaçant cette tige à différentes hauteurs.

Pour la mesure avec le capteur différentiel : un tuyau d'environ un mètre de longueur et rempli d'eau a été branché sur le port P1. Le tuyau est manuellement porté à différentes hauteurs par rapport à l'entrée P1. Les variations de hauteur sont les mêmes que dans l'expérience avec le capteur clinique. Les tensions d'alimentation et de sortie du capteur sont relevées et la pression est calculée à l'aide d'un code dédié à cet effet. La position de P1 correspond à la position zéro du capteur clinique et pour les mesures, la variation de hauteur se situe entre 0 et 1000 mm par rapport au zéro.

Pour le capteur clinique, il a été remarqué qu'un délai d'attente de 12 secondes est nécessaire pour la lecture de la mesure. Cependant les mesures avec les deux capteurs sont en concordance. De plus la pression calculée expérimentalement avec la différence de hauteur correspond à la pression mesurée avec les deux capteurs. Cette expérience permet donc de valider la mesure de pression en clinique.

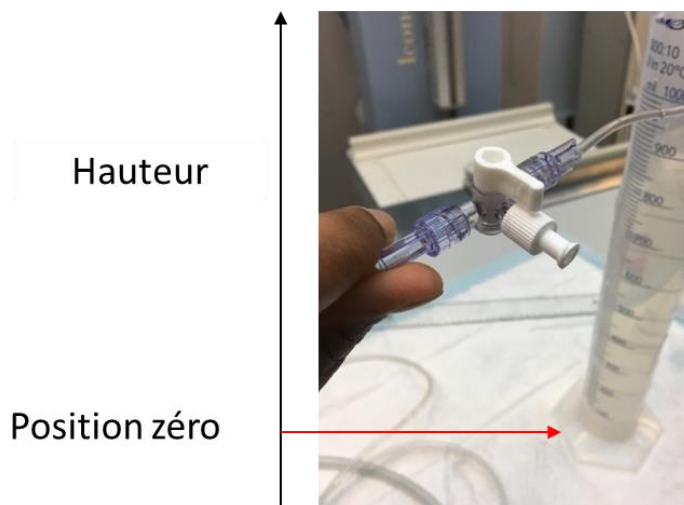


Figure 5-35 : Déplacement de la ligne du capteur pour la mesure de pression.

Les données physiologiques sont capitales pour la précision des simulations de flux et de transport de sphères dans le cadre de la modélisation de la radioembolisation. Il est de ce fait important de s'assurer de la robustesse des mesures. Dans une démarche de validation des mesures de vitesses par IRM de contraste de phase, des protocoles expérimentaux incluant des mesures sur des objets physiques et sur des volontaires ont été mis en place. La comparaison des vitesses mesurées par contraste de phase et celles mesurées expérimentalement sur le fantôme de flux à géométrie simple donne des résultats satisfaisants. Ceci montre qu'il est effectivement possible de mesurer véritablement la vitesse dans un tuyau par des séquences IRM de contraste de phase.

Cependant des écarts importants ont été trouvés lors des expérimentations sur l'arbre vasculaire imprimé de patient. De plus la vitesse, non nulle, trouvée sur un objet immobile traduit l'influence du rapport signal sur bruit limité de l'acquisition sur la mesure des vitesses. Les mesures réalisées sur les volontaires donnent des vitesses différentes en 2D et 3D mais également différentes de celle mesurée en échographie. Il faut toutefois noter que ces mesures sur volontaires ou patients sont réalisées en conditions compatibles avec la pratique clinique et bien évidemment sujettes aux fluctuations physiologiques.

Pour ce qui concerne la mesure de pression une comparaison avec un capteur différentiel a permis de valider les mesures. Ces expérimentations ont permis de mettre en évidence que le temps de réponse du capteur de 12 secondes, doit être respecté pour réaliser une bonne lecture de la mesure.

Conclusion

Dans le cadre de la recherche d'un ciblage optimal pour le traitement de radioembolisation des tumeurs du foie, les données géométriques et physiologiques des patients sont capitales pour la précision des simulations de flux et de transport de sphère radiomarquées.

Dans ce travail de thèse, nous avons proposé des méthodes permettant d'accéder à ces informations en se basant i) sur des données d'imagerie cliniques recueillies spécifiquement, ii) des méthodes de traitement d'images optimisées et iii) le développement de modèles physiques et numériques à visée d'évaluation et de validation.

Les données d'imagerie ont été recueillies au Centre Eugène Marquis de Rennes, à chaque étape du protocole de la radioembolisation pour permettre d'alimenter le modèle de simulation de flux et de transport des sphères. Une base de données complète, spécifique-patient, pour la simulation doit comprendre une base d'images d'angiographie CBCT artérielle 3D dont la géométrie de l'artère hépatique peut être extraite, des mesures de pression dans l'artère, des images d'IRM de flux à partir desquelles la vitesse du sang peut être calculée.

Une méthode de segmentation des vaisseaux a été développée afin d'extraire la géométrie de l'artère hépatique à partir d'angiographies CBCT artérielles. La méthode proposée est basée sur l'utilisation adaptative du filtre de Frangi et a permis de segmenter les vaisseaux sur les images recueillies. La segmentation des vaisseaux a un impact sur le résultat de la simulation. La méthode de segmentation que nous avons proposée tient compte de la grande variabilité des tailles des vaisseaux artériels et permet d'extraire les vaisseaux du plus gros (artère hépatique propre) aux artérioles (d'un diamètre de l'ordre de 0.5 mm) en respectant leurs tailles. La méthode a été validée sur 5 bases de données patients pour lesquels nous disposons de la segmentation manuelle correspondante, mais également sur une image CBCT d'un fantôme de vaisseau obtenue grâce à une impression 3D d'un arbre vasculaire synthétique généré par le logiciel VascuSynth. Pour les 5 patients dont nous avons la segmentation manuelle, des métriques classiques d'évaluation ont été utilisées pour évaluer la segmentation. Ces métriques montrent une bonne corrélation entre la segmentation manuelle et les résultats de la méthode proposée. Treize bases de données de patients ont ainsi pu être segmentées par la méthode proposée. Cependant notre méthode repose essentiellement sur une subdivision préalable des images afin d'adapter les paramètres du filtre de Frangi à la localisation, dans le foie, des vaisseaux traités. Aussi, une automatisation de cette étape reste à envisager pour réduire le temps de traitement.

Des modèles physiques ont été conçus par impressions 3D dans le but de valider la simulation numérique et la méthode de segmentation proposée précédemment. Il s'agit notamment de modèles physiques à géométries simples et des modèles de vaisseaux de patients dont les géométries ont été obtenues par segmentation des angiographies artérielles. Les objets ont été imprimés avec une imprimante de type « Form 2 », qui utilise la technologie de la stéréolithographie pour fabriquer des pièces couche par couche. La haute résolution de cette imprimante (25 microns) a permis de fabriquer

des modèles suffisamment lisses et précis pour ne pas perturber la circulation des microsphères lors des simulations, et ainsi de réaliser également des tests de simulations in vitro.

Les modèles ont été conçus avec plusieurs configurations géométriques afin d'étudier l'impact des paramètres des modèles, comme la position du cathéter utilisé pour l'injection des microsphères radiomarquées, l'angle de bifurcation et le diamètre interne des vaisseaux. Ces modèles ont ensuite été utilisés pour faire des tests de transport de particules et d'écoulement de fluide in vitro à l'Institut Politecnico Di Milano (Milan, Italie). La comparaison des résultats issus des expériences in vitro avec les simulations de flux et de transport de sphères montre une concordance des résultats dans l'ensemble. Cependant pour certaines configurations, des écarts ont été observés. Ces écarts peuvent s'expliquer par des différences de positionnement du cathéter dans le vaisseau, par la façon d'injecter les sphères (injection manuelle) qui peut être source d'erreurs et par la difficulté de s'adapter parfaitement aux conditions de simulation numérique.

Un protocole de mesure de pression du sang dans les vaisseaux hépatiques a été mis au point et permet de mesurer, au cours de l'examen clinique et à différents sites anatomiques, la pression du sang. Cette donnée sera à terme utilisée dans les simulations numériques pendant l'étape de planification de la radioembolisation. Ce protocole est basé sur l'utilisation d'un module de pression dont le capteur s'adapte parfaitement au cathéter utilisé par le radiologue interventionnel. Le protocole de mesure de pression dans les vaisseaux de l'artère hépatique mis au point au cours de la thèse a été validé grâce à une comparaison des mesures réalisées par le module clinique avec des mesures effectuées grâce à un capteur différentiel.

Des mesures de vitesses dans des vaisseaux hépatiques ont été réalisées en IRM avec des séquences de contraste de phase 2D et 3D intégrées dans le protocole de diagnostic du CHC. Ces deux séquences avaient été proposées lors de précédents travaux du laboratoire et cette thèse a permis d'évaluer la précision des mesures de vitesse dans l'artère hépatique et dans la veine hépatique chez 27 patients. Ces mesures in vivo ont été confrontées à des mesures faites sur des sujets sains et des modèles physiques.

Deux modèles physiques ont été utilisés : un fantôme de flux à géométrie simple, et un fantôme de flux de géométrie de vaisseaux de patients. Les valeurs de vitesses mesurées dans les fantômes de flux à géométries simple sont en accord avec la vitesse théorique mesurée expérimentalement, ce qui confirme la justesse de la quantification de la vitesse par les séquences développées et intégrées dans le protocole d'examen clinique. Pour les géométries de patient des écarts ont été observés notamment pour les vitesses dans les branches de l'arbre vasculaire. Ces écarts pourraient s'expliquer par des erreurs dans la méthode de mesure de vitesse expérimentale qui considère pour des raisons de simplification une uniformité de la section des branches (même diamètre interne partout dans la branche) alors qu'il y a une variation des sections dans les branches.

Quant aux valeurs des vitesses trouvées chez les volontaires et les patients, elles sont cohérentes avec celles de la littérature. Les écarts observés entre les IRM 2D et les IRM 3D s'expliquent par les différences de procédure d'acquisition en 2D et 3D (plan de coupe sagittal en 2D et coronal en 3D, et acquisition en apnée en 2D) d'une part, et d'autre part des imprécisions possibles sur la délimitation

des ROIs certainement dues à la petite taille des régions considérées. Une étude de sensibilité des simulations des flux, et du transport de sphères devra être réalisée afin de comprendre l'impact de la précision de la mesure de vitesse sur les résultats des simulations.

Au total, des images IRM de flux de 63 patients, des données d'angiographie CBCT artérielles de 17 patients, ainsi que des mesures de pression de 7 patients ont été collectées. Cependant, la difficulté de mise en place systématique des séquences IRM de contraste de phase pour tous les patients (les examens IRM sont parfois effectués dans des centres médicaux externes avant l'arrivée du patient au centre Eugène Marquis) ou l'absence d'acquisition d'angiographie CBCT, n'a pas permis de créer une base de données complète comportant toutes les mesures pour un même patient. C'est évidemment une des perspectives majeures de cette thèse, que de pouvoir intégrer nos travaux dans un flux de recherche clinique plus efficace afin de valider à plus grande échelle ces premiers résultats.

A. Principes physiques de l'IRM

L'IRM repose sur les propriétés magnétiques inhérentes des tissus humains et sur la capacité d'utiliser ces propriétés pour produire un contraste tissulaire.

Un noyau atomique est constitué d'un certains nombres de protons et de neutrons qui sont animés de différents mouvements dont un mouvement de rotation autour de l'axe passant par leur centre. Une particule qui tourne induit autour d'elle un moment cinétique intrinsèque ou spin, qui est aligné sur son axe de rotation. Ce moment cinétique est représenté par un vecteur \vec{S} . De façon analogue, les noyaux atomiques présentent un moment cinétique nucléaire noté sigma. Les noyaux atomiques qui présentent un moment cinétique non nul se comportent alors comme une charge en mouvement. Or, une charge qui tourne induit autour d'elle un champ magnétique, appelé moment magnétique et qui est représenté par un vecteur d'aimantation microscopique $\vec{\mu}$. Le moment magnétique $\vec{\mu}$, lorsqu'il tourne sur lui-même peut être considéré comme un petit aimant possédant un pôle nord et un pôle sud.

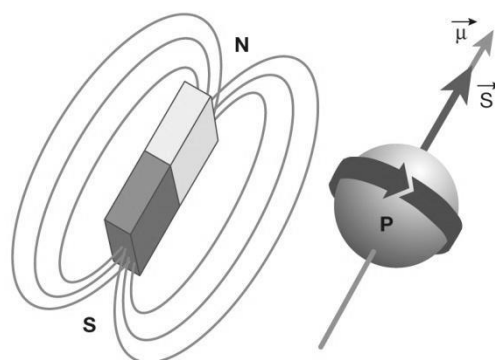


Figure A-1: Représentation du moment cinétique (spin) du proton et de son moment magnétique associé $\vec{\mu}$ [129].

En Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), ce sont ces noyaux de moment cinétique non nul que l'on peut détecter. On peut citer par exemple ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P . Mais c'est principalement l'atome d'hydrogène qui va nous intéresser en IRM. En effet, cet atome représente 2/3 des atomes du corps, il est donc possible d'exploiter son abondance à des fins médicales.

La RMN consiste à étudier les changements d'aimantation des noyaux sous l'action de deux champs : un champ magnétique statique fixe (\vec{B}_0) et un champ radiofréquence variable (\vec{B}_1). En absence de champ magnétique extérieur, les moments magnétiques sont orientés de manière aléatoire en tous les sens, de sorte que la somme des vecteurs d'aimantation microscopique est nulle ($\sum \vec{\mu} = 0$). En présence d'un champ magnétique externe puissant (\vec{B}_0) les atomes d'hydrogènes se répartissent en deux parties dans la direction de \vec{B}_0 .

Une population est orientée dans le sens de \vec{B}_0 (orientation parallèle) et l'autre dans le sens opposé (orientation antiparallèle).

Les atomes d' ^1H dont les moments magnétiques parallèles à \vec{B}_0 sont légèrement plus nombreux que ceux dont les moments magnétiques sont antiparallèles. Cette différence est liée au champ \vec{B}_0 et à la température. A titre d'exemple à 0.5 Tesla et à température corporelle, elle est de l'ordre de 2 par million (500002 protons parallèles contre 500000 protons antiparallèles). C'est pourquoi, l'augmentation de l'intensité du champ magnétique \vec{B}_0 est une des stratégies principales de progrès en IRM. Les champs statiques utilisés en IRM sont dans la majorité des cas de 1,5T et 3T. Bien qu'au catalogue des systèmes cliniques chez Siemens depuis 2018, les IRM 7T sont principalement dédiés à la recherche.

La faible différence entre les deux populations suffit malgré tout à produire un signal RMN à l'échelle tissulaire et va être à l'origine de l'apparition d'un vecteur d'aimantation (\vec{M}). En effet ce léger excès de protons s'alignant avec le champ, provoque une aimantation macroscopique (\vec{M}) qui à l'équilibre est aligné selon \vec{B}_0 (Figure A-2). Dans la majorité des aimants le champ (\vec{B}_0) est horizontal et correspond par convention à l'axe OZ du repère orthonormé.

