

Les technologies de super résolution d'imagerie microvasculaire (MVI SR) et de temps d'arrivée super-résolution (TOA SR)

Thanasis Loupas, PhD
Scientifique
R&D Philips Ultrasound

Introduction

L'imagerie de contraste ultrasonore (CEUS) exploite les propriétés non linéaires des produits de contraste échographiques (microsphères d'une taille similaire aux globules rouges, injectées par voie intraveineuse dans la circulation sanguine) afin de détecter, de visualiser et de quantifier la présence de micro-bulles dans la circulation sanguine humaine¹. Cette technique unique a transformé l'échographie de diagnostic en une modalité d'imagerie fonctionnelle et a été utilisée pour de nombreux usages dans presque tous les organes du corps humain²⁻³⁻⁴.

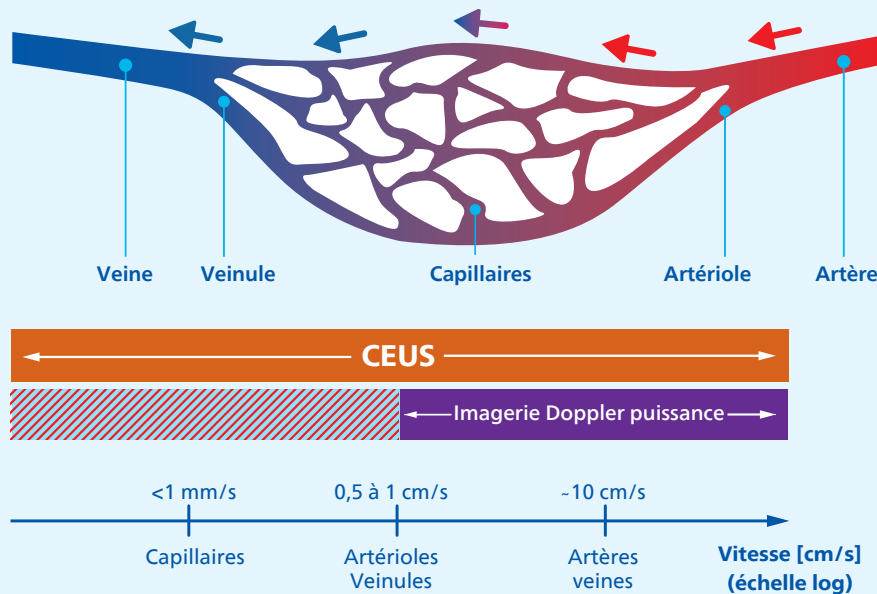


Figure 1 La CEUS permet de détecter le sang dans n'importe quelle zone de la circulation sanguine, contrairement aux techniques d'imagerie Doppler du débit sanguin.

La CEUS comporte des avantages majeurs par rapport aux techniques Doppler pour détecter les micro-bulles dans le sang, quel que soit le débit sanguin (du flux artériel à grande vitesse au flux sanguin quasiment stationnaire des capillaires), comme illustré à la **Figure 1**.

Plus précisément, les techniques d'imagerie Doppler du débit sanguin reposent sur des filtres de paroi passe-haut permettant de séparer les signaux Doppler du flux sanguin de ceux générés par le mouvement des tissus mous. Par conséquent, ils ont du mal à détecter et à visualiser de manière fiable les vaisseaux dont la vitesse du flux sanguin est comparable à celle des mouvements des tissus. Les techniques CEUS, quant à elles, reposent sur la réponse non linéaire des produits de contraste échographiques lorsqu'ils sont soumis à des impulsions ultrasonores, ce qui permet de détecter la présence de micro-bulles dans le sang même dans des conditions de flux sanguin extrêmement lent, comme dans les capillaires.

Par conséquent, la CEUS peut détecter la présence de micro-bulles dans n'importe quelle zone de la circulation sanguine, mais ne peut pas résoudre les petits vaisseaux dont les dimensions sont inférieures à la limite de résolution de l'échographe⁵. Globalement, la limite de résolution d'un échographe est directement liée à sa fonction de dispersion des points (PSF) qui définit la réponse de l'échographe à une source de points idéale (comme une seule micro-bulle).

La PSF est principalement déterminée par la fréquence des impulsions ultrasonores transmises et, pour les applications abdominales et des parties molles, elle a pour conséquence une résolution spatiale 10 à 100 fois inférieure à la résolution nécessaire permettant une visualisation claire du réseau⁶ d'artérioles, de veinules et de capillaires, communément nommé architecture microvasculaire.

La possibilité de visualiser l'architecture microvasculaire des organes et/ou des lésions peut fournir des informations importantes permettant la détection et le diagnostic de nombreuses maladies, ainsi que la planification et la surveillance des traitements pour diverses applications cliniques, dont la caractérisation de lésions focales, les maladies rénales, la néovascularisation de la plaque, les anomalies neurovasculaires cérébrales et l'ischémie cutanée⁵. Les besoins d'une visualisation du système microvasculaire basée sur la CEUS ont conduit à l'émergence récente d'un domaine de recherche technique et académique entièrement nouveau et en plein essor nommé CEUS super-résolution, également connu sous le nom de microscopie de localisation ultrasonore⁶. La section suivante présente un aperçu de l'origine, du contexte technologique et de l'évolution du domaine passionnant et innovant qu'est la CEUS super-résolution.

