



IMAGERIE POLARIMÉTRIQUE POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DU CANCER DU COL UTÉRIN

PROJET « PAIR GYNÉCO »

ANGELO PIERANGELO

LABORATOIRE DE PHYSIQUE DES INTERFACES ET DES COUCHES MINCES

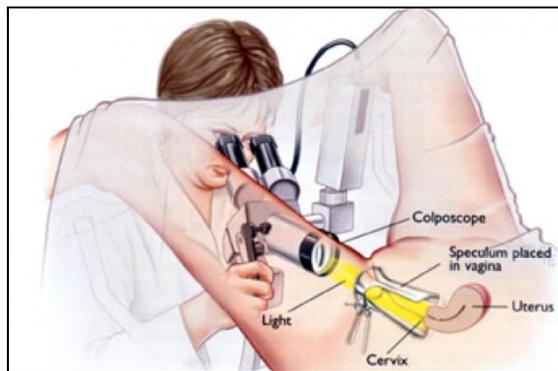
ÉCOLE POLYTECHNIQUE



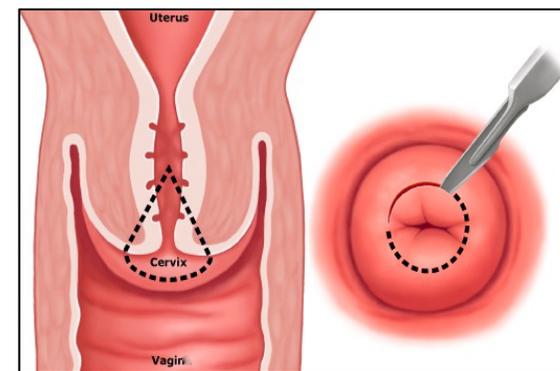
INTRODUCTION DE LA PROBLÉMATIQUE

CANCER DU COL UTÉRIN

Diagnostique et traitement



Colposcopie



Conisation

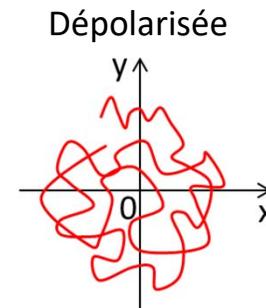
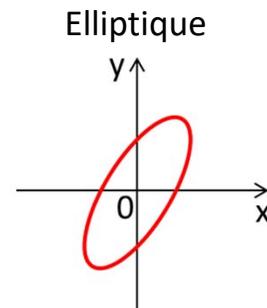
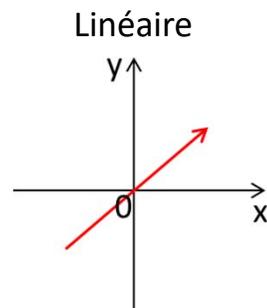
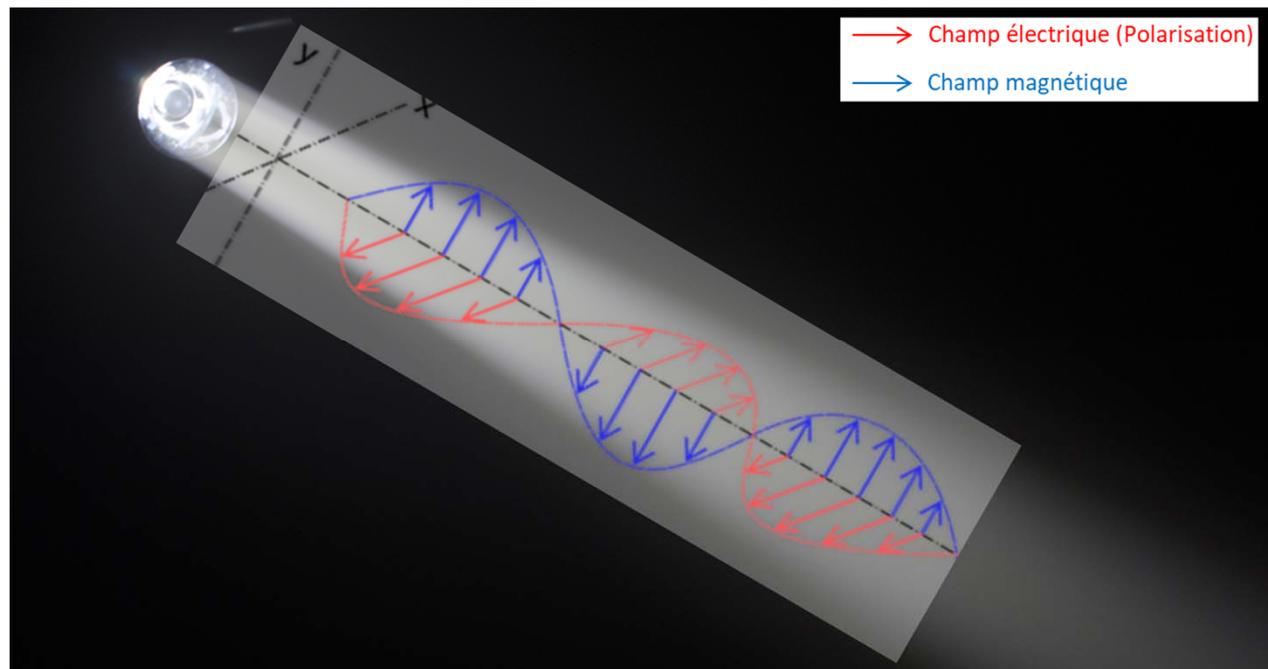
Colposcopie: technique inefficace et coûteuse
(60-70% de sensibilité et 50% de spécificité pour la détection des dysplasies de haut grade)