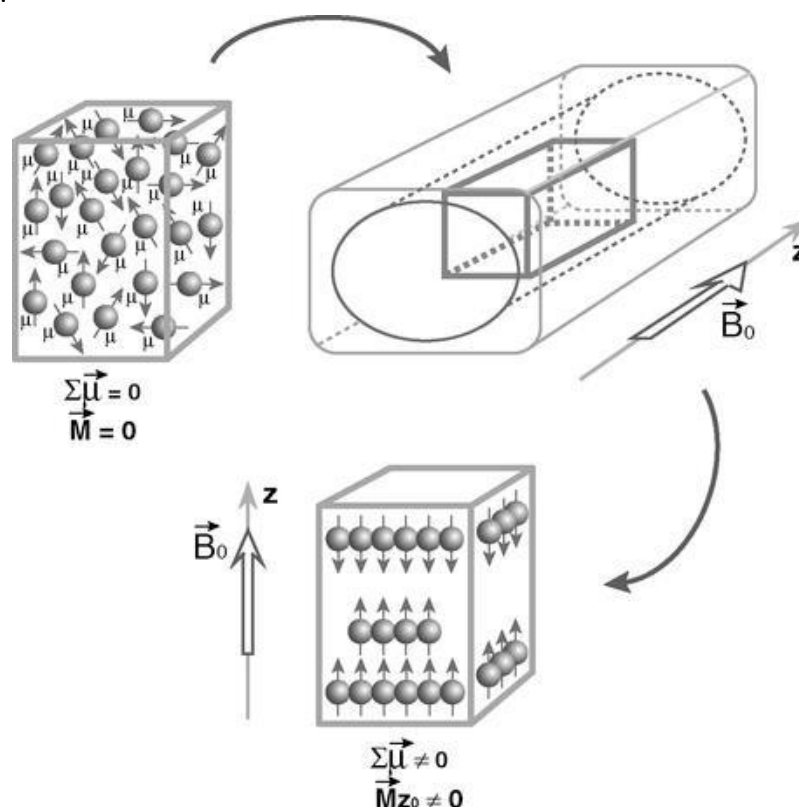


Figure A-2: Orientation des moments magnétiques nucléaires en absence et en présence d'un champ magnétique externe B_0 [129].

En réalité, même si c'est le cas pour \vec{M} , les aimantations des noyaux ne sont pas individuellement parfaitement alignées sur \vec{B}_0 , mais elles tournent chacune avec un certain

angle autour de \vec{B}_0 , et à une vitesse angulaire ω_0 (rad.s⁻¹) (Figure A-3). Cette vitesse angulaire dépend directement de champ \vec{B}_0 et du rapport gyromagnétique γ (rad.s⁻¹.T⁻¹) du noyau considéré (équation

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (\text{A.1})$$

où γ est le rapport gyromagnétique. En pratique, on parle souvent de la Fréquence de Larmor qui donnée par la relation suivante (équation A.2).

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (\text{A.2})$$

Chaque proton décrit ainsi un double cône autour de \vec{B}_0 , dont les sommets se rejoignent en son centre de gravité : ce mouvement est appelé mouvement de précession.

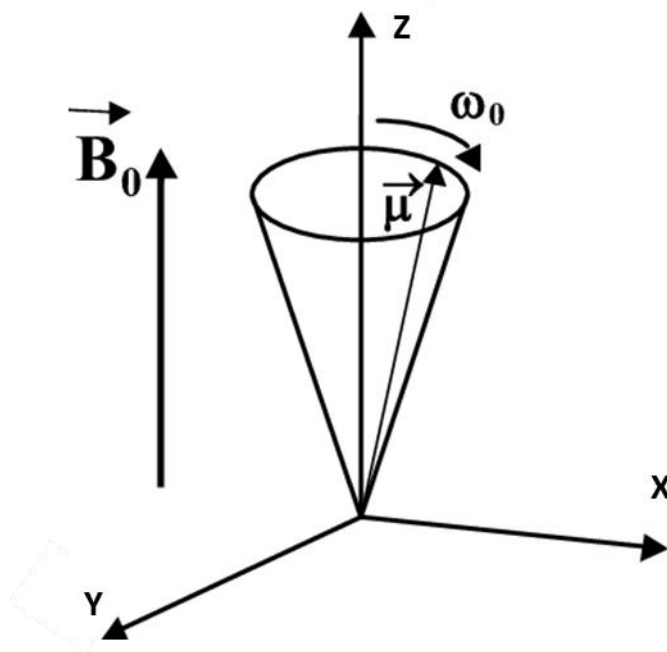


Figure A-3 : Mouvement de précession d'un proton autour d'un champ magnétique B_0 .

Les champs statiques utilisés en IRM sont dans la majorité des cas de 1.5T et 3T. Bien qu'au catalogue des systèmes cliniques chez Siemens depuis 2018, les IRM 7T sont principalement dédiés à la recherche.

Le vecteur d'aimantation \vec{M} peut se décomposer en deux composantes : une composante longitudinale M_z alignée selon l'axe Oz et une composante transversale M_{xy} qui se projette dans le plan xOy ((Figure A-4). A l'équilibre, le vecteur d'aimantation \vec{M} est aligné sur \vec{B}_0 selon l'axe Oz et sa composante transversale M_{xy} est alors nulle. L'aimantation macroscopique (\vec{M}) n'est représentée que par sa seule composante longitudinale \vec{M}_z . Cependant, cette aimantation est infiniment petite par rapport au champ \vec{B}_0 . De ce fait il n'est pas possible de

mesurer directement le vecteur d'aimantation macroscopique à l'état d'équilibre, il faut alors le basculer dans le plan xOy . C'est pour faire basculer l'aimantation dans le plan xOy , qu'intervient le champ électromagnétique tournant \vec{B}_1 . Cela va perturber l'état d'équilibre par apport d'énergie. Ce transfert d'énergie n'est possible que si la vitesse angulaire ωr du champ tournant est égale à la vitesse angulaire ω_0 : on dit que les deux systèmes sont en résonances.

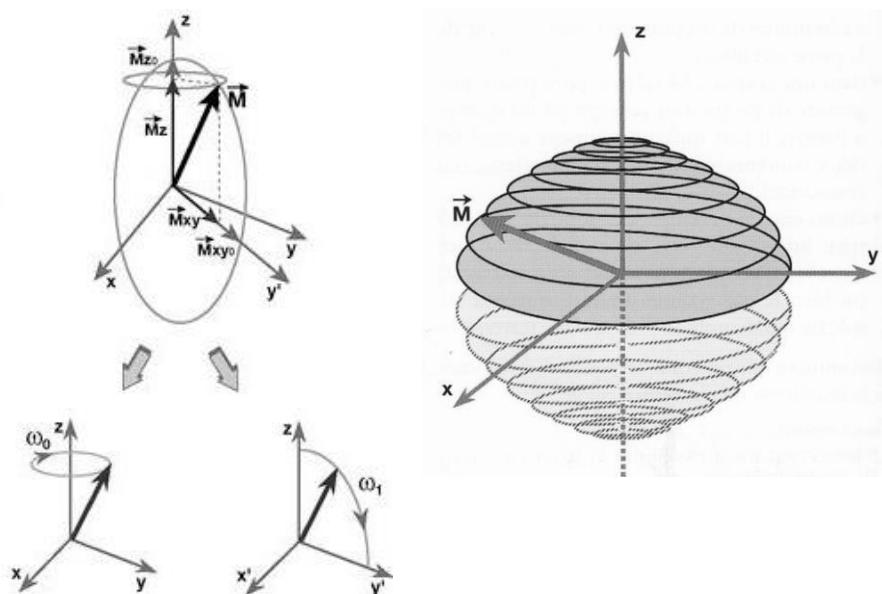


Figure A-4 : Mouvement de double précession du vecteur d'aimantation macroscopique[129].

A la résonance, le vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} effectue un mouvement de double précession, d'une part autour de \vec{B}_1 à la vitesse angulaire $\omega_1 = \gamma B_1$, tout en continuant d'autre part de tourner autour de \vec{B}_0 à la vitesse angulaire ω_0 . L'aimantation bascule alors d'un angle θ vers le plan xOy , la composante longitudinale \vec{M}_z de l'aimantation diminue et pendant que la composante transversale \vec{M}_{xy} augmente (Figure A-4).

L'onde RF est appliquée pendant des périodes de très courtes durées (quelques millisecondes) : on parle d'impulsion ou excitation RF. L'angle de bascule est fonction de la durée de l'impulsion et de l'intensité de \vec{B}_1 , il est souvent de 90° ou 180° : on parle souvent d'une impulsion 90° ou $\pi/2$ et d'une impulsion 180° ou π . Une impulsion RF de 90° bascule \vec{M} dans le plan xOy et une impulsion de 180° inverse le vecteur d'aimantation \vec{M}_z (Figure A-5).

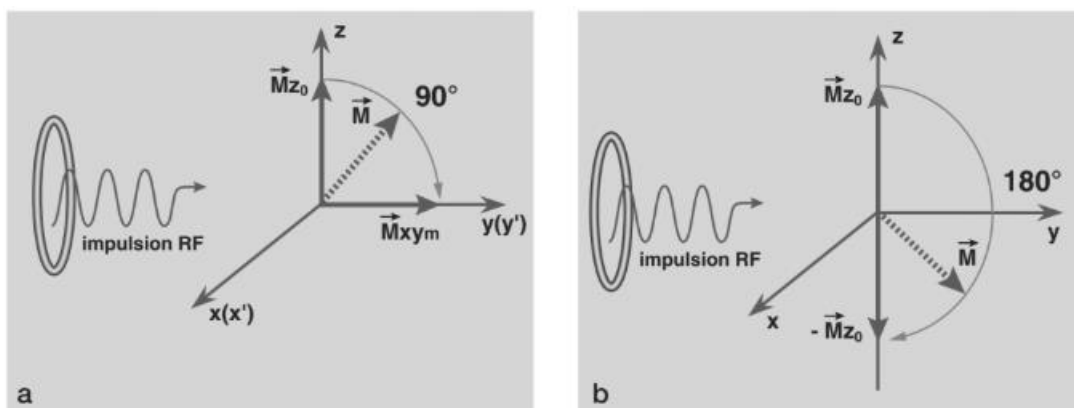


Figure A-5 : Bascule du vecteur d'aimantation après une impulsion à 90° (a) et une impulsion à 180° (b)[129].

A l'arrêt de l'impulsion RF à 90° , il va y avoir un retour de l'aimantation \vec{M} à l'état d'équilibre avec une repousse progressive de l'aimantation longitudinale \vec{Mz} et une diminution rapide de l'aimantation transversale \vec{Mxy} : ce sont les phénomènes de relaxation.

Modèle quantique du phénomène de RMN :

Comme nous l'avons évoqué plus haut, lorsqu'un proton est placé dans un champ $\vec{B_0}$ son moment cinétique ou spin ne peut avoir que deux orientations possibles (parallèle ou antiparallèle), du point de vue de la physique quantique, ces orientations correspondent à deux niveaux d'énergies : énergie basse E_1 (orientation parallèle) qui correspond à l'état up, et énergie haute E_2 (orientation antiparallèle) qui correspond à l'état down. E_1 et E_2 sont définis de la manière suivante :

$$E_1 = -\gamma\hbar B_0/4\pi \text{ et } E_2 = \gamma\hbar B_0/4\pi \quad (\text{A.3})$$

où \hbar est la constante de Planck réduite $\hbar = \frac{h}{2\pi}$

La différence d'énergie ΔE entre ces deux états est proportionnelle à B_0 :

$$\Delta E = \gamma\hbar B_0 \quad (\text{A.4})$$

Elle est trois fois plus élevée dans un champ de 1,5 Tesla que dans un champ de 0,5 Tesla. Par exemple, si on a 2 millions (+ 4) protons, la répartition de ces protons en 2 populations est de 1 million + 4 protons alignés de façon parallèles à $\vec{B_0}$ (niveau de basse énergie) et 1 millions de proton alignés de façon antiparallèles à $\vec{B_0}$. Ces 4 protons parallèle (basse énergie) seront eux à l'origine de l'apparition du vecteur \vec{M} à l'état d'équilibre.

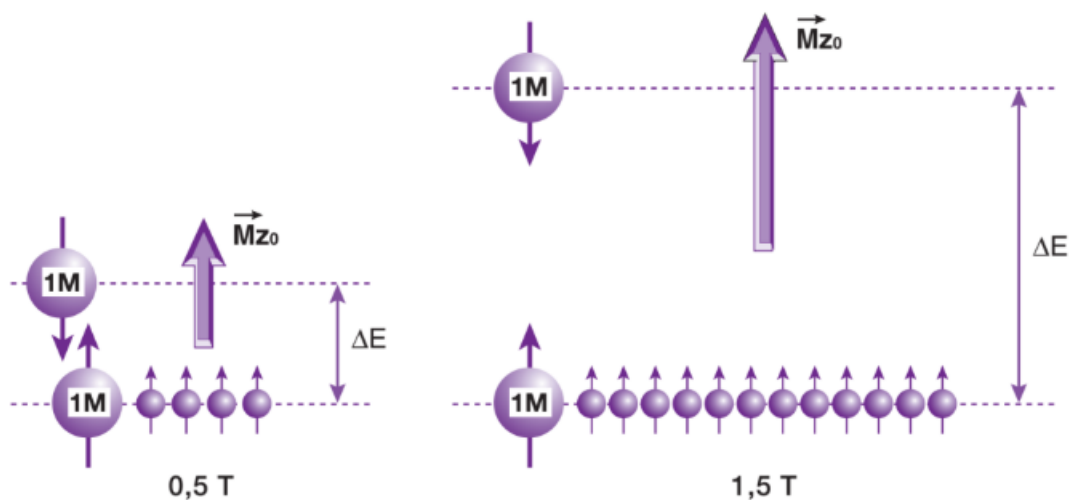


Figure A-6 : Le nombre de protons parallèles en excès est proportionnel à \vec{B}_0 et est trois fois plus élevée dans un champ de 1,5 Tesla que dans un champ de 0,5 Tesla [129].

Ainsi donc, à l'équilibre, il y'a apparition d'une composante longitudinale \vec{M}_z suite à l'alignement des protons selon \vec{B}_0 qui précèdent autour de \vec{B}_0 avec un angle donné.

Il y a également, une dispersion des composantes transversales élémentaires dans différentes directions : on dit que les protons sont déphasés. Ce qui fait qu'il n'y a pas de composante transversale résultante \vec{M}_{xy} .

Cet état d'équilibre, avec ses deux populations de protons, correspond à un équilibre thermique qui maintient en continuité une transition entre les deux niveaux d'énergie, tout en gardant le même nombre de protons parallèles en excès à champ magnétique constant.

Ainsi, en appliquant une onde électromagnétique (impulsion RF) de la valeur de ΔE , il est possible d'induire des transitions de niveau E1 à E2 et donc de modifier l'orientation du vecteur \vec{M} .

L'application de cette impulsion RF dont la fréquence ω_r doit être à ω_0 , pour que l'on soit dans les conditions de résonance induit deux mécanismes distincts : une transition sur le niveau de haute énergie, et une mise en phase des protons.

En effet, il va y avoir une transition de protons du niveau de basse énergie E1 vers le niveau de haute énergie E2. Quand la moitié des protons en surnombre passe du niveau E1 au niveau E2, il y a une compensation des populations sur les deux niveaux d'énergie (il y'a autant de protons parallèles qu'antiparallèles), on observe une disparition de la composante longitudinale $\vec{M}_z = 0$, et \vec{M}_{xy} est maximale. Ceci correspond à une impulsion de 90° . Lorsque tous les protons en surnombre sont passés du niveau E1 au niveau E2, il y a inversion des protons en excès, résultant à une inversion de la composante longitudinale $\vec{M} = -\vec{M}_z$, ce qui correspond à une impulsion de 180° (Figure A-7).

Lors de la transition, les protons changent de niveau d'énergie, en se mettent en phase les uns par rapports aux autres, faisant ainsi apparaître une composante transversale \vec{M}_{xy} de l'aimantation : parle de rephasage des spins ou protons (Figure A-8).