L'imagerie à super-résolution

La super-résolution en microscopie à fluorescence

Le concept de CEUS super-résolution provient du champ de la microscopie à fluorescence et s'est révélé si prometteur que ses créateurs ont remporté le prix Nobel de chimie en 2014^{7,8}. Les avancées en matière de super-résolution dans le domaine

de la microscopie à fluorescence ont été motivées par la nécessité d'atteindre une résolution spatiale beaucoup plus élevée que celle que permettait la PSF du système d'imagerie⁹. Le principe de la "microscopie à molécule unique" (single-molecule microscopy) est illustré à la **Figure 2**, adaptée de Yamanaka M, et al¹⁰.

Principe de la microscopie à super-résolution ("relier les points entre eux")

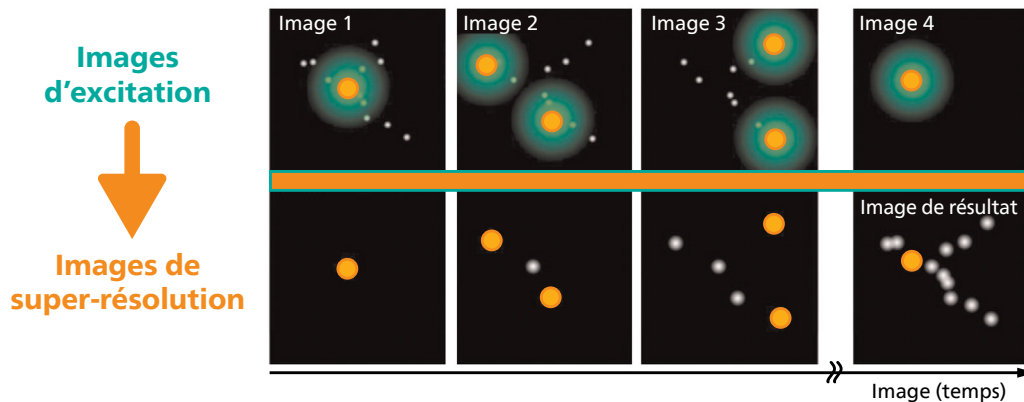


Figure 2 La microscopie à super-résolution utilise des sondes fluorescentes photocommutables afin d'exciter les molécules de manière séquentielle.

Dans le détail :

- 1 Au lieu d'exciter toutes les molécules en même temps, des sondes fluorescentes photocommutables sont utilisées afin d'exciter les molécules de manière séquentielle (Figure 2, ligne supérieure).
- 2 Les réponses reçues après chaque excitation (cercles verts de la ligne supérieure de la Figure 2) sont ensuite localisées, c'est-à-dire remplacées par des points uniques qui correspondent aux centres de leurs réponses de fluorescence (points orange de la ligne inférieure, Figure 2).
- 3 Enfin, les points représentant les centres des réponses de fluorescence enregistrées de manière séquentielle sont accumulés au fil du temps (de gauche à droite, ligne inférieure, Figure 2).

Le résultat final est une image dont la résolution spatiale est d'un ordre de grandeur supérieur à celle d'une microscopie conventionnelle, comme le montre la **Figure 3** (adaptée de Betzig E, et al)⁹.