Les marges de résection pour réaliser une conisation sont mal définies

Une amélioration significative de la colposcopie peut rendre la détection précoce et la chirurgie plus efficaces et plus abordables

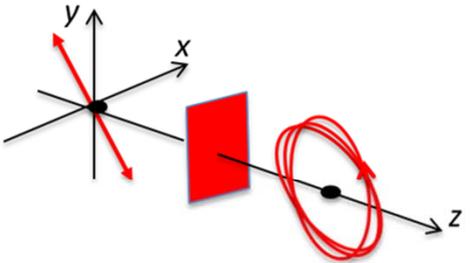
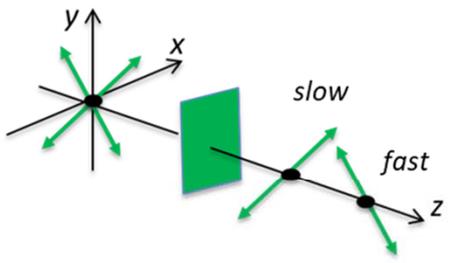
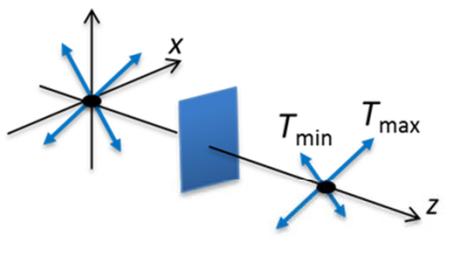
IMAGERIE POLARIMÉTRIQUE

Polarisation de la lumière



IMAGERIE POLARIMÉTRIQUE

Propriétés polarimétriques fondamentales

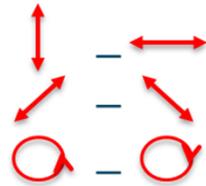
<h3>Depolarisation</h3> <p>Introduction du «désordre» dans l'évolution du champ électrique</p>  <p>Processus stochastique: diffusion multiple</p>	<h3>Retardance</h3> <p>Différence de phase entre deux états propres de polarisation</p>  <p>Biréfringence : l'indice de réfraction varie avec la polarisation</p>	<h3>Diattenuation</h3> <p>Différence de transmission pour deux états propres de polarisation</p>  <p>Dichroïsme : le coefficient d'absorption varie avec la polarisation</p>
<ul style="list-style-type: none">• Organelles, cytoplasme, fibres...	<ul style="list-style-type: none">• Collagène, élastine, fibres musculaires (myosine, actine...)	<ul style="list-style-type: none">• Diffusion unique• Anisotropie de transmission de certaines molécules