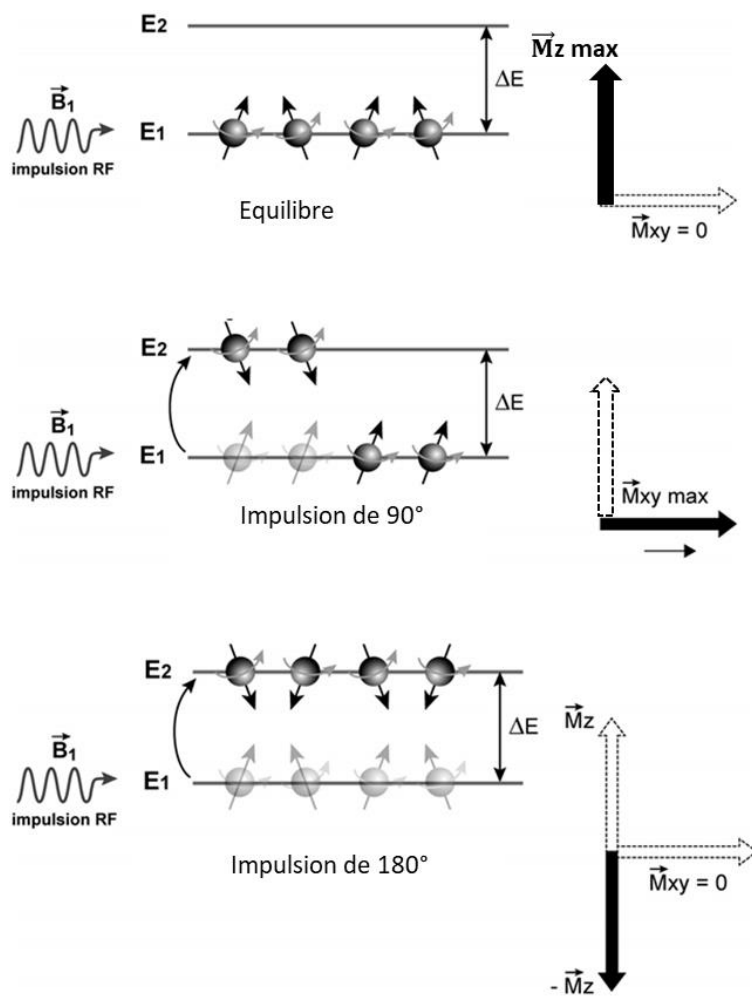


Figure A-7 : Effet des impulsions RF sur le vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} [129]

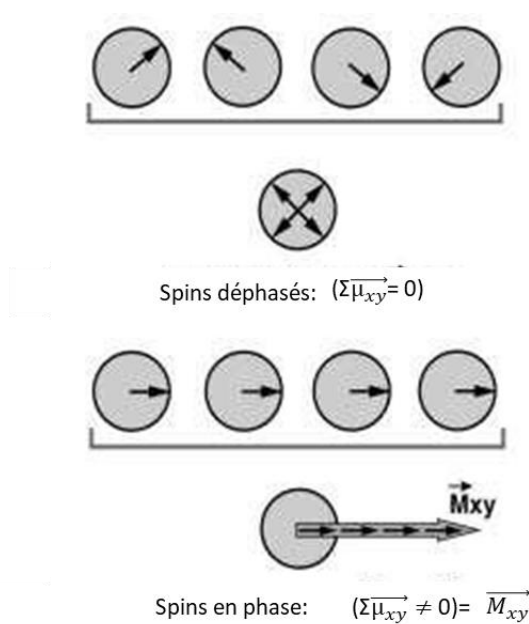


Figure A-8 : Rephasage des spins[129].

A la fin de l'excitation, il y'a un retour à l'état d'équilibre qui s'effectue. Ce retour à l'état d'équilibre se traduit par les deux phénomènes inverses (Figure A-9) :

- transition progressive inverse du niveau d'énergie E2 vers le niveau de basse énergie E1 (antiparallèles vers parallèles) qui se traduit par une repousse progressive de la composante longitudinale \vec{M}_z
- déphasage rapide des spins qui se traduit par une décroissance rapide de la composante transversale \vec{M}_{xy} .

Ce sont les phénomènes de relaxations.

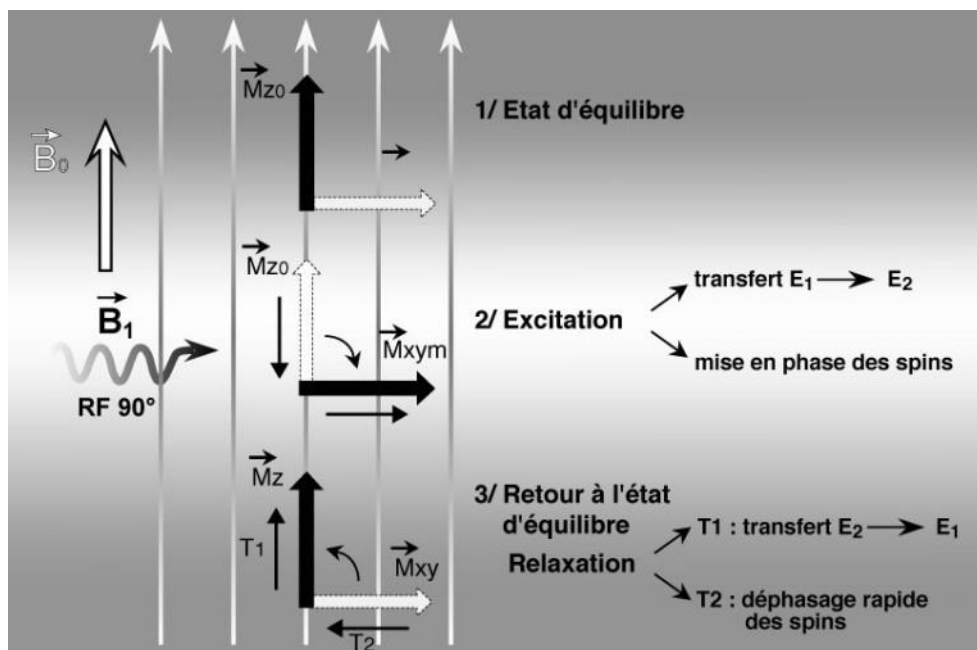


Figure A-9 : Interactions entre l'onde de radiofréquence et les protons placés dans le champ[129].

La relaxation longitudinale :

La relaxation longitudinale correspond à la repousse progressive de l'aimantation longitudinale, suivant une exponentielle croissante. Elle est aussi appelée relaxation spin-réseau car elle s'accompagne, lors du retour des protons du niveau de haute énergie E2 sur le niveau de basse énergie E1, d'une émission d'énergie qui correspond à la restitution de l'énergie absorbée lors de l'excitation. L'émission d'énergie se fait par échange thermique avec le milieu moléculaire environnant, encore appelé réseau.

Lors de la relaxation longitudinale, \vec{M}_z repousse progressivement suivant une exponentielle croissante (Figure A-10) :

$$M_z(t) = M_{z0} (1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

La constante de temps T1 en (ms) appelée temps de relaxation longitudinal est défini comme le temps nécessaire pour atteindre 63% de l'aimantation longitudinale initiale, elle est caractéristique d'un tissu donné et augmente façon proportionnelle avec l'intensité du champ B_0 . La relaxation est d'autant plus rapide que le T1 est court. Le T1 du foie est 325 ms pour un champ de 0.5T et de 490 ms pour un champ de 1.5T. Le T1 varie avec la structure moléculaire (solide, liquide et matière). Les liquides ont un T1 long et le T1 des tissus gras est court (cf. Table A-1).

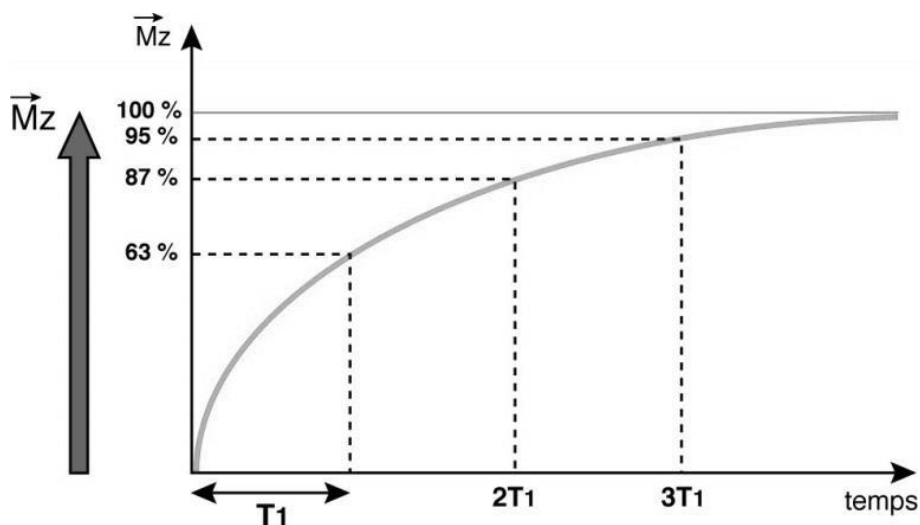


Figure A-10 : Repousse de la composante longitudinale M_z en fonction du temps[129].

La relaxation transversale :

L'aimantation transversale \vec{M}_{xy} décroît rapidement à l'arrêt de l'impulsion RF à 90° en suivant une exponentielle décroissante (Figure A-11) : c'est la relaxation transversale. En effet suite, à la l'arrêt de l'excitation, il y'a un déphasage rapide des protons qui entraine une dispersion rapide des composantes transversales élémentaires dans différentes directions, ce qui conduit à une diminution puis une annulation de la composante transversale. Cette relaxation est la conséquence de l'interaction des protons entre eux, on parle aussi de relaxation spin-spin : les protons qui évoluent dans un environnement moléculaire différent sont affectés par les inhomogénéités de champ d'origine moléculaire et ne tournent plus de façon synchrone.

$$M_{xy}(t) = M_{xy0} e^{-\frac{t}{T_2}}$$

La constante de temps de T_2 appelée temps de relaxation transversal est définie comme le temps nécessaire pour que l'aimantation transversale diminue jusqu'à 37% par rapport à sa valeur initiale. Tout comme le T_1 , chaque tissu a une valeur de T_2 qui lui est propre. La relaxation transversale est d'autant plus rapide que le T_2 est court. L'ordre de grandeur des tissus biologiques est d'environ 50 ms à 100 ms. Le T_2 des tissus biologiques sont 10 fois plus courts que les T_1 . Le T_2 est plus long dans les liquides que dans les solides (cf. Table A-1).

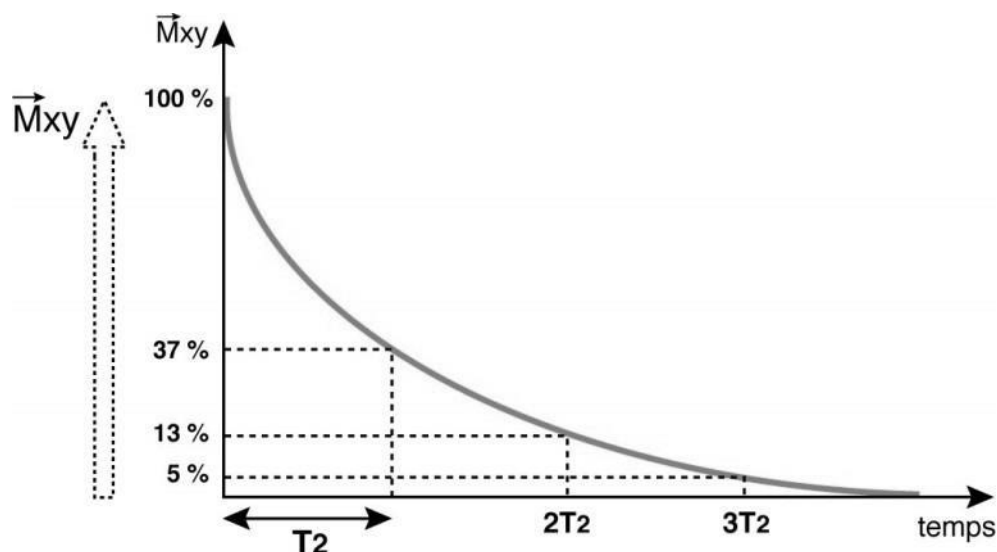


Figure A-11 : Décroissance de la composante transversale M_{xy} en fonction du temps[129].

Table A-1 : Valeurs de T1 et de T2 pour quelques tissus biologiques.

| Champ magnétique B0 | 1 T | 1,5 T | |
|--------------------------|---------|---------|---------|
| Tissus | T1 (ms) | T1 (ms) | T2 (ms) |
| Liquide céphalorachidien | 2500 | 3000 | 200 |
| Graisse | 180 | 200 | 90 |
| Substance Blanche | 500 | 750 | 90 |
| Substance grise | 350 | 500 | 75 |

Mesure du signal RMN

La durée des relaxations longitudinale et transversale ne sont pas les même et les deux phénomènes sont indépendants. La diminution de l'aimantation transversale \vec{M}_{xy} est plus rapide que la repousse de l'aimantation transversale \vec{M}_z . L'aimantation \vec{M} continue toujours à précesser autour de \vec{B}_0 et son extrémité décrit une spirale sur une surface conique dans le plan xOy. Ainsi, \vec{M}_{xy} qui est la projection de \vec{M} dans le plan xOy décrit une spirale dans ce même plan. Ce mouvement induit un champ magnétique appelé signal d'induction libre ou Free Induction Decay (FID). Une antenne de réception placée dans le plan xOy recueille le signal FID et le transforme en signal électrique mesurable. Le signal FID mesuré est une sinusoïde amortie par une exponentielle en T_2^* et correspond à la décroissance de l'aimantation transversale \vec{M}_{xy} (Figure A-12).

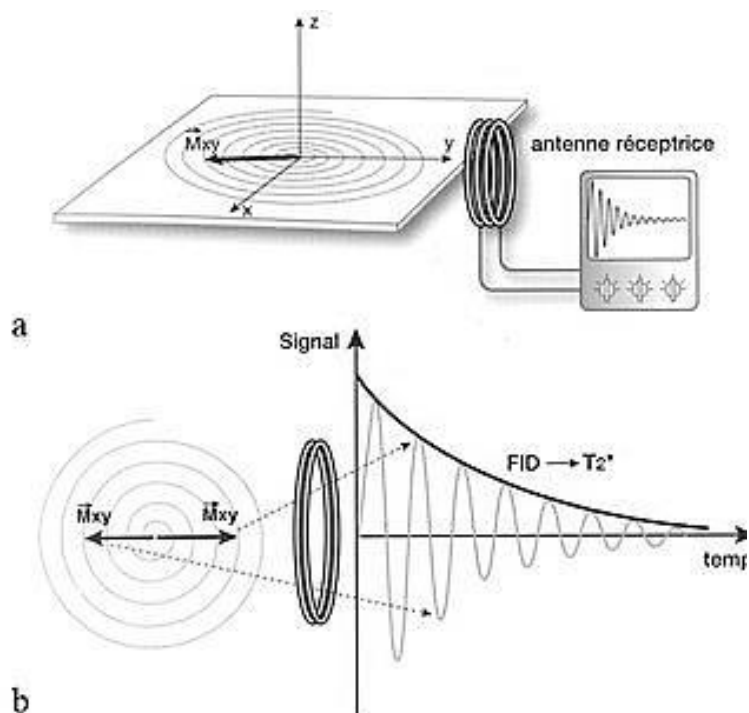


Figure A-12 : (a) Recueil du signal FID par l'antenne de réception (b) Représentation graphique de la décroissance du signal FID en fonction du temps [129].

Le temps de relaxation T_2^* est appelé temps de relaxation T_2 apparent. En effet si le champ magnétique B_0 était parfaitement homogène la décroissance du signal FID se ferait selon une exponentielle décroissante en T_2 . Mais le champ \vec{B}_0 n'est pas homogène et présente des inhomogénéités d'origine instrumentale encore appelées inhomogénéités d'origine propre. Le signal FID ainsi observé est lié à la fois aux inhomogénéités d'origine moléculaire et aux inhomogénéités d'origine propre qui sont constantes (Figure A-13).