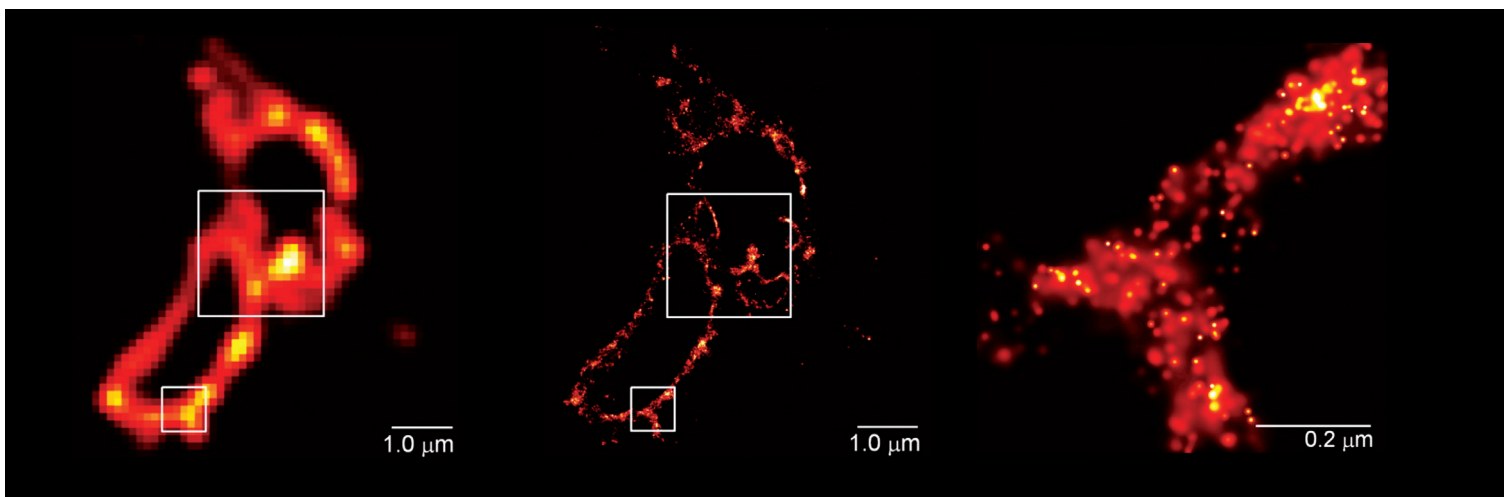


Figure 3 La microscopie à super-résolution produit des images d'une résolution spatiale bien plus élevée que la microscopie conventionnelle.

La super-résolution dans l'imagerie CEUS (microscopie de localisation ultrasonore)

Peu de temps après le prix Nobel de chimie de la microscopie à fluorescence super-résolution, ce concept a été lancé pour la première fois dans le domaine de l'imagerie CEUS par deux articles scientifiques^{11,12}, ce qui a conduit à l'émergence d'un nouveau domaine connu sous le nom de CEUS super-résolution / microscopie de localisation ultrasonore. Ce domaine est devenu très populaire auprès des chercheurs universitaires et a conduit à un flux croissant de publications sur le même sujet (voir Yi HM, et al⁵ pour une liste complète des publications).

Les étapes impliquées dans la CEUS super-résolution et/ou la microscopie de localisation ultrasonore sont décrites ci-dessous :

- 1 Une dose de produit de contraste très faible est utilisée afin que les images CEUS contiennent, autant que possible, des micro-bulles "uniques" et non des groupes de nombreuses micro-bulles.
- 2 Les échos des bulles "uniques" sont remplacés par des points correspondant à leur centre, ce qui produit une PSF idéale (c'est-à-dire basée sur un point, et non sur une tache comme pour l'imagerie CEUS).
- 3 Tous les points sont accumulés au fil du temps afin de créer une carte du système microvasculaire sous-jacent avec une résolution spatiale beaucoup plus élevée (10x ou plus⁵) que celle de l'imagerie CEUS.
- 4 Il est également possible de suivre les points d'une image à l'autre afin d'estimer la vitesse et la direction des micro-bulles suivies.



Bien que le domaine de la CEUS super-résolution / microscopie de localisation ultrasonore représente un développement révolutionnaire de la CEUS, il est important de noter qu'elle impose certaines exigences strictes incompatibles avec le flux de travail CEUS adopté dans la pratique clinique actuelle, à savoir :

- Concentrations de micro-bulles très faibles
- Durées d'acquisition très longues
- Cadences d'acquisition très élevées
- Mouvement minimal entre la sonde et la zone faisant l'objet de l'imagerie d'une image à la suivante

Accumulation temporelle / projection d'intensité maximale (MIP) dans l'imagerie CEUS

L'une des techniques communes à la microscopie à fluorescence super-résolution et à l'imagerie CEUS super-résolution est l'utilisation de l'accumulation temporelle afin de former progressivement une représentation complète des structures moléculaires d'intérêt et de l'architecture microvasculaire d'une lésion ou d'un organe, respectivement.

Les échographes disponibles dans le commerce utilisent déjà l'accumulation temporelle CEUS sous la forme de la technique de projection d'intensité maximale (MIP), qui est appliquée aux séquences CEUS et affiche à n'importe quel pixel et image l'intensité de pixel maximale reçue à ce pixel pendant toutes les images, du début de la séquence CEUS à l'image actuelle.

Cette technique d'imagerie CEUS MIP, initialement lancée par Philips Ultrasound au début des années 2000 sous le nom d'imagerie microvasculaire, est équivalente au mode pose longue en photographie, lorsque l'objectif reste ouvert pour enregistrer la lumière reçue sur une longue période.

Deux des premiers articles sur les applications cliniques de l'imagerie CEUS MIP ont démontré que ce type de traitement d'image offre une meilleure représentation de la morphologie microvasculaire des lésions hépatiques et mammaires, respectivement, et peut aider les utilisateurs à réaliser une caractérisation des lésions plus précise et plus fiable^{13,14}.

L'imagerie CEUS MIP fait désormais partie intégrante de la boîte à outils disponible pour les utilisateurs de la CEUS, mais elle présente deux inconvénients importants qui limitent son utilité clinique :

- Une résolution spatiale inadéquate
- Des artefacts de mouvement importants

La super résolution d'imagerie microvasculaire (MVI SR)

La super résolution d'imagerie microvasculaire (MVI SR) est une technique innovante qui comble l'écart entre la fonction de projection d'intensité maximale de l'imagerie microvasculaire CEUS actuellement disponible sur les échographes Philips et l'imagerie CEUS super-résolution (également appelée microscopie de localisation ultrasonore).