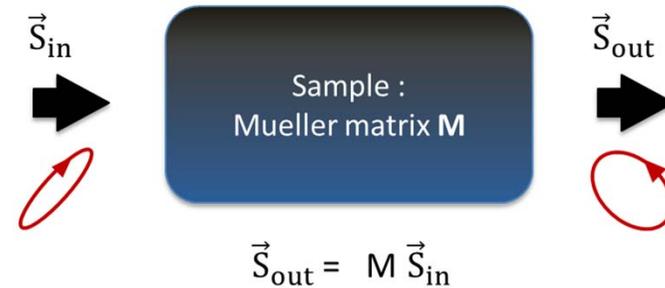
IMAGERIE POLARIMÉTRIQUE

Imagerie polarimétrique de Mueller

Stokes vector

Vecteur à 4 composantes qui décrit complètement la polarisation de la lumière

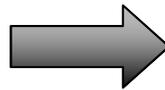
$$\mathbf{S} = \begin{bmatrix} S_0 \\ S_1 \\ S_2 \\ S_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I \\ I_x - I_y \\ I_{+45^\circ} - I_{-45^\circ} \\ I_L - I_R \end{bmatrix}$$




Matrice de Mueller M

Réponse polarimétrique complète d'un échantillon

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} & m_{14} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} & m_{24} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} & m_{34} \\ m_{41} & m_{42} & m_{43} & m_{44} \end{bmatrix}$$



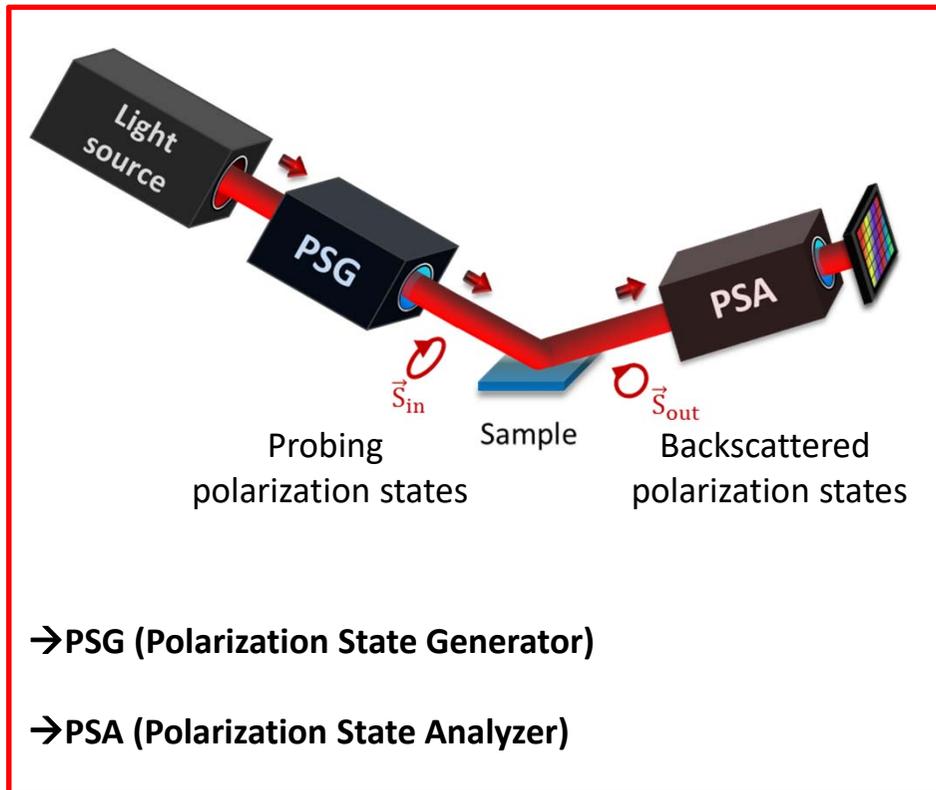
Décompositions

Hypothèses sur la structure physique de l'échantillon

Lu and Chipman : $M = M_d M_R M_D$
 Reverse : $M = M_{Dr} M_{Rr} M_{dr}$
 Symmetric : $M = M_{D2} M_{R2} M_{ds} M_{R1} M_{D1}$
 ...