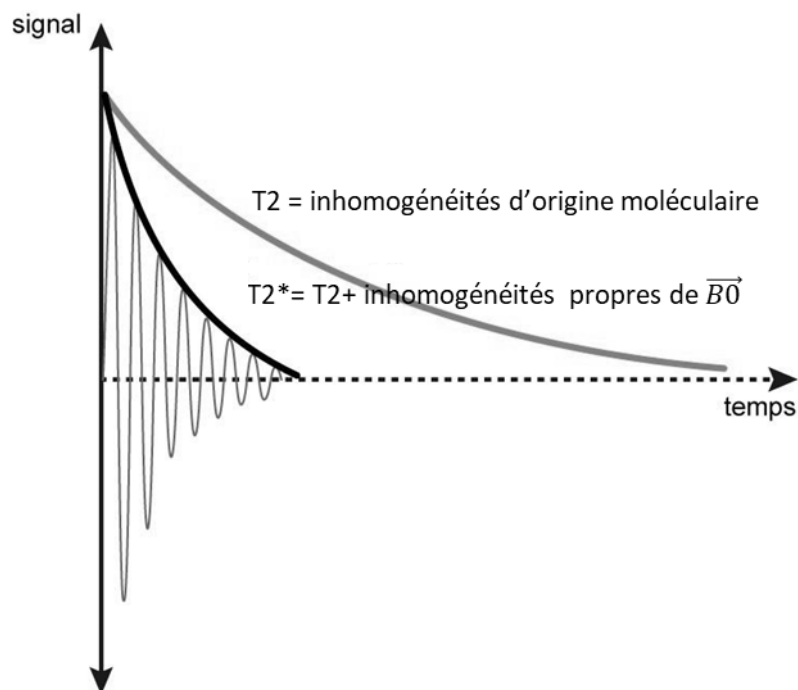


Figure A-13 : Spécification du T2 et du T2*[129][129].

Séquences de base en IRM

Une étape importante de l'IRM est bien sûr, le codage spatial du signal de RMN mais aussi l'exploitation des temps de relaxation pour générer du contraste pertinent dans les images. L'acquisition des images se fait par l'intermédiaire d'une séquence. Une séquence d'IRM, organise dans le temps et dans l'espace l'ensemble des événements indispensables à l'acquisition et la reconstruction des images. Ces événements sont principalement des impulsions radiofréquence et des gradients de champs magnétiques. Leurs enchaînements sont fixés par deux temps caractéristiques principaux : le temps d'écho (TE) et le temps de répétition (TR). Ces deux temps ont à la fois une influence sur le contraste produit par les structures imagées et sur l'acquisition des signaux avant leur codage spatiale. En effet, le TE est directement lié au moment où l'acquisition du signal est réalisée physiquement, et le TR est directement lié à la façon de recueillir et d'organiser les signaux. En IRM, les signaux recueillis le sont dans un espace de fréquences spatiales, dit espace de Fourier ou espace-k. Après l'application d'une transformée de Fourier 2D inverse permet de représenter les informations sous forme d'une image de l'objet. L'application de gradients de champs magnétiques permet, grâce à la relation de Larmor, de coder le signal de RMN selon son origine spatiale. Deux types de gradients sont utilisés pour le codage spatial de l'image : le codage par la fréquence et le codage par la phase. S'il existe plusieurs façons d'acquérir les données, la stratégie la plus courante est de reconstruire l'espace de Fourier ligne par ligne. Le temps de répétition TR est, de façon schématique, le temps consacré à la repousse de l'aimantation M_z après l'application d'une impulsion RF d'excitation, pour une ligne de plan de Fourier. Le choix des TR et TE notamment vont avoir une influence sur le contraste des tissus observés

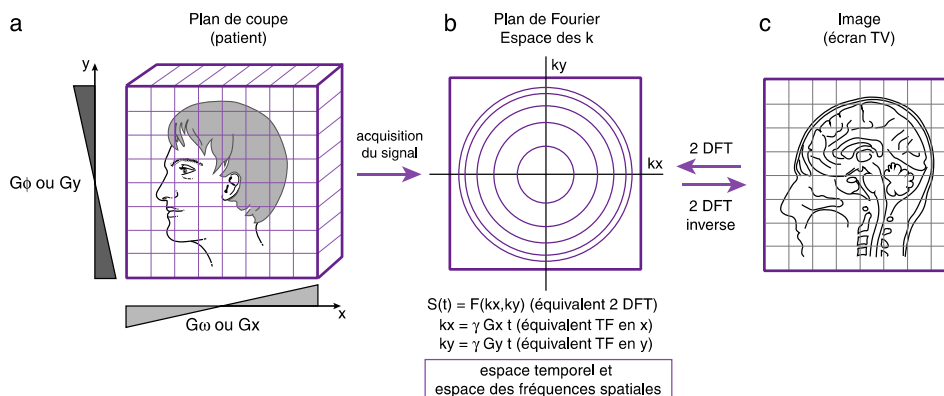


Figure A-14 : Principe de reconstruction de l'image par transformée de Fourier.

Il existe deux grandes familles de séquences IRM : la séquence d'écho de spin, et les séquences d'écho de gradient. Les autres séquences d'IRM découlent d'une variation ou d'une combinaison de ces deux séquences.

Séquence d'écho de spin :

Comme évoqué plus haut, après une impulsion de 90° , il y'a un déphasage rapide des spins en raison des inhomogénéités d'origine moléculaire et celles d'origine propre de B_0 . En appliquant une impulsion de 180° il est possible de s'affranchir des déphasages induits par les inhomogénéités propres et ainsi accéder au signal du T2. En effet, lorsqu'on applique une impulsion à 180° au temps $t=TE/2$, cette excitation inverse les déphasages (image en miroir) sans modifier le sens de rotation. Les spins qui précédaient le plus rapidement se retrouvent alors en arrière. Au bout d'un temps $2TE/2$, les spins sont à nouveau presque en phase donnant naissance à un signal dit d'écho de spin (Figure A-15). Dans ce cas, le vecteur d'aimantation transversale $\overline{M_{xy}}$ est plus petit que le précédent : les déphasages constants propres aux inhomogénéités de $\overline{B_0}$ ont été supprimés mais pas ceux liés à la relaxation spin-spin (inhomogénéités d'origine moléculaire). L'impulsion RF de 180° permet ainsi d'accéder à la décroissance du signal en T2 vrai et de remonter sur la courbe en T2 à partir du T2*. Mais le cycle ainsi défini ne permet d'obtenir qu'une ligne de la matrice image, pour obtenir les lignes suivantes il faut répéter le cycle d'impulsion 90° et 180° autant de fois qu'il y a de lignes de la matrice. Le temps qui sépare deux impulsions de 90° est, comme on l'a vu, le temps de répétition (TR).

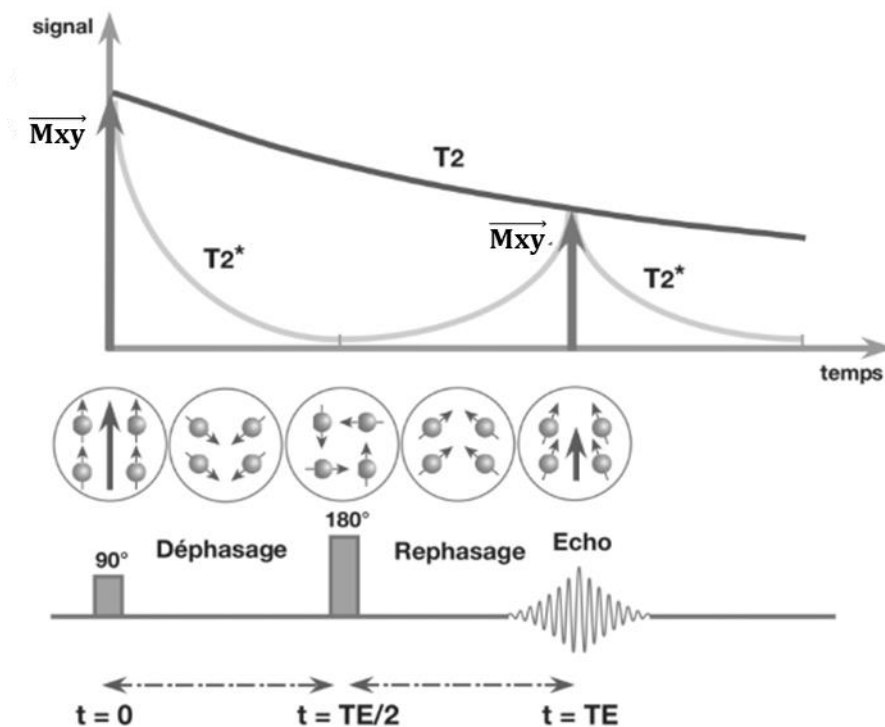


Figure A-15 : Chronologie des événements au cours du phénomène d'écho de spin [129].

Les séquences d'écho de spin sont les séquences la plus utilisées en imagerie et elle permet d'obtenir des images d'excellente qualité, mais l'inconvénient majeur de ces séquences est qu'elles sont longues.

Echo de gradient :

La séquence d'écho de gradient se distingue de celle d'écho de spin par un angle de bascule inférieur à 90° qui diminue la quantité d'aimantation basculée (Figure A-16). En revanche, le retour à l'équilibre s'effectue donc plus rapidement car l'aimantation longitudinale n'est pas nulle à l'application de l'impulsion RF (la repousse de \vec{M}_z est plus rapide). Cela permet de diminuer le temps de répétition (TR) entre chaque impulsion. Grâce à cela, les TR et les TE utilisés en écho de gradient peuvent être réduits de façon significative. Le principal intérêt de l'écho de gradient sera donc le gain de temps, qui autorise la réalisation d'une imagerie 3D. Contrairement à l'écho de spin, il n'y a d'excitation par une impulsion à 180° dans la séquence d'écho de gradient, ce qui fait que l'on ne s'affranchit pas des inhomogénéités de champ propre, le signal mesuré est donc pondéré en $T2^*$. Pour cette raison, les séquences d'écho de gradient seront donc plus sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique par rapport aux séquences en écho de spin. Compte tenu de l'absence de l'impulsion RF à 180° le signal écho de gradient est obtenu par l'application d'un gradient de lecture bipolaire dans la direction du codage en fréquence.

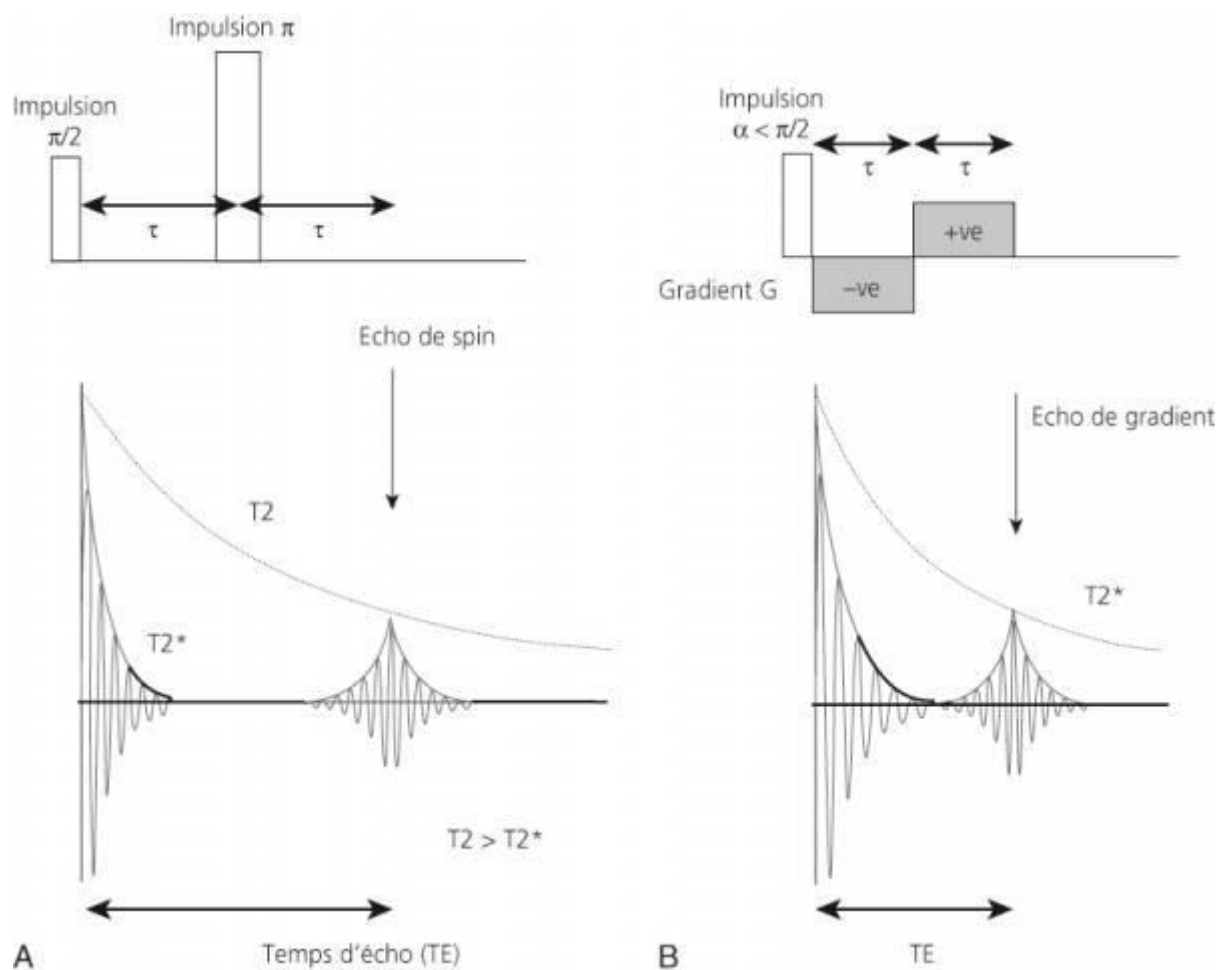


Figure A-16 : Schéma simplifié de la chronologie et de la formation de l'écho de spin (A) et de l'écho de gradient (B)

Le choix des TR, TE, et angles de bascule pour les séquences d'écho de gradient, vont permettre de mettre en évidence de temps de relaxation entre les tissus. En pratique, on parle d'image pondérée en densité de protons, d'images pondérées T1 et d'images pondérées T2.

B.Principe de la Tomodensitométrie

Principe physique :

La tomodensitométrie (TDM) est une technique d'imagerie utilisée en radiodiagnostic depuis les années 1970. Elle est utilisée dans beaucoup d'applications cliniques dont le diagnostic du cancer ainsi que la planification des traitements proposés. La TDM sert à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus du patient et à reconstituer des images 2D et 3D des structures anatomiques grâce à un appareil appelé tomodensitomètre. Le tomodensitomètre, encore appelé scanner est constitué d'un tube à rayons X faisant face à une ou plusieurs barrettes de détecteurs. Durant l'acquisition l'ensemble tube à rayons X - détecteurs tourne autour du patient. Le tube à rayons X génère des rayons X qui traversent le corps du patient en interagissant plus ou moins avec les tissus. De cette interaction résulte une atténuation du faisceau de rayons X ayant traversé le patient. L'atténuation des faisceaux de rayon X à la traversée d'un objet homogène est donnée par :

$$I = I_0 e^{-\mu \cdot d} \quad (\text{B.1})$$

Avec I : intensité du rayonnement transmis, I_0 l'intensité du rayonnement incident, μ le coefficient d'atténuation linéaire (en cm^{-1}), et d l'épaisseur de l'objet en cm.

Le coefficient d'atténuation (μ) exprime la probabilité qu'un photon interagisse avec la matière. Il est caractéristique du matériau (tissu du corps par exemple) et dépend de l'énergie des rayons X. En imagerie de projection (Figure B-1), l'image est une mesure de la quantité de rayonnement qui traverse le patient, elle somme les atténuations des différents tissus traversés. De ce fait, l'imagerie de projection permet de mettre en évidence le contour des tissus de fort contraste sans situer les objets en profondeur (image 2D). Si l'on néglige le rayonnement diffusé, la fluence de rayonnement ayant traversé le patient est donnée par :

$$\varphi(x, y) = \varphi_0 e^{-\mu_1 z_1(x,y) - \mu_2 z_2(x,y) - \mu_3 z_3(x,y) \dots} \quad (\text{B.2})$$

φ_0 est la fluence au point (x,y) en l'absence du patient, μ_i sont les coefficients d'atténuation linéaire et z_i les épaisseurs de tissu traversés par le faisceau avant d'atteindre le point (x,y) .