La MVI SR utilise un traitement d'image exclusif et des techniques avancées de compensation des mouvements appliquées aux images CEUS avant l'imagerie de projection d'intensité maximale afin de dépasser les deux principales limites de l'imagerie microvasculaire en offrant :

- Une résolution spatiale nettement plus élevée
- Une réduction considérable des artefacts de mouvement

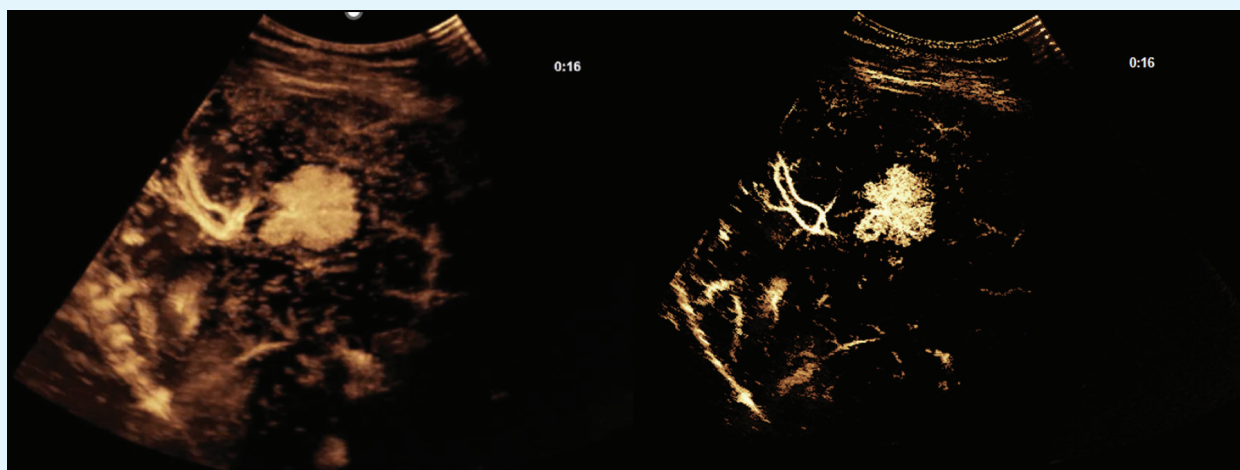


Figure 4 La MVI SR fait preuve d'une augmentation significative de la résolution spatiale par rapport à l'imagerie microvasculaire pour cette lésion hépatique bénigne (hyperplasie nodulaire focale).

Dans un même temps, il convient de noter que cette version de la MVI SR permet actuellement une résolution spatiale qui n'est pas aussi élevée que la microscopie de localisation ultrasonore, mais qui ne présente pas ses principales limites dans le sens où :

- La MVI SR est appliqué aux séquences CEUS acquises à des fréquences d'images standard (c.-à-d. 15 à 30 Hz), là où la microscopie de localisation ultrasonore nécessite généralement des cadences d'images supérieures à quelques centaines de Hz.
- La MVI SR fonctionne avec des doses de produit de contraste standard, alors que la microscopie de localisation ultrasonore nécessite généralement de très faibles concentrations de produit de contraste.
- La MVI SR nécessite des durées d'observation de quelques secondes, tandis que la microscopie de localisation ultrasonore doit généralement utiliser des séquences de plusieurs minutes lorsqu'elle est utilisée avec de très faibles concentrations de produit de contraste.

La MVI SR est disponible sur la plateforme Philips EPIQ Elite équipée de la nouvelle génération logicielle. Elle est déployée dans l'application Q-App MVI EPIQ et peut être appliquée aux séquences CEUS en post-traitement (après le gel de l'image et/ou lors de la relecture des images).

La **Figure 4** illustre l'augmentation significative de la résolution spatiale permise par la MVI SR (image de droite) par rapport à la technique d'imagerie microvasculaire précédente (image de gauche). Veuillez noter que la séquence CEUS d'entrée utilisée pour générer les résultats de l'imagerie microvasculaire et de la MVI SR provient d'une imagerie de lésion hépatique bénigne (hyperplasie nodulaire focale).

La **Figure 5** fournit une illustration quantitative de l'amélioration de la résolution spatiale de la MVI SR comparée aux résultats d'imagerie microvasculaire précédents. Plus précisément, ce chiffre a été obtenu en traitant des séquences CEUS contenant 122 vaisseaux avec les techniques d'imagerie microvasculaire et de MVI SR, par le calcul des rapports entre les diamètres moyens des vaisseaux mesurés à partir des résultats de l'imagerie microvasculaire et les diamètres moyens des vaisseaux mesurés à partir des résultats de la MVI SR. Les 122 rapports ont ensuite été tracés sous la forme d'un histogramme. Veuillez noter que l'amélioration moyenne de la résolution spatiale de l'histogramme de la Figure 5 est de 250 %.