IMAGERIE POLARIMÉTRIQUE

Implémentation de l'imagerie polarimétrique de Mueller



PSG : 4 différents états de polarisation



Analyse à travers 4 différentes configurations du PSA



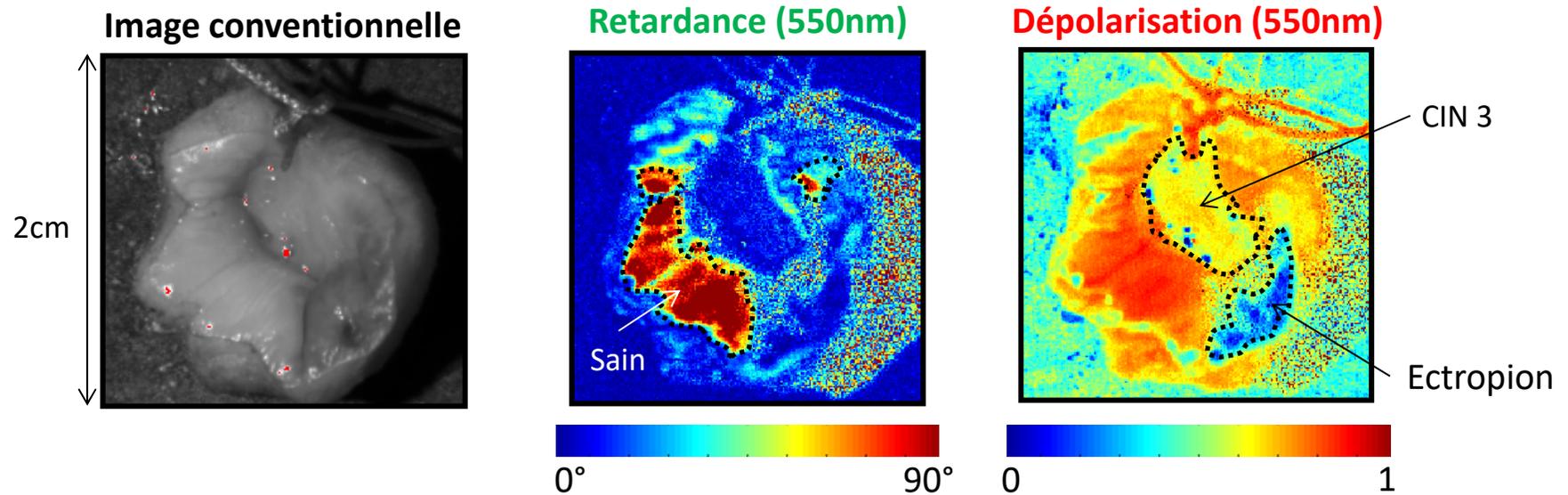
16 mesures d'intensité



Image en polarimétrie de Mueller

IMAGERIE POLARIMÉTRIQUE

Mesures préliminaires *ex vivo*



- Zones saines caractérisées par une forte **Retardance** ($\sim 60^\circ$) et **Dépolarisation** (~ 0.9)
- Zones anormales caractérisées par une faible **Retardance** ($< 10^\circ$)
- Différents degrés de **Dépolarisation** permettent de distinguer les lésions malignes des transformations bénignes (Ectropion) du col utérin

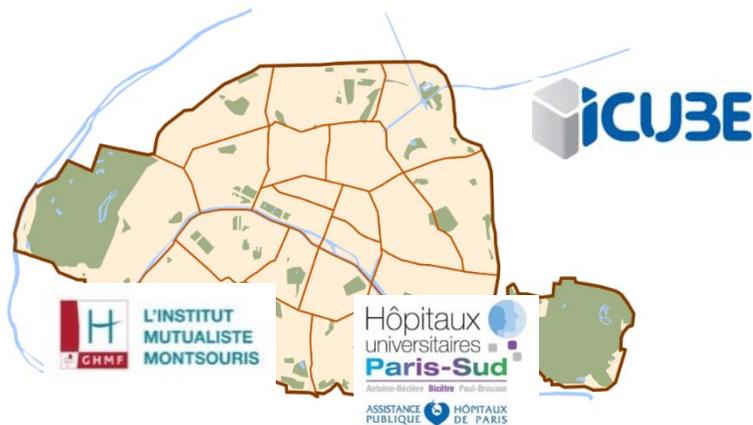
2

PRINCIPAUX RÉSULTATS DU PROJET « PAIR- GYNÉCO »