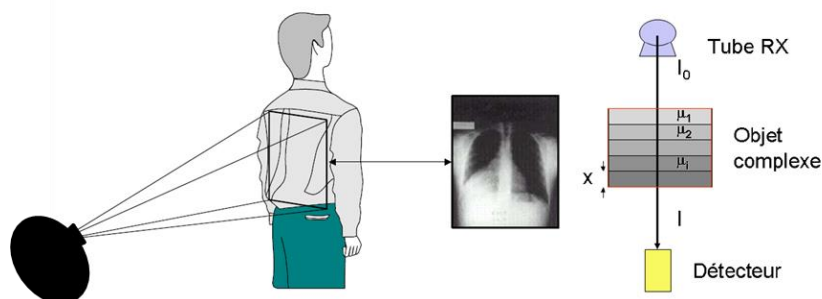


Figure B-1 : Principe de l'imagerie par projection [137].

En TDM les coefficients d'atténuation sont mesurés par les détecteurs sur chaque coupe anatomique traversée par le rayonnement. La détermination du coefficient d'atténuation est

faite à partir de plusieurs incidences du faisceau de rayons X. Pour ce faire la TDM réalise des projections du patient sous toute une série d'angles différents. Les informations numériques provenant de ces projections sont ensuite traitées informatiquement pour définir les valeurs des coefficients d'atténuation qui sont convertis en niveaux de gris, très souvent représentés dans une matrice 512 x 512 pixels. Ainsi chaque voxel de l'image reconstruite correspond à un coefficient d'atténuation (encore appelé densité) qui est exprimé en unités Hounsfield (UH) ou nombre CT. Les unités Hounsfield ont une échelle qui va de -1000 pour l'air à +3000, 0 correspondant à la densité de l'eau, +3000 étant la densité de l'os compact. La formule reliant le coefficient d'atténuation linéaire et le nombre CT est donné par :

$$NCT = 1000 \times \frac{\mu_{\text{tissu}} - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}} \quad (\text{B.3})$$

Avec NCT le nombre CT en HU, μ_{tissu} coefficient d'atténuation linéaire du tissu en cm^{-1} et μ_{eau} , le coefficient d'atténuation linéaire de l'eau en cm^{-1} .

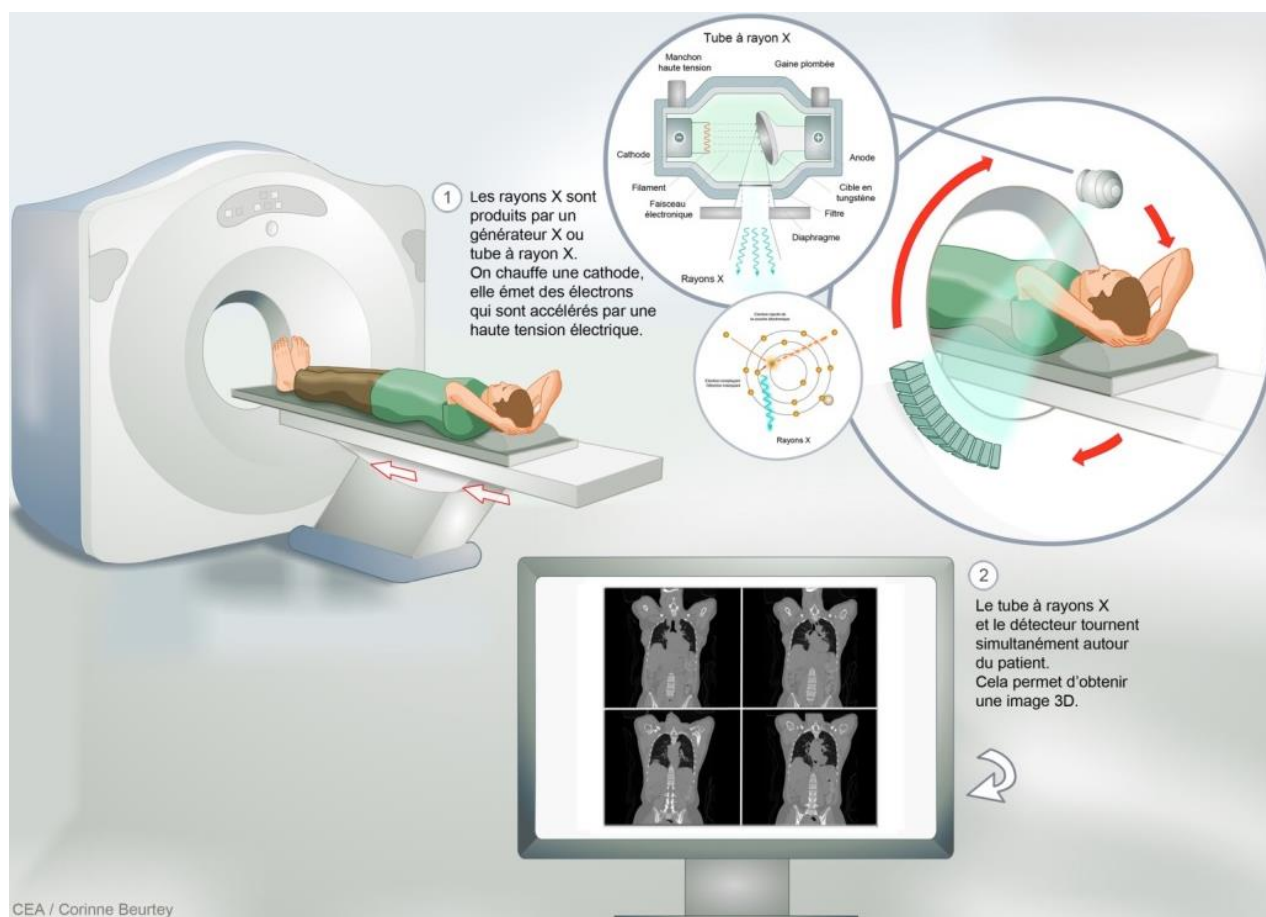


Figure B-2 : Schéma de fonctionnement d'un scanner [66].

Les différents types de tomodesitomètres :

Depuis sa création en 1972, le tomodesitomètre a connu plusieurs améliorations : on distingue ainsi plusieurs générations de tomodesitomètres (Figure B-3).

Dans le tomodesitomètre de première génération, le tube à rayons X et un seul détecteur effectuent un mouvement de translation puis l'ensemble effectue une rotation d'un angle donné et puis une nouvelle translation. Le tube à rayon X a un faisceau en pinceau, mais le détecteur unique rend ce système lent, le temps d'acquisition d'une coupe est de 15 minutes. Dans la deuxième génération, le mouvement du dispositif tube-détecteur est également de type translation-rotation mais avec un faisceau en éventail et 30 détecteurs. Par rapport à la première génération, le passage d'un détecteur à plusieurs détecteurs dans la deuxième génération réduit le temps d'acquisition d'une coupe qui peut descendre à 18 secondes [138]. La troisième génération de tomodesitomètre est la géométrie la plus utilisée de nos jours [138] : le faisceau de rayons X est en éventail, en face du tube se trouvent une ou plusieurs barrettes de détecteurs et l'ensemble tourne de manière solidaire autour du patient. Le faisceau en éventail est suffisamment large (ouverture entre 45° et 55°) pour couvrir tout le patient et ainsi supprimer le mouvement de translation. Le mouvement du dispositif tube-détecteurs est dit de rotation-rotation. Le tomodesitomètre de 3ème génération possède plusieurs centaines de détecteurs (700 à 900) permettant ainsi de faire l'acquisition d'une coupe en quelques secondes avec une rotation à 360° du système tube-détecteur.

La rapidité d'acquisition permet l'exploration de tout un organe à chacune de ses phases grâce à des acquisitions successives. Ainsi, il est possible d'analyser le foie avant l'injection du produit de contraste, puis lors de ses phases artérielle, portale et d'équilibre, pour améliorer ainsi la détection et la caractérisation des lésions.

Dans cette génération on distingue deux types de scanners selon le système de détection : le scanner mono-barrette possède une seule barrette de détecteurs dans l'axe longitudinal, et le scanner multi-barrette (MDCT) qui comporte plusieurs barrettes de détecteurs situées les unes à côté des autres dans la direction longitudinale. Le scanner multi-barrettes présente une vitesse d'acquisition accrue et une meilleure résolution spatiale par rapport au scanner monobarrette [139].

La quatrième génération de tomodesitomètre possède une couronne de détecteurs qui entoure le patient, seul le tube à rayon X est animé d'un mouvement de rotation. Cette géométrie a permis de supprimer les artefacts circulaires que l'on pouvait retrouver dans les images des scanners de 3ème génération, mais le coût élevé a limité la fabrication de tels systèmes.

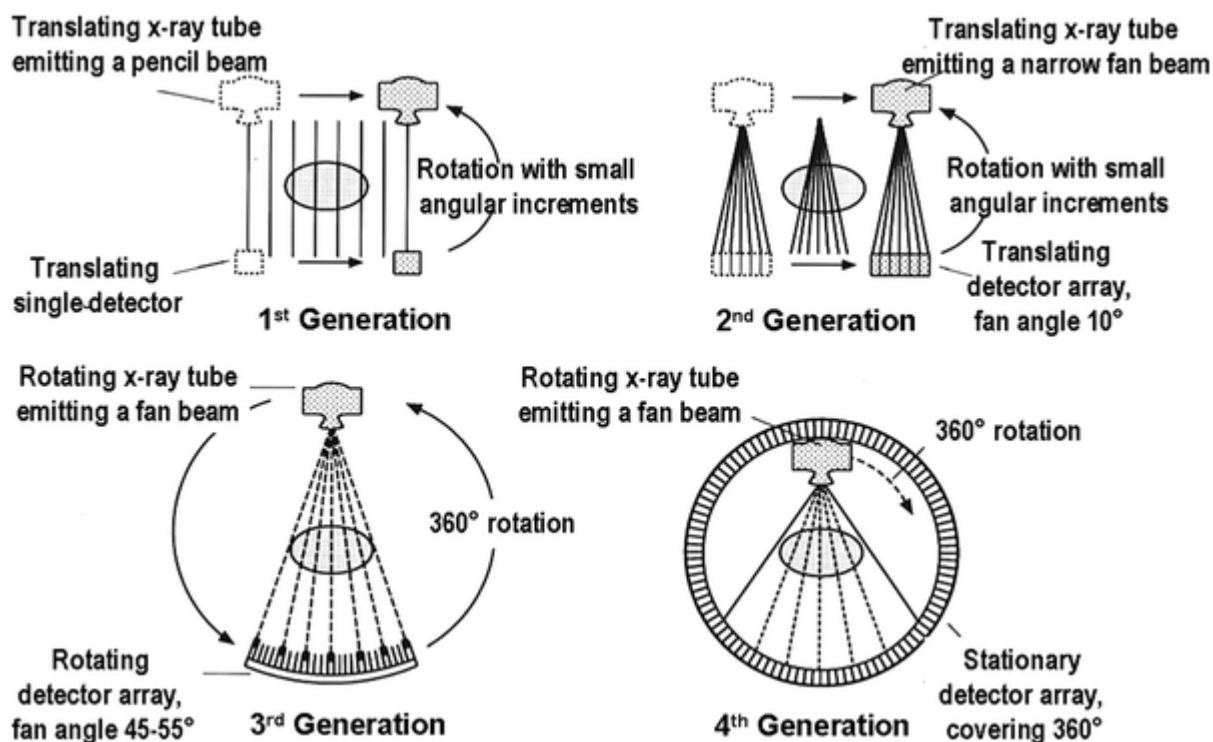


Figure B-3 : Schéma de conception et d'acquisition des quatre générations de tomodynamomètre [138].

Géométrie du tomodynamomètre :

Le tomodynamomètre est constitué d'un tube à rayons X, d'un système de collimation primaire situé en amont du patient et en aval du tube à rayons X, et d'une collimation secondaire placée devant le détecteur (Figure B-4).

La collimation primaire calibre le faisceau de rayons X en fonction de l'épaisseur de la coupe souhaitée et détermine le nombre de coupes dans le cas du TDM multibarrette tandis que la collimation secondaire limite le rayonnement diffusé par le patient.

Le tube à rayons X est alimenté par un générateur qui délivre une tension continue (80 à 150 kV) et un courant constant (10 à 800 mA). Entre le tube à rayon X et la collimation primaire se trouve le filtre qui rend les spectres de rayonnement étroits et monochromatiques.

Les détecteurs sont constitués de scintillateurs et de photodiodes qui permettent de transformer les rayons X en signal électrique.

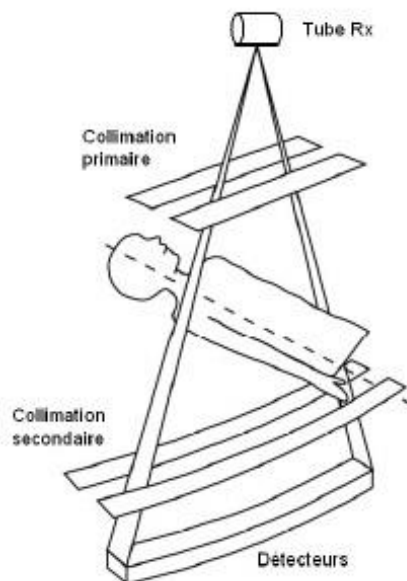


Figure B-4 : Schéma du système de collimation du TDM

Le Cone Beam CT (CBCT) :

En plus du TDM conventionnel, on distingue le Cone beam CT ou « Tomographie Volumique à faisceaux coniques » (CBCT) qui a fait son apparition en 1994. Le CBCT utilise une source de rayons X dont la projection du faisceau en forme conique permet de balayer l'ensemble du volume à explorer en une seule rotation réduisant ainsi le temps d'acquisition. Dans ce système, la détection du faisceau se fait sur un capteur plan (Figure B-5).

Dans le scanner conventionnel, le patient est imagé coupe par coupe et l'image est obtenue en empilant les coupes pour obtenir de multiples représentations 2D qui sont reconstruites en volume 3D tandis qu'en CBCT le volume 3D obtenu à partir des projections est reconstruit en coupes axiales 2D. La technologie du CBCT permet d'obtenir des voxels cubiques avec une résolution spatiale isotropique contrairement au scanner conventionnel qui peut présenter des imprécisions sur la reconstruction de l'élément anatomique concerné. Cependant la géométrie plane du système de détection du CBCT nécessite de très petits éléments de détecteurs qui font que les images obtenues peuvent être très bruitées par rapport au CT.

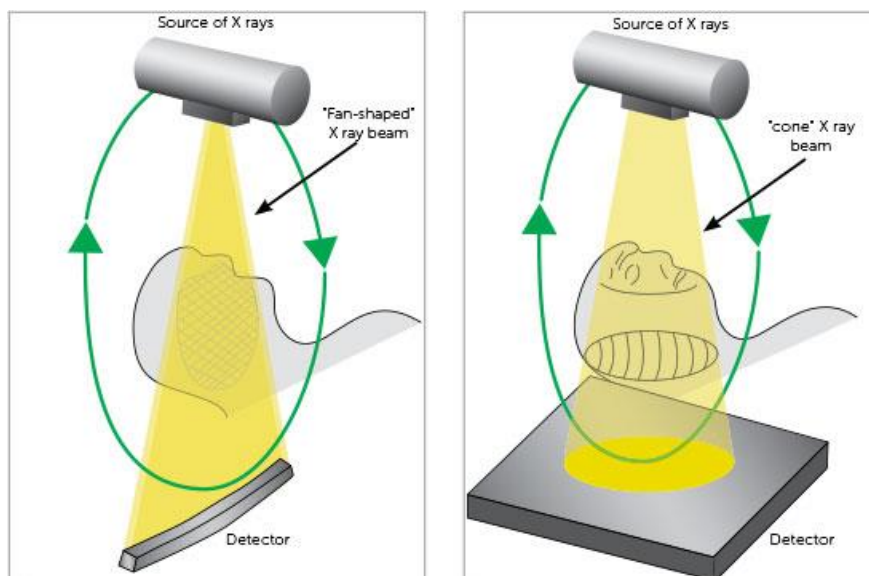


Figure B-5 : schéma de projection de radiographies montrant les différences sur l'acquisition d'image entre un faisceau en éventail et un faisceau conique [140].