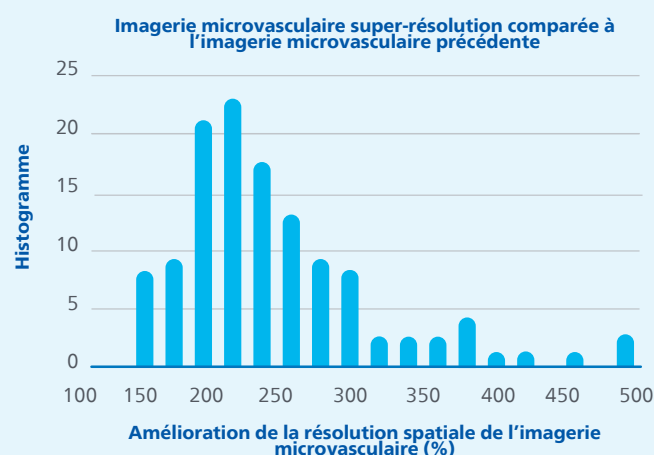


Figure 5 La MVI SR fait preuve d'une amélioration de la résolution spatiale moyenne de 250 % par rapport à l'imagerie microvasculaire.

Le temps d'arrivée super-résolution (TOA SR)

Le temps d'arrivée (TOA) est une technique de cartographie paramétrique basée sur la CEUS qui applique un code couleur la première fois que chaque pixel reçoit un signal CEUS qui dépasse un seuil (généralement sélectionné par l'utilisateur). La cartographie paramétrique TOA a été présentée pour la première fois en 2007¹⁵ et a trouvé des applications dans la documentation des aspects temporels des motifs de remplissage artériel d'une lésion. Cependant, l'une des principales limitations de la cartographie paramétrique TOA est qu'elle a tendance à générer des images d'apparence inégale qui ne peuvent pas être facilement liées aux séquences CEUS à partir desquelles elles ont été dérivées, car les images TOA affichent uniquement des estimations temporelles et n'incluent aucune information d'amplitude.

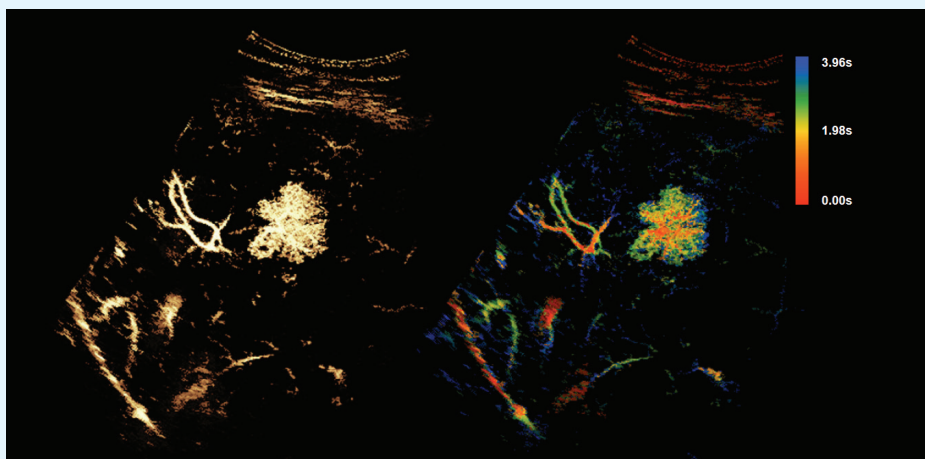


Figure 6 La technique de cartographie paramétrique TOA SR documente clairement les caractéristiques de remplissage artériel typiques des hyperplasies nodulaires focales.

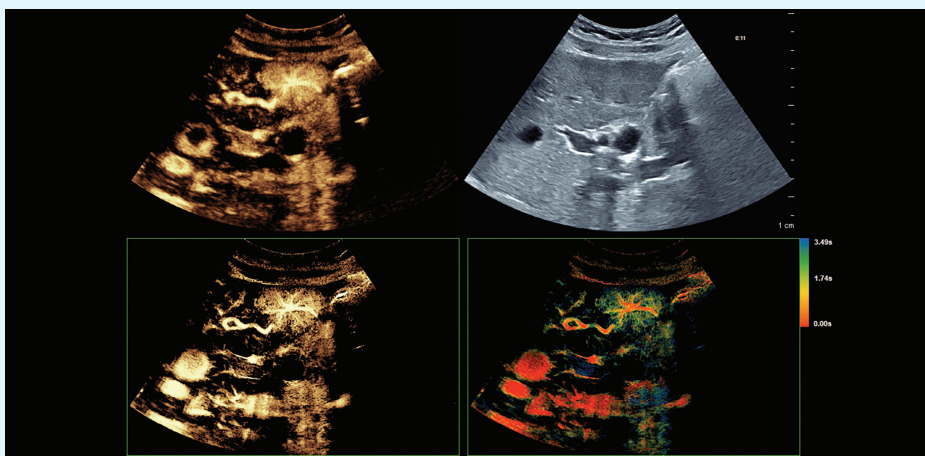


Figure 7 La MVI SR fournit une représentation haute résolution du motif de rehaussement de pic artériel de l'hyperplasie nodulaire focale, tandis que la TOA SR montre clairement le motif de remplissage artériel temporel en étoile associé aux hyperplasies nodulaires focales.