PROJET « PAIR-GYNÉCO »

Objectifs

- Evaluation *ex-vivo* de la sensibilité et spécificité de la polarimétrie de Mueller pour le diagnostic précoce du cancer du col utérin
- Premiers essais de mesures *in-vivo*



Coordinateur: LPICM

Principaux partenaires:

- 3 hôpitaux parisiens (KB, IGR, IMM)
- 1 Laboratoire de traitement des données (ICUBE)

PROJET « PAIR-GYNÉCO »

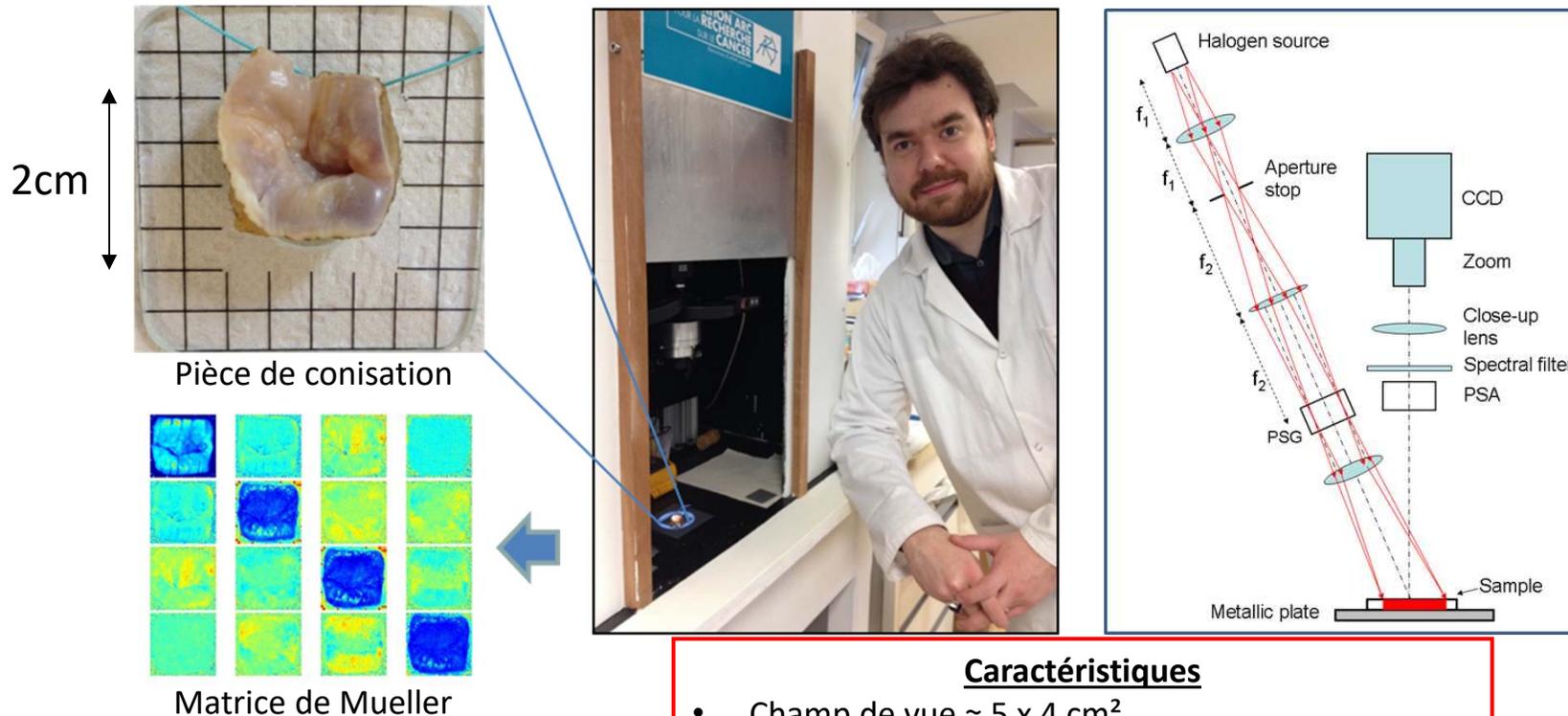
Etapes principales

- Développement instrumental: conception et réalisation de 3 imageurs polarimétriques de Mueller à installer dans les hôpitaux concernés par le projet.
- Collecte de données *ex-vivo* et analyse statistique.
- Interprétation des résultats: analyse en polarimétrie de Mueller de coupes histologiques de col utérin
- Premiers essais *in vivo*

COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Imagerie polarimétrique de Mueller plein champ

3 prototypes identiques réalisés et installés dans les hôpitaux concernés par le projet

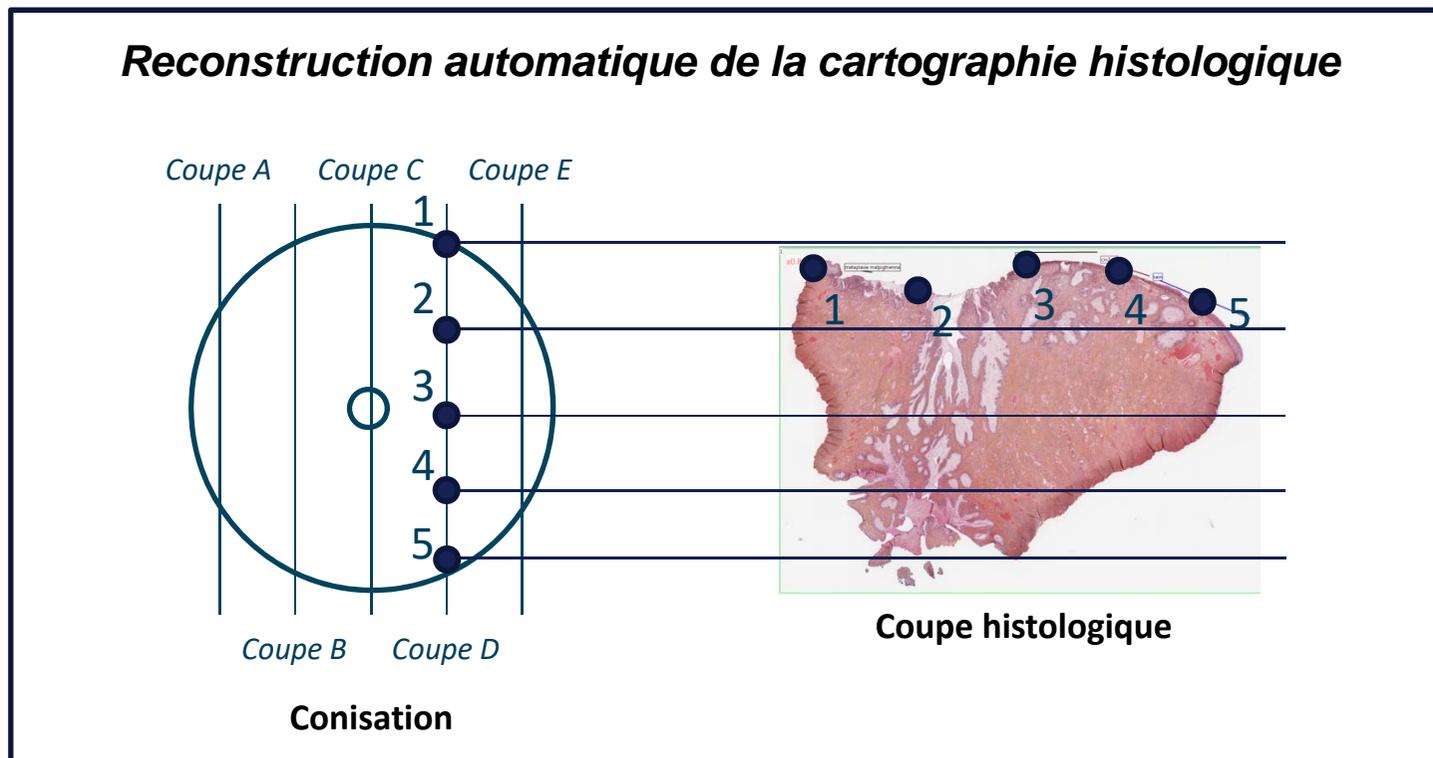


Caractéristiques

- Champ de vue $\approx 5 \times 4 \text{ cm}^2$
- Longueurs d'ondes: 400 nm to 700 nm (50 nm step)
- Temps d'acquisition: plusieurs secondes
- Automatisation calibration et mesures

COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)



COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)

Conisation



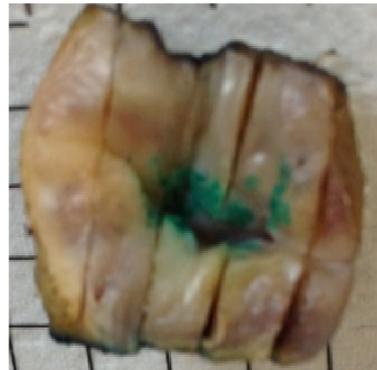
COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)

Conisation



Conisation prétranchée



COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)

Conisation



Conisation prétranchée

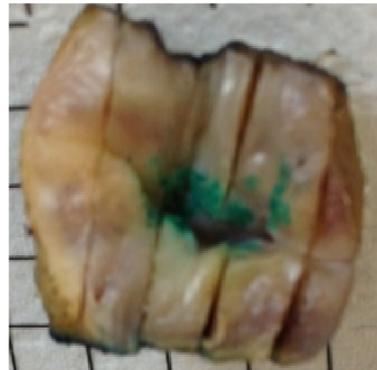
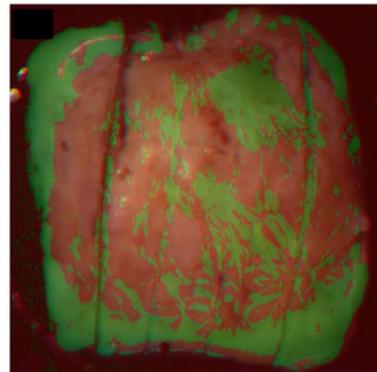
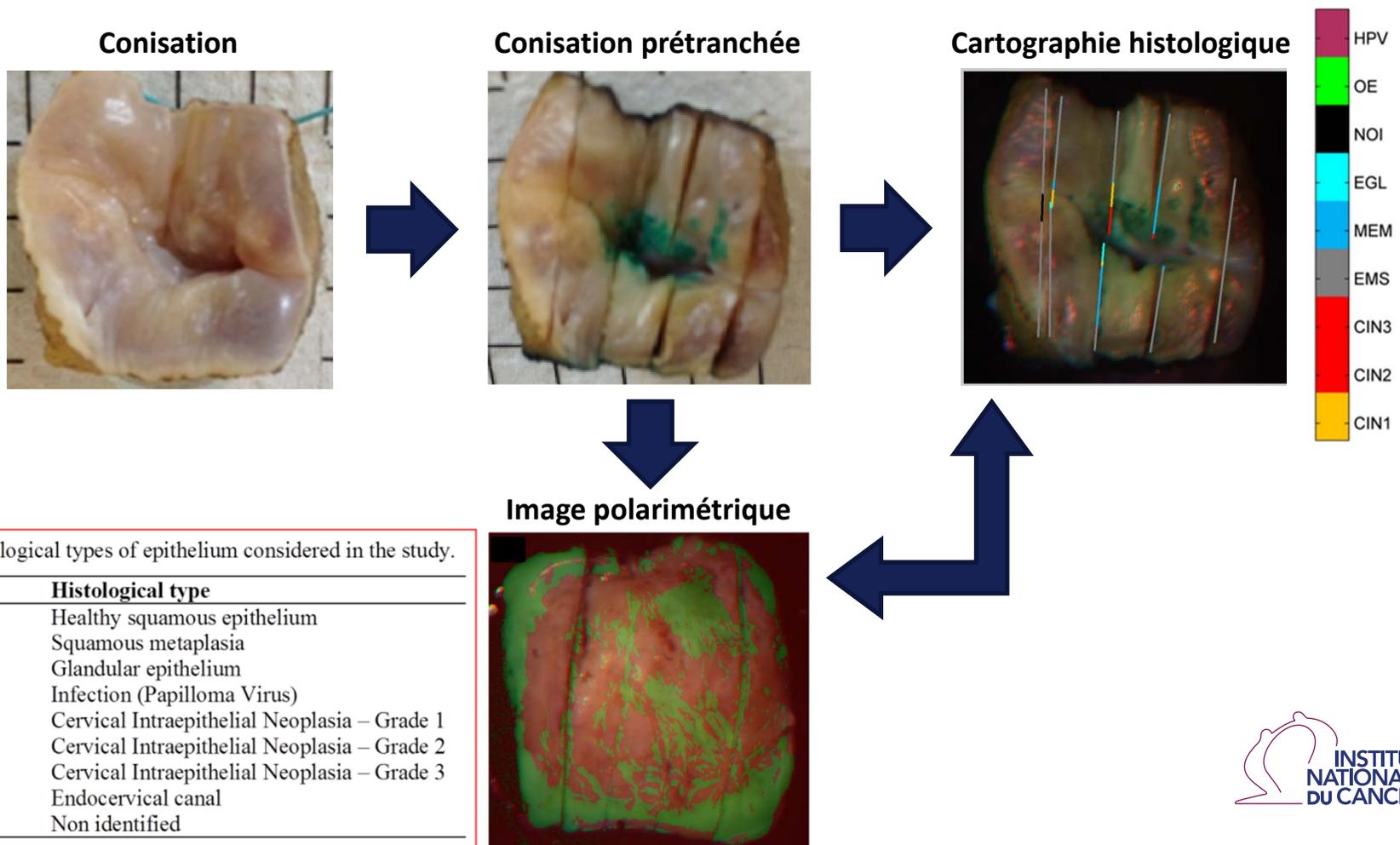