Reconstruction des coupes :

Les signaux électriques générés par les détecteurs sont définis par leurs fréquences. Ces signaux correspondent aux projections acquises qui sont empilées en fonction de la valeur de l'angle de projection : cette représentation est appelée sinogramme (Figure B-6). L'image est ainsi reconstruite à partir de ce sinogramme grâce à des algorithmes de reconstruction spécifiques. Ils existent plusieurs techniques de reconstruction d'images, la plus ancienne et la plus simple étant la rétroprojection simple [141]. Elle consiste à projeter en sens inverse (rétroprojeter) la valeur de chaque projection sur le plan de reconstruction. Cette technique fournit des images avec des artefacts en étoile. La rétroprojection filtrée qui est la méthode la plus utilisée en TDM multiplie la transformée de Fourier des projections pour corriger ces artefacts en étoile. Plusieurs types de reconstruction sont actuellement utilisés, dans le cas du CBCT les algorithmes sont plus robustes compte tenu des artefacts qui sont liés au système de détection et à la réduction des doses.

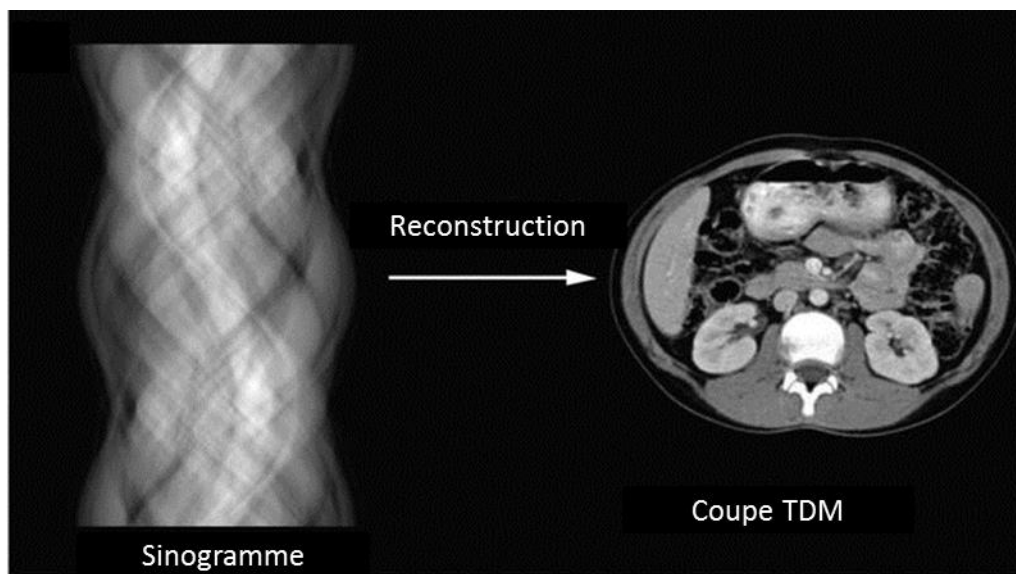


Figure B-6 : Reconstruction de sinogramme en CT [142].

C. Les différentes technologies d'impression 3D

L'impression 3D est un procédé de fabrication additive basé sur le principe de conversion d'un modèle numérique en un objet solide en trois dimensions. Différentes technologies d'impression 3D se sont développées dans l'industrie dans l'objectif commun de créer un modèle physique couche par couche. Ces techniques ont été classées en sept catégories selon la norme anglaise ASTM F2792-12a Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies, publiée par l'American Society for Testing and Materials (ASTM) [143].

On distingue alors, l'impression 3D basée sur la technologie de la stéréolithographie (SLA), le dépôt de matière fondue, la technique de projection de gouttes de matériau, la méthode basée sur la solidification de poudre sous l'action d'une source d'énergie, la projection de poudre dans un flux d'énergie, la projection de liant sur poudre et le procédé par lamination des feuilles.

Le dépôt de matière fondue :

Le procédé d'impression 3D par dépôt de matière fondue (FDM) est la technique la plus ancienne après la SLA. Elle est souvent considérée comme la technique la plus simple d'impression 3D. L'impression repose sur trois éléments : un plateau d'impression, une bobine de filament et une buse d'extrusion (tête d'impression). Le matériau (filament) chauffé et fondu est délivré via la buse d'extrusion. La buse, guidée par un moteur, suit le chemin défini par le fichier d'impression pour réaliser la pièce, en se déplaçant couche par couche sur un support (Figure C-1). L'épaisseur d'une couche est d'environ 100 μm à 300 μm .

Les matériaux utilisés en FDM sont essentiellement des polymères, comme l'acide polylactique (PLA), l'acrylonitrile butadiène styrène (ABS), le polycarbonate, mais peuvent aussi être des matériaux composites résinés, à base de métal, de verre, de carbone, ou encore des thermoplastiques techniques pour des applications spécifiques dans le domaine de l'aéronautique, du médical, de l'automobile et de l'électronique. Ce type d'impression peut également être utilisé dans le domaine alimentaire (chocolat) ou dans le bâtiment (impression du béton) [144].

Les principaux avantages de l'imprimante 3D à FDM résident dans son faible coût, la simplicité d'utilisation et sa vitesse d'impression. Cependant, ce procédé présente une faible résolution et une faible précision en comparaison aux autres techniques.

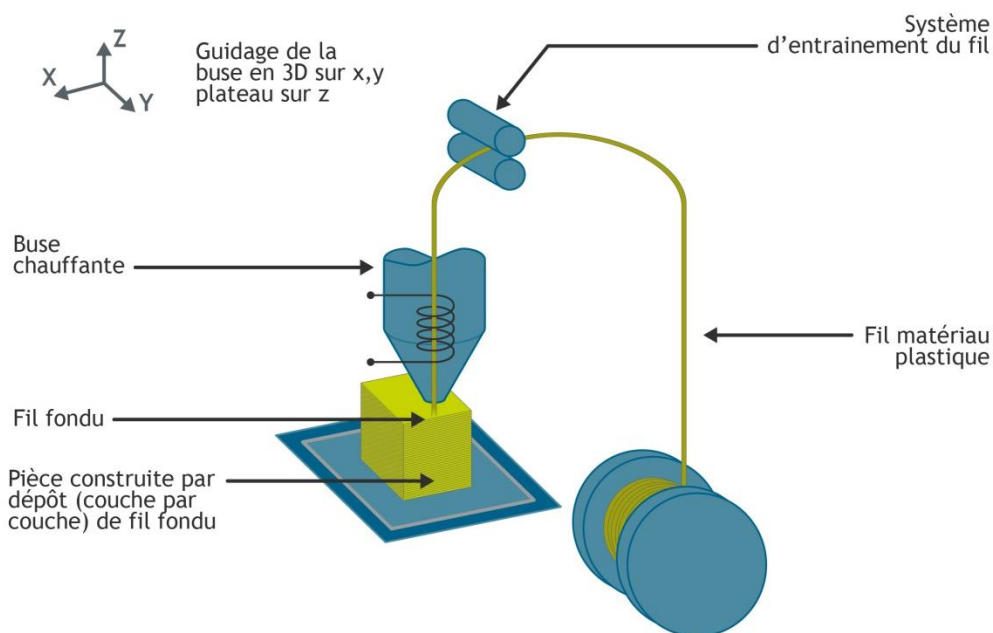


Figure C-1 : Schéma du principe de l'impression 3D par dépôt de matière fondue(FDM)[145]

Projection de gouttes de matériau :

La technique de fabrication additive par projection de gouttes de matériau consiste à déposer des gouttes de matériau couche par couche pour la fabrication des pièces (Figure C-2). Les gouttes sont projetées avec précision grâce au déplacement latéral de la tête de manière à fabriquer la couche en cours. Les gouttelettes déposées sont solidifiées après le dépôt par photopolymérisation ou par refroidissement. La technologie de projection de gouttes utilise souvent des jets de résine photosensible et rayons UV ou des jets de matériaux thermoplastiques.

Du fait de sa haute résolution (jusqu'à 0.016 mm) et de sa précision, ce procédé fournit des pièces de très bonne qualité [146].

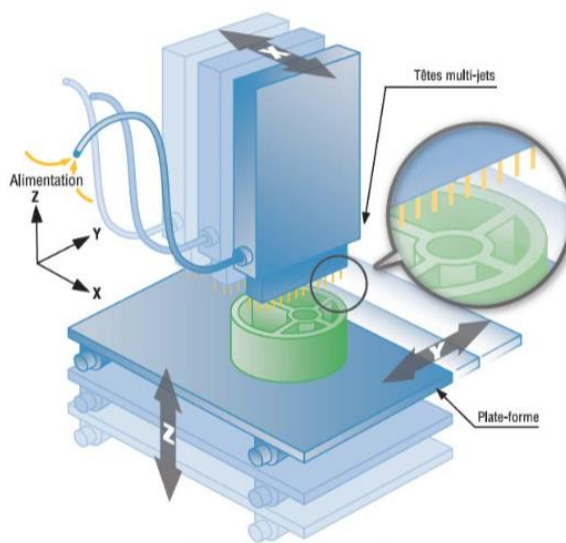


Figure C-2 : Schéma de principe de projection de gouttes de matériau [122].

La Solidification de poudre sous l'action d'une source d'énergie :

Dans cette technologie, une source thermique permet de solidifier de façon sélective une partie bien définie d'un lit de poudre. L'énergie thermique provient du balayage par un faisceau laser ou un faisceau d'électrons. A son passage le faisceau d'électrons (ou le laser) fait fondre la poudre en créant une couche qui se superpose à la couche précédente puis une raclette étale la poudre de nouveau (Figure C-3). A la fin du processus, il est nécessaire d'attendre le refroidissement de la pièce et de la poudre non utilisée avant de retirer la pièce. Ceci permet d'éviter les chocs thermiques. A la sortie, la pièce est nettoyée pour retirer les résidus de poudre non utilisée. Cette technologie utilise des matériaux de fabrication tels que les poudres métalliques, les polymères, les céramiques ou les composites.

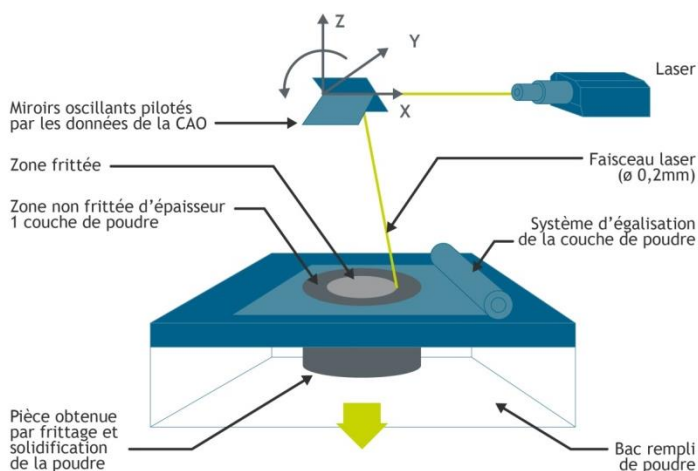


Figure C-3 : Schéma du principe de la solidification de poudre sous l'action d'une source d'énergie [145]

Projection de poudre dans un flux d'énergie :

Elle consiste à faire fondre des poudres grâce à un laser afin de générer un dépôt aux dimensions définies par le fichier CAO. Une buse assure l'injection de la poudre dans le faisceau laser qui fait fondre la poudre injectée pour générer des dépôts aux dimensions souhaitées (Figure C-4). Les matériaux utilisables sont des matériaux en métal (poudre de titane, acier inox, bases nickel).

Les principaux domaines d'applications industrielles de ce procédé de fabrication additive sont l'aéronautique, l'aérospatiale, la défense, le nucléaire et le médical.

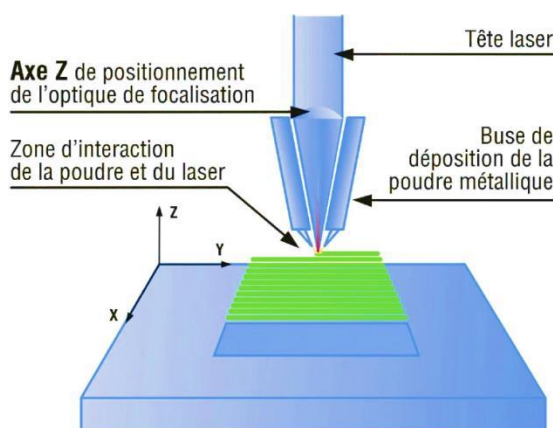


Figure C-4 : Schéma de principe de l'impression par projection de poudre dans un flux d'énergie [122].

Projection d'un liant sur un substrat de type poudre :

Le procédé de projection de liant, consiste en l'application de liants liquides sur des couches de poudre pour construire les différentes pièces (Figure C-5). Une tête d'impression comportant plusieurs buses dépose de manière sélective un agent de liaison sur une couche de matériau en poudre préalablement déposée par un racloir. Le liant agglomère les grains de poudre qui se collent entre eux. Ensuite le plateau descend d'un incrément et l'impression se poursuit. La pièce est obtenue par la succession des couches de poudre liées entre elles. Les liants utilisés peuvent être de nature organique ou inorganique.

La poudre non utilisée peut servir de support pour la pièce, elle est évacuée à la fin de l'impression. En post-traitement, une infiltration de durcisseur est réalisée dans la pièce afin de la consolider et supprimer le toucher granuleux.

Ce procédé est utilisé pour fabriquer des composants métalliques, céramiques et polymères, les matériaux utilisables sont des composites divers (plâtre, élastomère, céramique, composite, cellulose), des alliages acier, inox etc. Bien que cette technologie soit rapide, elle

fournit des pièces avec moins de détails et des finitions moins abouties par rapports à certaines technologies.

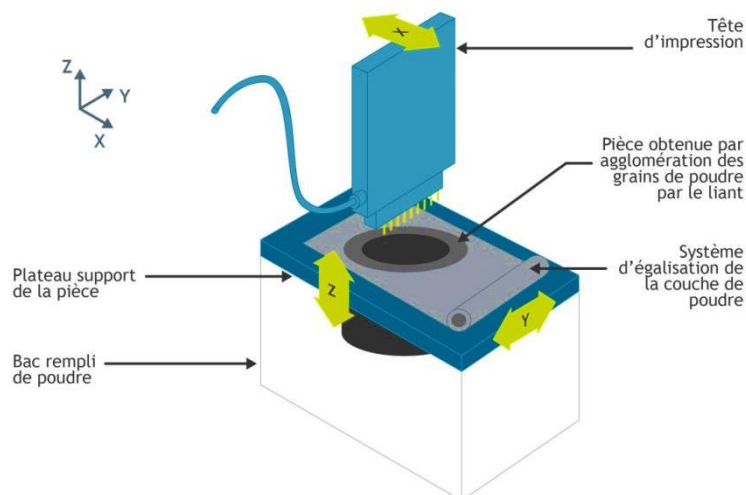


Figure C-5 : Schéma de principe d'une imprimante 3D utilisant la technique de projection d'un liant sur un substrat de type poudre [145].

Lamination des feuilles :

Cette technique de fabrication additive est basée sur le collage et l'empilement de couches découpées (Figure C-6). Le processus consiste en un collage d'une série de pièces de mêmes épaisseurs de matériau. D'abord, l'imprimante effectue une décomposition automatique de l'objet en une série de couches élémentaires complémentaires appelées strates ou feuilles. Chacune de ces feuilles est obtenue par découpe laser, par découpe au fil, ou par tout autre moyen de découpe à partir de matériaux en plaques. Chaque strate se joint à la suivante grâce à des thermo adhésifs situés sur l'une de ses faces. Toutes ces strates sont ensuite positionnées par des inserts ou par des éléments d'imbrication puis assemblées afin de reconstituer la pièce finale.

L'utilisation de ces procédés est surtout dédiée à la réalisation de prototypes, de modèles et outillages pour la fonderie et la plasturgie, mais sa technologie permet un large choix de matériaux car n'importe quel type de plaques ou feuilles peut être utilisé.