Le temps d'arrivée super-résolution (TOA SR) résout cette limitation de cartographie TOA en utilisant un schéma de codage couleur dans lequel la teinte de couleur d'un pixel donné est déterminée par le moment d'arrivée CEUS et la luminosité de la couleur est obtenue à partir de l'amplitude CEUS MVI SR correspondante.

À titre d'exemple, le côté gauche de la **Figure 6** montre la même image MVI SR d'une hyperplasie nodulaire focale que la Figure 4, tandis que le côté droit de la Figure 6 montre l'image TOA SR correspondante et illustre la capacité de la technique de cartographie paramétrique TOA SR à documenter clairement les caractéristiques de remplissage artériel typiques des hyperplasies nodulaires focales (c'est-à-dire le motif rouge en étoile qui indique que des bulles de contraste sont d'abord arrivées au centre de la lésion avant de se propager à sa périphérie).

Exemples de MVI SR et de TOA SR

Cette section fournit quelques exemples cliniques supplémentaires des résultats fournis par les fonctions de MVI SR et de TOA SR.

Le premier exemple (**Figure 7**) a été généré en traitant une séquence CEUS d'une autre hyperplasie nodulaire focale, après avoir découpé la séquence CEUS de sorte que la première image CEUS de la séquence découpée corresponde à l'arrivée initiale du produit de contraste à l'intérieur de la lésion. La ligne supérieure de cette figure présente une image

CEUS plus l'image en mode 2D côte-à-côte correspondante, toutes deux acquises 3,5 secondes après le début de la séquence découpée, tandis que la ligne inférieure présente les résultats MVI SR et TOA SR obtenus en analysant toutes les images CEUS depuis le début de la séquence CEUS découpée jusqu'au repère de 3,5 secondes. Comme on peut facilement le constater sur cette figure, le résultat MVI SR fournit une représentation haute résolution du motif de rehaussement du pic artériel de l'hyperplasie nodulaire focale, tandis que le résultat TOA SR fait clairement apparaître le profil de remplissage artériel temporel en étoile associé aux hyperplasies nodulaires focales. Cette figure démontre également que la technique TOA SR peut à elle seule résumer toute la phase artérielle CEUS en une seule image, à partir de laquelle il est facile d'apprécier les caractéristiques de remplissage artériel temporel d'une lésion donnée sans avoir à inspecter toutes les images de la séquence CEUS d'origine.

Le deuxième exemple (**Figure 8**) suit le format de la Figure 7 (ligne supérieure de chaque ensemble d'images : dernière image CEUS et mode 2D côte-à-côte issu de la séquence découpée acquise d'un hémangiome hépatique ; ligne inférieure : résultats MVI SR et TOA SR d'analyse de toutes les images CEUS depuis le début de la séquence CEUS découpée jusqu'au repère de 8 secondes) et illustre de nouveau la capacité de la MVI SR à fournir un instantané haute résolution du motif de rehaussement du pic artériel, tout comme la capacité de la TOA SR à condenser les motifs de remplissage artériel temporels de cet hémangiome en une seule image facile à interpréter.

Le troisième exemple (**Figure 9**) suit également le format de la Figure 7. Il illustre la capacité de la MVI SR et de la TOA SR à visualiser clairement l'artère nourricière unique d'un petit CHC (voir les flèches blanches de la Figure 9) qui n'est pas visible sur l'image CEUS d'origine (image supérieure gauche de la Figure 9).

Enfin, la **Figure 10** constitue un exemple d'application de la MVI SR et de la TOA SR à une séquence CEUS découpée d'un polype de la vésicule biliaire et illustre à nouveau l'excellente visualisation en une image unique du rehaussement du pic artériel et des motifs de remplissage artériel temporels.

Attribution des images

La Figure 2 est adaptée de Yamanaka, et al¹⁰.

La Figure 3 est adaptée de Betzig E, et al⁹.

Les Figures 7 et 10 sont reproduites avec l'aimable autorisation du Dr DT Fetzer, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, États-Unis.

La Figure 8 est reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Stephanie Wilson, Foothills Medical Center, Calgary, Alberta, Canada.

La Figure 9 est reproduite avec l'aimable autorisation du Pr Dirk Andre Clevert, hôpital universitaire LMU, Munich, Allemagne.

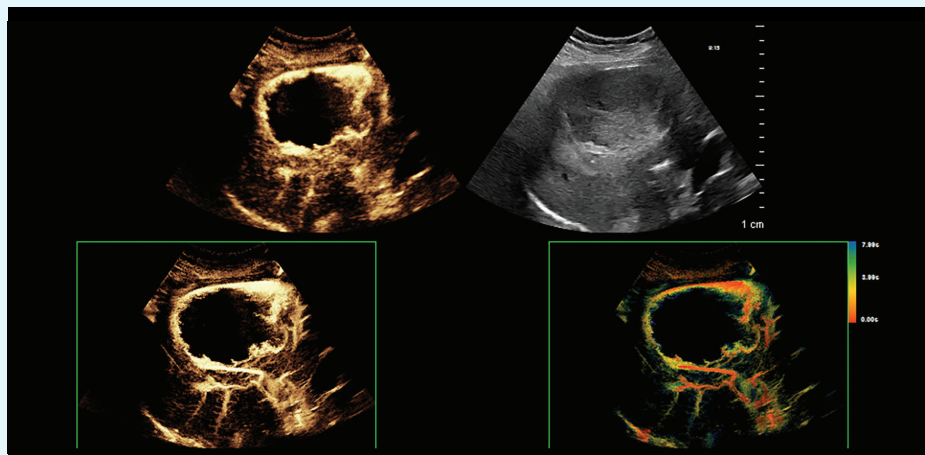


Figure 8 Ces exemples illustrent la capacité de la MVI SR à fournir un instantané haute résolution du motif du rehaussement du pic artériel, ainsi que la capacité de la TOA SR à condenser les motifs de remplissage artériel temporels en une image unique facile à interpréter.

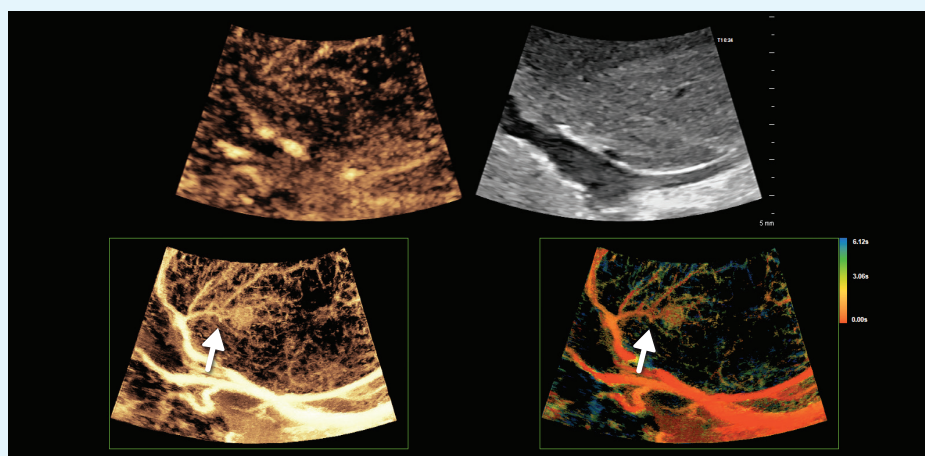


Figure 9 La MVI SR et la TOA SR présentent clairement l'artère nourricière unique (indiquée par des flèches blanches) d'un petit CHC à droite des flèches blanches.

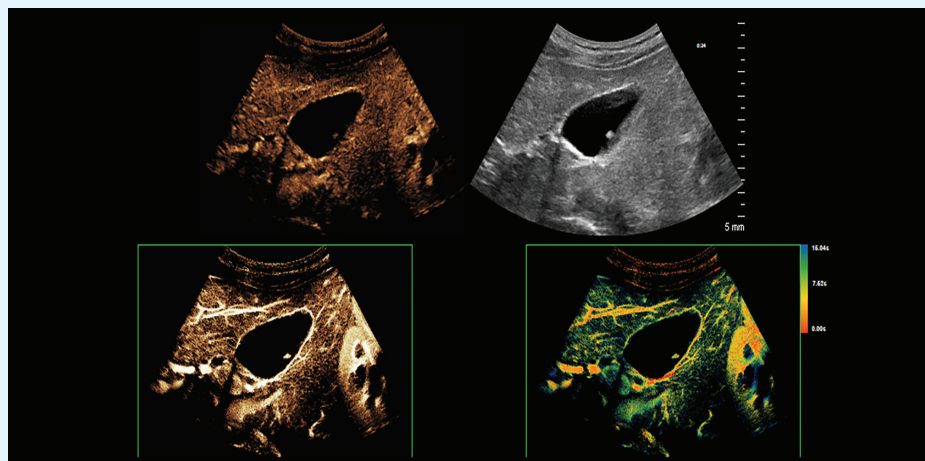


Figure 10 La MVI SR et la TOA SR illustrent l'excellente visualisation en une seule image du rehaussement du pic artériel et des motifs de remplissage artériel temporels dans ce polype de la vésicule biliaire.

Résumé

Ce livre blanc a présenté les fonctionnalités innovantes révolutionnaires des techniques de super résolution d'imagerie microvasculaire (MVI SR) de temps d'arrivée super-résolution (TOA SR) qui ont été déployées sur la plateforme Philips EPIQ Elite équipée de la nouvelle génération logicielle. Il a également abordé les similitudes et les différences entre la MVI SR/TOA SR et les techniques existantes associées (la super-résolution en microscopie à fluorescence, la super-résolution dans l'imagerie CEUS [localisation ultrasonore] et l'imagerie CEUS avec projection d'intensité maximale).