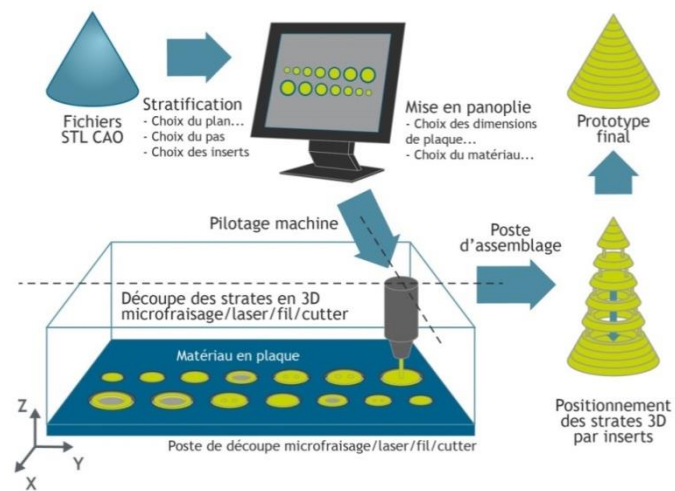


Figure C-6 : Schéma du principe de fonctionnement de l'impression 3D par lamination de feuilles [145]

Bibliographie

- [1] A. Tang, O. Hallouch, V. Chernyak, A. Kamaya, and C. B. Sirlin, "Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis," *Abdom. Radiol.*, vol. 43, no. 1, pp. 13–25, Jan. 2018.
- [2] G. Savitha, V. Vishnupriya, and S. Krishnamohan, "Hepatocellular carcinoma- A review," *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 9, no. 8. Pharmainfo Publications, pp. 1276–1280, 01-Aug-2017.
- [3] R. Bastiaannet, S. C. Kappadath, B. Kunnen, A. J. A. T. Braat, M. G. E. H. Lam, and H. W. A. M. de Jong, "The physics of radioembolization.," *EJNMMI Phys.*, vol. 5, no. 1, p. 22, Nov. 2018.
- [4] C. Simoncini, "Patient-specific numerical modelling for the optimisation of HCC Selective Internal Radiation Therapy: an image based approach," May 2017.
- [5] G. Hamarneh and P. Jassi, "VascuSynth: Simulating Vascular Trees for Generating Volumetric Image Data with Ground Truth Segmentation and Tree Analysis."
- [6] J. Ferlay *et al.*, "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.," *Int. J. cancer*, vol. 136, no. 5, pp. E359-86, Mar. 2015.
- [7] IARC, "Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018," 2018.
- [8] Y. A. Ghouri, I. Mian, and J. H. Rowe, "Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis.," *J. Carcinog.*, vol. 16, p. 1, 2017.
- [9] S. Antoni, I. Soerjomataram, B. Møller, F. Bray, and J. Ferlay, "An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence," *Bull. World Health Organ.*, vol. 94, no. 3, pp. 174–184, Mar. 2016.
- [10] G. Brar *et al.*, "Hepatocellular carcinoma (HCC) survival by etiology: A SEER-Medicare database analysis.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 37, no. 4_suppl, pp. 201–201, Feb. 2019.
- [11] A. Baecker, X. Liu, C. La Vecchia, and Z.-F. Zhang, "Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors.," *Eur. J. Cancer Prev.*, vol. 27, no. 3, pp. 205–212, 2018.
- [12] T. Germain, S. Favelier, J.-P. Cercueil, A. Denys, D. Krausé, and B. Guiu, "La segmentation hépatique : trucs et astuces pratiques," *J. Radiol. Diagnostique Interv.*, vol. 95, no. 11, pp. 993–1006, Nov. 2014.
- [13] "La segmentation hépatique. – MEDECINE FACILE." [Online]. Available: <https://medecinefa.wordpress.com/la-segmentation-hepatique/>. [Accessed: 27-Nov-2019].

- [14] C. Couinaud, D. Houssin, and Impr. Maugein), *Partition réglée du foie pour transplantation : contraintes anatomiques*. C. Couinaud.
- [15] K. T. Patton and G. A. Thibodeau, *Mosby's handbook of anatomy & physiology*. .
- [16] "Cancer Staging - National Cancer Institute." [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>. [Accessed: 27-Nov-2019].
- [17] S.-D. Wu, Y.-S. Ma, Y. Fang, L.-L. Liu, D. Fu, and X.-Z. Shen, "Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 38, no. 3, pp. 218–225, May 2012.
- [18] L. Mellal, "Modélisation et commande de microrobots magnétiques pour le traitement ciblé du cancer," Dec. 2016.
- [19] G. De, J.-F. Blanc Coordonnateur (bordeaux, and J.-C. Barbare, "Recommandations communes avec l'AFEF, la SIAD, la SFR et la FRI."
- [20] J. Bruix *et al.*, "Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver.," *J. Hepatol.*, vol. 35, no. 3, pp. 421–30, Sep. 2001.
- [21] R. Kumari, M. K. Sahu, A. Tripathy, K. Uthansingh, and M. Behera, "Hepatocellular carcinoma treatment: hurdles, advances and prospects," *Hepatic Oncol.*, vol. 5, no. 2, p. HEP08, Apr. 2018.
- [22] L. Andreana *et al.*, "Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) by intra-arterial infusion of radio-emitter compounds: Trans-arterial radio-embolisation of HCC," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 38, no. 6, pp. 641–649, Oct. 2012.
- [23] V. Mazzaferro *et al.*, "Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 1001–1007, Apr. 2008.
- [24] L. Crocetti and R. Lencioni, "Thermal ablation of hepatocellular carcinoma.," *Cancer Imaging*, vol. 8, no. 1, pp. 19–26, Feb. 2008.
- [25] T. Hodgkinson, "Clinical Review Criteria Therasphere and SIR Sphere for Unresectable Hepatocellular Carcinoma • SIRT (Selective Internal Radiation Therapy)," 2002.
- [26] J. M. Llovet *et al.*, "Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 4, pp. 378–390, Jul. 2008.
- [27] J.-L. Raoul, A. Forner, L. Bolondi, T. T. Cheung, R. Kloeckner, and T. de Baere, "Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 72, pp. 28–36, Jan. 2019.
- [28] R. Lencioni, T. de Baere, M. C. Soulen, W. S. Rilling, and J.-F. H. Geschwind, "Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data," *Hepatology*, vol. 64, no. 1, pp. 106–116, Jul. 2016.
- [29] L. Piron, C. Cassinotto, and B. Guiu, "Interventional radiology of liver tumors," *Presse Medicale*, vol. 48, no. 10. Elsevier Masson SAS, pp. 1156–1168, 01-Oct-2019.

- [30] R. J. Lewandowski and R. Salem, "Yttrium-90 radioembolization of hepatocellular carcinoma and metastatic disease to the liver.," *Semin. Intervent. Radiol.*, vol. 23, no. 1, pp. 64–72, Mar. 2006.
- [31] I. M. ARIEL, "TREATMENT OF INOPERABLE PRIMARY PANCREATIC AND LIVER CANCER BY THE INTRA-ARTERIAL ADMINISTRATION OF RADIOACTIVE ISOTOPES (Y90 RADIATING MICROSPHERES).," *Ann. Surg.*, vol. 162, no. 2, pp. 267–78, Aug. 1965.
- [32] E. D. Grady, "Internal radiation therapy of hepatic cancer.," *Dis. Colon Rectum*, vol. 22, no. 6, pp. 371–5, Sep. 1979.
- [33] V. M. Meade, M. A. Burton, B. N. Gray, and G. W. Self, "Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours," *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 1, pp. 37–41, Jan. 1987.
- [34] J. H. Anderson, W. J. Angerson, N. Willmott, D. J. Kerr, C. S. McArdle, and T. G. Cooke, "Regional delivery of microspheres to liver metastases: the effects of particle size and concentration on intrahepatic distribution.," *Br. J. Cancer*, vol. 64, no. 6, pp. 1031–4, Dec. 1991.
- [35] S. Houle *et al.*, "Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres.," *Radiology*, vol. 172, no. 3, pp. 857–860, Sep. 1989.
- [36] J. E. Dancy *et al.*, "Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres.," *J. Nucl. Med.*, vol. 41, no. 10, pp. 1673–81, Oct. 2000.
- [37] J. C. Andrews, S. C. Walker, R. J. Ackermann, L. A. Cotton, W. D. Ensminger, and B. Shapiro, "Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up.," *J. Nucl. Med.*, vol. 35, no. 10, pp. 1637–44, Oct. 1994.
- [38] M. T. M. Reinders *et al.*, "Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 41, no. 10, pp. 1579–1589, Oct. 2018.
- [39] F. Deprez and M. Ebir, "La Radio-embolisation du point de vue... du Radiologue Interventionnel."
- [40] B. B. Toskich and D. M. Liu, "Y90 Radioembolization Dosimetry: Concepts for the Interventional Radiologist," *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 22, no. 2, pp. 100–111, Jun. 2019.
- [41] "Sirtex - Package Insert." [Online]. Available: <https://www.sirtex.com/au/clinicians/package-insert/>. [Accessed: 25-Nov-2019].
- [42] R. W. Howell *et al.*, "The MIRD perspective 1999. Medical Internal Radiation Dose Committee.," *undefined*, 1999.
- [43] E. Garin, Y. Rolland, and J. Edeline, "90Y-Loaded Microsphere SIRT of HCC Patients With Portal Vein Thrombosis: High Clinical Impact of 99mTc-MAA SPECT/CT-Based Dosimetry," *Semin. Nucl. Med.*, vol. 49, no. 3, pp. 218–226, May 2019.
- [44] H. Dittmann *et al.*, "A Prospective Study of Quantitative SPECT/CT for Evaluation of

- Lung Shunt Fraction Before SIRT of Liver Tumors.," *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 9, pp. 1366–1372, Sep. 2018.
- [45] B. A. Seinstra *et al.*, "Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial.," *Trials*, vol. 13, p. 144, Aug. 2012.
- [46] A. K. T. Tong, Y. H. Kao, C. W. Too, K. F. W. Chin, D. C. E. Ng, and P. K. H. Chow, "Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry.," *Br. J. Radiol.*, vol. 89, no. 1062, p. 20150943, Jun. 2016.
- [47] R. Salem *et al.*, "Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 46, no. 8, pp. 1695–1704, Jul. 2019.
- [48] G. B. et al. Garin E, Tselikas L, "A multicentric randomised study demonstrating the impact of MAA based dosimetry on tumour response with 90Y loaded glass microsphere SIRT for HCC: interim analysis of IIS Dosisphere," *GEST*, no. Poster presentation ECIO 2019 & oral presentation, 2019.
- [49] E. Garin *et al.*, "Personalized dosimetry with intensification using 90Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis.," *J. Nucl. Med.*, vol. 56, no. 3, pp. 339–46, Mar. 2015.
- [50] A. Saini *et al.*, "History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma," *J. Clin. Med.*, vol. 8, no. 1, p. 55, Jan. 2019.
- [51] E. Garin *et al.*, "Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 40, no. 7, pp. 1057–1068, Jul. 2013.
- [52] T.-H. Wang *et al.*, "Combined Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy and external beam radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: From clinical aspects to dosimetry.," *PLoS One*, vol. 13, no. 1, p. e0190098, 2018.
- [53] E. Garin, Y. Rolland, B. Campillo-Gimenez, and J. Edeline, "Negative phase 3 study of 90Y microspheres versus sorafenib in HCC," *Lancet Oncol.*, vol. 19, no. 2, p. e70, Feb. 2018.
- [54] P. J. Navin and S. K. Venkatesh, "Hepatocellular Carcinoma: State of the Art Imaging and Recent Advances.," *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 7, no. 1, pp. 72–85, Mar. 2019.
- [55] H. Arif-Tiwari *et al.*, "MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices.," *Diagn. Interv. Radiol.*, vol. 20, no. 3, pp. 209–21, 2014.
- [56] M. B. Pitton, R. Kloeckner, S. Herber, G. Otto, K. F. Kreitner, and C. Dueber, "MRI versus 64-row MDCT for diagnosis of hepatocellular carcinoma," *World J. Gastroenterol.*, vol. 15, no. 48, p. 6044, Dec. 2009.
- [57] A. S. Purysko, E. M. Remer, C. P. Coppa, H. M. Leão Filho, C. R. Thupili, and J. C. Veniero, "LI-RADS: A Case-based Review of the New Categorization of Liver Findings

- in Patients with End-Stage Liver Disease,” *RadioGraphics*, vol. 32, no. 7, pp. 1977–1995, Nov. 2012.
- [58] O. MATSUI, “Detection and characterization of small hepatocellular carcinoma,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 19, no. s7, pp. S266–S269, Dec. 2004.
- [59] V. Cherblanc and B. Guiu, “Diagnostic du carcinome hépatocellulaire,” *Revue du Praticien*, vol. 63, no. 2. pp. 226–228, Feb-2013.
- [60] S. L. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P and T. JC., “Carcinome hépatocellulaire,” *Thésaurus Natl. Cancérologie Dig.*, 2014.
- [61] J. D. Louie *et al.*, “Incorporating Cone-beam CT into the Treatment Planning for Yttrium-90 Radioembolization,” *J Vasc Interv Radiol*, vol. 20, pp. 606–613, 2009.
- [62] X. Yao *et al.*, “Dual-phase Cone-beam CT-based Navigation Imaging Significantly Enhances Tumor Detectability and Aids Superselective Transarterial Chemoembolization of Liver Cancer,” *Acad. Radiol.*, vol. 25, no. 8, pp. 1031–1037, Aug. 2018.
- [63] M. Jonczyk *et al.*, “Radiation exposure during TACE procedures using additional cone-beam CT (CBCT) for guidance: safety and precautions,” *Acta radiol.*, vol. 59, no. 11, pp. 1277–1284, Nov. 2018.
- [64] S. Miyayama *et al.*, “Identification of Small Hepatocellular Carcinoma and Tumor-feeding Branches with Cone-beam CT Guidance Technology during Transcatheter Arterial Chemoembolization,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 24, no. 4, pp. 501–508, Apr. 2013.
- [65] C. Grignon, “Étude et développement d’un télescope Compton au xénon liquide dédié à l’imagerie médicale fonctionnelle THÈSE DE DOCTORAT Discipline : Physique Nucléaire Spécialité : Physique Subatomique et Applications Présentée et soutenue publiquement par,” 2007.
- [66] CEA, “L’imagerie médicale,” 2017.
- [67] S. R. Cherry, J. A. Sorenson, and M. E. Phelps, *Physics in nuclear medicine*. Elsevier/Saunders, 2012.
- [68] J. Bosch, J. C. Garcia-Pagén, A. Berzigotti, and J. G. Abraldes, “Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease,” *Seminars in Liver Disease*, vol. 26, no. 4. pp. 348–362, Nov-2006.
- [69] P. A. L. Tonino *et al.*, “Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 3, pp. 213–224, Jan. 2009.
- [70] A. M. Borowski, A. Frangos, J. W. McCann, and D. B. Brown, “Pressure wire assessment of hemodynamic alterations after chemoembolization of hepatocellular carcinoma,” *Acad. Radiol.*, vol. 20, no. 8, pp. 1037–1040, Aug. 2013.
- [71] “Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique-Figure 1b : Échographie hépatique réalisée aux urgences.” [Online]. Available:

<https://www.edimark.fr/ressources/carcinome-hepatocellulaire-sur-foie-non-cirrhotique-figure-1b-echographie-hepatique-realisee-urgences>. [Accessed: 07-Apr-2020].