En résumé, la MVI SR/TOA SR est disponible en tant qu'outil de post-traitement Q-App et peut être appliquée à toute séquence CEUS acquise précédemment.

La MVI SR/TOA SR s'adapte au flux de travail CEUS actuel dans le sens où elle fonctionne bien avec les doses de produit de contraste, les cadences d'images et les durées d'observation actuellement utilisées.

La MVI SR/TOA SR tire parti des techniques Computer Vision exclusives et d'algorithmes de compensation des mouvements avancés afin d'obtenir :

- Une amélioration majeure de la résolution spatiale de plus de 250 % par rapport aux techniques d'imagerie CEUS avec projection d'intensité maximale existantes (appelée imagerie microvasculaire sur les échographes Philips)*
- Une réduction significative des artefacts de mouvement par rapport à l'imagerie microvasculaire Philips précédente (sur la base de plusieurs observations qualitatives), ce qui représente une limitation clé des techniques d'imagerie CEUS avec projection d'intensité maximale actuelles

Par conséquent, la MVI SR/TOA SR permet :

- Une visualisation haute définition de l'architecture microvasculaire
- Une excellente visualisation du rehaussement du pic et, plus important encore, des motifs de remplissage temporels pendant la phase artérielle
- Une représentation et une séparation claires des artères nourricières qui peuvent être difficiles à identifier dans les séquences CEUS et d'imagerie microvasculaire normales

Les premiers retours cliniques concernant la MVI SR/TOA SR sont le fait que son utilisation peut améliorer l'efficacité du diagnostic¹⁶. De plus, grâce à ces fonctionnalités, il est facile de condenser les séquences CEUS en résumés d'image unique, ce qui peut aider les utilisateurs relativement inexpérimentés à interpréter les examens CEUS et à communiquer facilement les résultats pertinents aux médecins traitants.

Après l'introduction des innovations passionnantes que sont la MVI SR/TOA SR, l'étape suivante consiste à effectuer des études cliniques sur leur possible capacité à mieux caractériser les lésions et maladies basées sur la CEUS, ainsi qu'à planifier et surveiller les traitements.

*Par rapport à la fonction précédente.

Références

- 1 Averkiou MA, et al. Imaging methods for ultrasound contrast agents. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2000;46:498-517.
- 2 Barr RG, et al. Contrast-enhanced ultrasound-state of the art in North America: Society of Radiologists in Ultrasound. *Ultrasound Quarterly.* 2020;36:51-539.
- 3 Dietrich, CF et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – Update 2020. *Ultraschall in Med.* 2020;41:562-585.
- 4 Sidhu PS, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: Update 2017. *Ultraschall in Med.* 2018;39:e2-e44.
- 5 Yi HM, et al. A review of clinical applications for super resolution ultrasound localization microscopy. *Current Medical Science.* 2022;42:1-16.
- 6 Christensen-Jeffries K, et al. Super resolution ultrasound imaging. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2020;46:865-891.
- 7 <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2014/press-release/>
- 8 <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/popular-chemistryprize2014.pdf>
- 9 Betzig E, et al. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science.* 2006;313:1642-1645
- 10 Yamanaka M, et al. Introduction to super resolution microscopy. *Microscopy.* 2014;63:177-192.
- 11 Christensen-Jeffries K, et al. In vivo acoustic super resolution and super-resolved velocity mapping using microbubbles. *IEEE Trans Med Imaging.* 2015;34:433-440.
- 12 Errico C, et al. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super resolution vascular imaging. *Nature.* 2015;527:499-502.
- 13 Wilson S, et al. Real-time temporal maximum-intensity-projection imaging of hepatic lesions with contrast-enhanced sonography. *AJR.* 2008;190:691-695.
- 14 Du J. Microvascular architecture of breast lesions. *J Ultrasound Med.* 2008;27:833-842.
- 15 Sugimoto K, et al. Parametric imaging of contrast ultrasound for the evaluation of neovascularization in liver tumors. *Hepatology Research.* 2007;37:64-472.
- 16 Sources disponibles sur demande.

Les systèmes Philips EPIQ et Affiniti sont des dispositifs médicaux de classe IIa, fabriqués par Philips et dont l'évaluation de la conformité a été réalisée par l'organisme notifié BSI CE2797. Il est destiné au diagnostic médical par imagerie ultrasonore. Les actes diagnostiques sont pris en charge par les organismes d'assurance maladie dans certaines situations. Lisez attentivement la notice d'utilisation. Septembre 2024

© 2024 Koninklijke Philips N.V. Tous droits réservés.
Philips se réserve le droit d'apporter des modifications aux caractéristiques et/ou d'arrêter la production de tout produit, à tout moment et sans obligation de préavis, et ne pourra être tenue pour responsable de toute conséquence résultant de l'utilisation de cette publication.



www.philips.fr
Imprimé aux Pays-Bas.

4522 991 85442 * SEP 2024