- [72] C. Simoncini *et al.*, "Towards a patient-specific hepatic arterial modeling for microspheres distribution optimization in SIRT protocol," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 56, no. 3, pp. 515–529, Mar. 2018.
- [73] D. Lesage, E. D. Angelini, I. Bloch, and G. Funka-Lea, "A review of 3D vessel lumen segmentation techniques: Models, features and extraction schemes," *Med. Image Anal.*, vol. 13, no. 6, pp. 819–845, Dec. 2009.
- [74] A. F. van den Hoven *et al.*, "Liver CT for vascular mapping during radioembolisation workup: comparison of an early and late arterial phase protocol," *Eur. Radiol.*, vol. 27, no. 1, pp. 61–69, Jan. 2017.
- [75] Y. Minami, T. Murakami, M. Kitano, T. Sakurai, N. Nishida, and M. Kudo, "E-Mail Cone-Beam CT Angiography for Hepatocellular Carcinoma: Current Status," *Dig Dis*, vol. 33, pp. 759–764, 2015.
- [76] M. Jonczyk *et al.*, "Radiation exposure during TACE procedures using additional cone-beam CT (CBCT) for guidance: safety and precautions," *Acta radiol.*, p. 028418511876120, Feb. 2018.
- [77] S. Moccia, E. De Momi, S. El Hadji, and L. S. Mattos, "Blood vessel segmentation algorithms-Review of methods, datasets and evaluation metrics."
- [78] A. Imran, J. Li, Y. Pei, J.-J. Yang, and Q. Wang, "Comparative Analysis of Vessel Segmentation Techniques in Retinal Images," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 114862–114887, 2019.
- [79] S. Moccia, E. De Momi, S. El Hadji, and L. S. Mattos, "Blood vessel segmentation algorithms — Review of methods, datasets and evaluation metrics," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 158, pp. 71–91, May 2018.
- [80] S. Gross, M. Klein, and D. Schneider, "Segmentation of Blood Vessel Structures in Retinal Fundus Images with Logarithmic Gabor Filters," *Curr. Med. Imaging Rev.*, vol. 9, no. 2, pp. 138–144, May 2013.
- [81] M. Boegel, P. Hoelter, T. Redel, A. Maier, J. Hornegger, and A. Doerfler, "A fully-automatic locally adaptive thresholding algorithm for blood vessel segmentation in 3D digital subtraction angiography," in *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2015, pp. 2006–2009.
- [82] J. N. Kaftan, H. Tek, and T. Aach, "A two-stage approach for fully automatic segmentation of venous vascular structures in liver CT images," 2009, p. 725911.
- [83] S. Esneault, C. Lafon, and J.-L. Dillenseger, "Liver Vessels Segmentation Using a Hybrid Geometrical Moments/Graph Cuts Method," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 2, pp. 276–283, Feb. 2010.
- [84] Q. Cao, Y. Chen, G. Yang, C. Toumoulin, H. Shu, and L. Luo, "Coronary vessel extraction method using an improved minimum path based region growing," in *2013 6th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*, 2013, pp. 127–131.

- [85] L. G. Priyadarshini M and J. Anitha, "A Region Growing method of Optic Disc segmentation in retinal images," in *2014 International Conference on Electronics and Communication Systems (ICECS)*, 2014, pp. 1–5.
- [86] M. E. Martinez-Perez, A. D. Hughes, A. V. Stanton, S. A. Thom, A. A. Bharath, and K. H. Parker, "Segmentation of retinal blood vessels based on the second directional derivative and region growing," in *Proceedings 1999 International Conference on Image Processing (Cat. 99CH36348)*, 1999, pp. 173–176 vol.2.
- [87] Y. Tuduiki *et al.*, "Automated seeded region growing algorithm for extraction of cerebral blood vessels from magnetic resonance angiographic data," in *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Cat. No.00CH37143)*, vol. 3, pp. 1756–1759.
- [88] H. Jiang, B. He, D. Fang, Z. Ma, B. Yang, and L. Zhang, "A region growing vessel segmentation algorithm based on spectrum information.," *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2013, p. 743870, Nov. 2013.
- [89] T. Henedige and S. K. Venkatesh, "Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring.," *Cancer Imaging*, vol. 12, no. 3, pp. 530–47, Feb. 2013.
- [90] Z.-P. Huang, F.-L. Yi, S.-Z. Jiang, Zhao Jie, and S.-S. Bao, "The segmentation of liver and vessels in CT images using 3D hierarchical seeded region growing," in *2011 IEEE International Conference on Computer Science and Automation Engineering*, 2011, pp. 264–269.
- [91] L. Florez-Valencia, J. Azencot, F. Vincent, M. Orkisz, and I. E. Magnin, "Segmentation and Quantification of Blood Vessels in 3D Images using a Right Generalized Cylinder State Model," in *2006 International Conference on Image Processing*, 2006, pp. 2441–2444.
- [92] R. H. Gong, S. Wörz, and K. Rohr, "Segmentation of Coronary Arteries of the Human Heart from 3D Medical Images," Springer, Berlin, Heidelberg, 2003, pp. 66–70.
- [93] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos, "Snakes: Active contour models," *Int. J. Comput. Vis.*, vol. 1, no. 4, pp. 321–331, Jan. 1988.
- [94] D. Reska, C. Boldak, and M. Kretowski, "Toward texture-based 3D level set image segmentation," in *Advances in Intelligent Systems and Computing*, 2016, vol. 389, pp. 205–211.
- [95] M. Descoteaux, L. Collins, and K. Siddiqi, "A Multi-scale Geometric Flow for Segmenting Vasculature in MRI," *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 3117, pp. 169–180, 2004.
- [96] X. Zhu, Z. Xue, X. Gao, Y. Zhu, and S. T. C. Wong, "Voles: Vascularity-oriented level set algorithm for pulmonary vessel segmentation in image guided intervention therapy," in *Proceedings - 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, ISBI 2009*, 2009, pp. 1247–1250.
- [97] C. Wang, R. Moreno, and A. And" And"orjan Smedby, "Vessel Segmentation Using Implicit Model-Guided Level Sets."

- [98] E. Goceri, "Automatic labeling of portal and hepatic veins from MR images prior to liver transplantation," *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, vol. 11, no. 12, pp. 2153–2161, Dec. 2016.
- [99] P. Bruyninckx, D. Loeckx, D. Vandermeulen, and P. Suetens, "Segmentation of liver portal veins by global optimization," 2010, p. 76241Z.
- [100] D. A. Oliveira, R. Q. Feitosa, and M. M. Correia, "Segmentation of liver, its vessels and lesions from CT images for surgical planning," *Biomed. Eng. Online*, vol. 10, no. 1, p. 30, 2011.
- [101] T. Kitrungratsakul, X.-H. Han, Y. Iwamoto, A. H. Foruzan, L. Lin, and Y.-W. Chen, "Robust hepatic vessel segmentation using multi deep convolution network," 2017, p. 1013711.
- [102] M. Schaap *et al.*, "Robust shape regression for supervised vessel segmentation and its application to coronary segmentation in cta," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 30, no. 11, pp. 1974–1986, Nov. 2011.
- [103] B. R. Thomson *et al.*, "Hepatic vessel segmentation using a reduced filter 3D U-Net in ultrasound imaging."
- [104] J. Merkow, A. Marsden, D. Kriegman, and Z. Tu, "Dense volume-to-volume vascular boundary detection," in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 2016, vol. 9902 LNCS, pp. 371–379.
- [105] T. A. Soomro *et al.*, "Deep Learning Models for Retinal Blood Vessels Segmentation: A Review," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 71696–71717, 2019.
- [106] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, and M. A. Viergever, "Multiscale vessel enhancement filtering," Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, pp. 130–137.
- [107] T. Jerman, F. Pernuš, B. Likar, and Ž. Špiclin, "Beyond Frangi: an improved multiscale vesselness filter," 2015, p. 94132A.
- [108] M. W. K. Law and A. C. S. Chung, "Three Dimensional Curvilinear Structure Detection Using Optimally Oriented Flux," in *Computer Vision – ECCV 2008*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 368–382.
- [109] L. Nottale, "Relativité d'échelle structure de la théorie," *Rev. Synthèse*, vol. 122, no. 1, pp. 11–25, Jan. 2001.
- [110] Y. Sato *et al.*, "Three-dimensional multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures in medical images.," *Med. Image Anal.*, vol. 2, no. 2, pp. 143–68, Jun. 1998.
- [111] K. Drechsler and C. Oyarzun Laura, "Comparison of vesselness functions for multiscale analysis of the liver vasculature," in *Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, 2010, pp. 1–5.
- [112] P. Perona and J. Malik, "Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 12, no. 7, pp. 629–639, Jul. 1990.

- [113] J. Weickert, "Coherence-enhancing diffusion filtering," *Int. J. Comput. Vis.*, vol. 31, no. 2, pp. 111–127, 1999.
- [114] R. Manniesing, M. A. Viergever, and W. J. Niessen, "Vessel enhancing diffusion. A scale space representation of vessel structures," *Med. Image Anal.*, vol. 10, no. 6, pp. 815–825, Dec. 2006.
- [115] M. W. K. Law and A. C. S. Chung, "Three Dimensional Curvilinear Structure Detection Using Optimally Oriented Flux," in *Computer Vision – ECCV 2008*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 368–382.
- [116] L. R. Dice, "Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species," *Ecology*, vol. 26, no. 3, pp. 297–302, Jul. 1945.
- [117] B. W. Matthews, "Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme," *BBA - Protein Struct.*, vol. 405, no. 2, pp. 442–451, Oct. 1975.
- [118] C. L. And, C. L. And, C. X. Ling, and C. Li, "Data Mining for Direct Marketing: Problems and Solutions," *Proc. FOURTH Int. Conf. Knowl. Discov. DATA Min. (KDD-98)*, pp. 73–79, 1998.
- [119] G. Hamarneh and P. Jassi, "VascuSynth: Simulating vascular trees for generating volumetric image data with ground-truth segmentation and tree analysis," *Comput. Med. Imaging Graph.*, vol. 34, no. 8, pp. 605–616, Dec. 2010.
- [120] C. W. Hull, "The Birth of 3D Printing," *Res. Manag.*, vol. 58, no. 6, pp. 25–30, Nov. 2015.
- [121] K.-H. Chang and K.-H. Chang, "Rapid Prototyping," *e-Design*, pp. 743–786, Jan. 2015.
- [122] "Fabrication additive : du Prototypage Rapide à l'Impression 3D de Claude BARLIER et Alain BERNARD, publié aux éditions DUNOD – Equip'Prod." [Online]. Available: <http://www.equip-prod.com/actualites/fabrication-additive-du-prototypage-rapide-a-limpression-3d-de-claude-barlier-et-alain-bernard-publie-aux-editions-dunod/>. [Accessed: 15-Sep-2019].
- [123] "blender.org - Home of the Blender project - Free and Open 3D Creation Software." [Online]. Available: <https://www.blender.org/>. [Accessed: 22-Feb-2019].
- [124] "ITK-SNAP Home." [Online]. Available: <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>. [Accessed: 21-Jan-2020].
- [125] "Imprimantes 3D SLA et SLS pour les professionnels | Formlabs." [Online]. Available: <https://formlabs.com/fr/>. [Accessed: 22-Feb-2019].
- [126] R. Tabrizchi and M. K. Pugsley, "Methods of blood flow measurement in the arterial circulatory system.," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 44, no. 2, pp. 375–84.
- [127] H. A. Dyvorne *et al.*, "Quantification of Hepatic Blood Flow Using a High-Resolution Phase-Contrast MRI Sequence With Compressed Sensing Acceleration," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 204, no. 3, pp. 510–518, Mar. 2015.
- [128] J. Caroff *et al.*, "Applications des séquences de vélocimétrie par contraste de phase en imagerie cardiovasculaire," *J. Radiol. Diagnostique Interv.*, vol. 93, no. 3, pp. 170–182, Mar. 2012.

- [129] B. (1956-. . . .). Kastler, D. Vetter, Z. (1957-. . . .). Patay, P. (1958-. . . .). Germain, and A. (1925-1998). Wackenheim, *Comprendre l'IRM : manuel d'auto-apprentissage*. .
- [130] R. S. Moorthy, "Doppler ultrasound," *Medical Journal Armed Forces India*, vol. 58, no. 1. Medical Journal Armed Forces India, pp. 1–2, 2002.
- [131] M. Tola and M. Yurdakul, "Effect of Doppler angle in diagnosis of internal carotid artery stenosis," *J. Ultrasound Med.*, vol. 25, no. 9, pp. 1187–1192, Sep. 2006.
- [132] "(No Title)." [Online]. Available: <http://naxos.biomedicale.univ-paris5.fr/diue/wp-content/uploads/2013/05/35-26232.pdf>. [Accessed: 05-Apr-2020].
- [133] "ImageJ." [Online]. Available: <https://imagej.nih.gov/ij/>. [Accessed: 06-Apr-2020].
- [134] K. M. Carlisle, M. Halliwell, A. E. Read, and P. N. T. Wells, "Estimation of total hepatic blood flow duplex ultrasound," *Gut*, vol. 33, no. 1, pp. 92–97, 1992.
- [135] Y. Kito, M. Nagino, and Y. Nimura, "Doppler sonography of hepatic arterial blood flow velocity after percutaneous transhepatic portal vein embolization," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 176, no. 4, pp. 909–912, Apr. 2001.
- [136] G. H. Hübner, N. Steudel, G. Kleber, C. Behrmann, E. Lotterer, and W. E. Fleig, "Hepatic arterial blood flow velocities: assessment by transcutaneous and intravascular Doppler sonography.," *J. Hepatol.*, vol. 32, no. 6, pp. 893–9, Jun. 2000.
- [137] "Radiophysique." [Online]. Available: <https://fr.slideshare.net/LARIBIAhlem/radiophysique>. [Accessed: 13-Apr-2020].
- [138] T. Flohr, "CT Systems," *Curr. Radiol. Rep.*, vol. 1, no. 1, pp. 52–63, Mar. 2013.
- [139] A. Blum, F. Walter, T. Ludig, X. Zhu, and J. Roland, "SCANNERS MULTICOUPES : PRINCIPES ET NOUVELLES APPLICATIONS SCANOGRAPHIQUES," 2000.
- [140] M. B. G. da Silva and E. F. Sant'Anna, "The evolution of cephalometric diagnosis in Orthodontics," *Dental Press J. Orthod.*, vol. 18, no. 3, pp. 63–71, Jun. 2013.
- [141] T. M. Buzug, *Computed tomography : from photon statistics to modern cone-beam CT*. Springer, 2008.
- [142] R. Racicot, "FOSSIL SECRETS REVEALED: X-RAY CT SCANNING AND APPLICATIONS IN PALEONTOLOGY," *Paleontol. Soc. Pap.*, vol. 22, pp. 21–38, Sep. 2016.
- [143] A. C. F. on Additive Manufacturing Technologies and A. C. F. on Additive Manufacturing Technologies. Subcommittee F42. 91 on Terminology, *Standard terminology for additive manufacturing technologies*. ASTM International, 2012.
- [144] A. (1980-. . . .). Perrot, *Impression 3D du béton : état de l'art et challenges de la révolution de la construction digitale*. .
- [145] "Présentation par Mécastyle des différents process en fab additive." [Online]. Available: <https://www.fabrication-additive.fr/fabrication-additive-processus>. [Accessed: 15-Sep-2019].
- [146] Y. Guo, H. S. Patanwala, B. Bognet, and A. W. K. Ma, "Inkjet and inkjet-based 3D

printing: connecting fluid properties and printing performance," *Rapid Prototyp. J.*, vol. 23, no. 3, pp. 562–576, Apr. 2017.

Publications

Touré S, Cutri E, Rolland Y, Saint-Jalmes H, Bézy-Wendling J, Eliat PA. Segmentation of Hepatic Arterial Cone-Beam Ct Angiography: Comparison of Vessels Enhancement Methods, Computer Assisted Radiology and Surgery. 33rd International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2019); 2019 June 17-21; Rennes, France.

Touré S, Cutri E, Rolland Y, Saint-Jalmes H, Bézy-Wendling J, Eliat PA. Modélisation Spécifique Patient De La Radioembolisation Des Tumeurs : De L'acquisition Des Images À L'initialisation Des Modèles. 27ème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI); 2019 Août 26-29; Lille.

Touré S, Cutri E, Rolland Y, Saint-Jalmes H, Bézy-Wendling J, Eliat PA. Segmentation De L'arbre Hépatique : Comparaison Des Filtres De Réhaussement De Vaisseaux. RITS (Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé); 2019 May 20-22; Tours.

Touré S, Cutri E, Rolland Y, Saint-Jalmes H, Bézy-Wendling J, Eliat PA. Filtrage Adaptatif De Frangi Pour La Segmentation D'images 3d D'angiographie Cone-Beam Ct Du Système Artériel Hépatique. RITS (Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé); 2019 May 20-22; Tours.