Image polarimétrique



COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

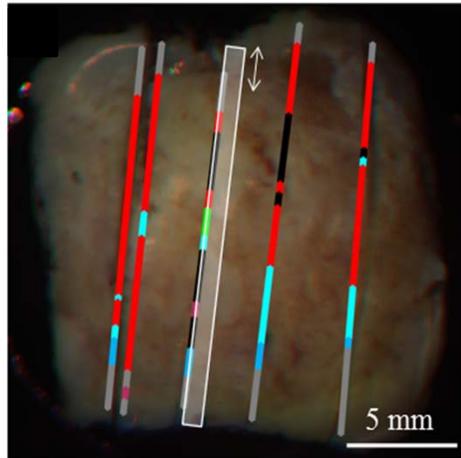
Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)



COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)

Cartographie histologique

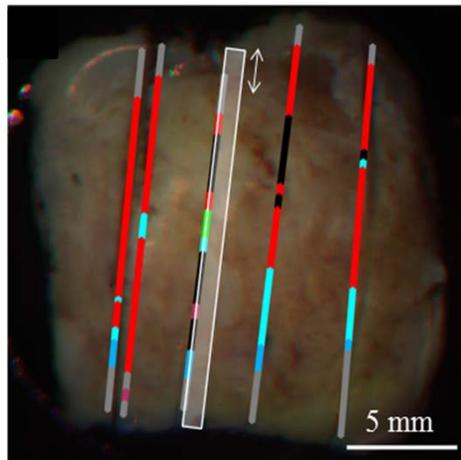


- Incertitude positionnement coupe (~1mm): cela introduit le 10-15% d'erreur sur la sensibilité et spécificité
- Statistique calculée sur des zones définies entre deux coupes avec le même diagnostic

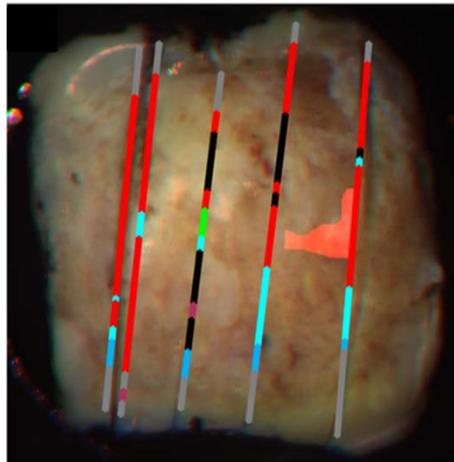
COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)

Cartographie histologique



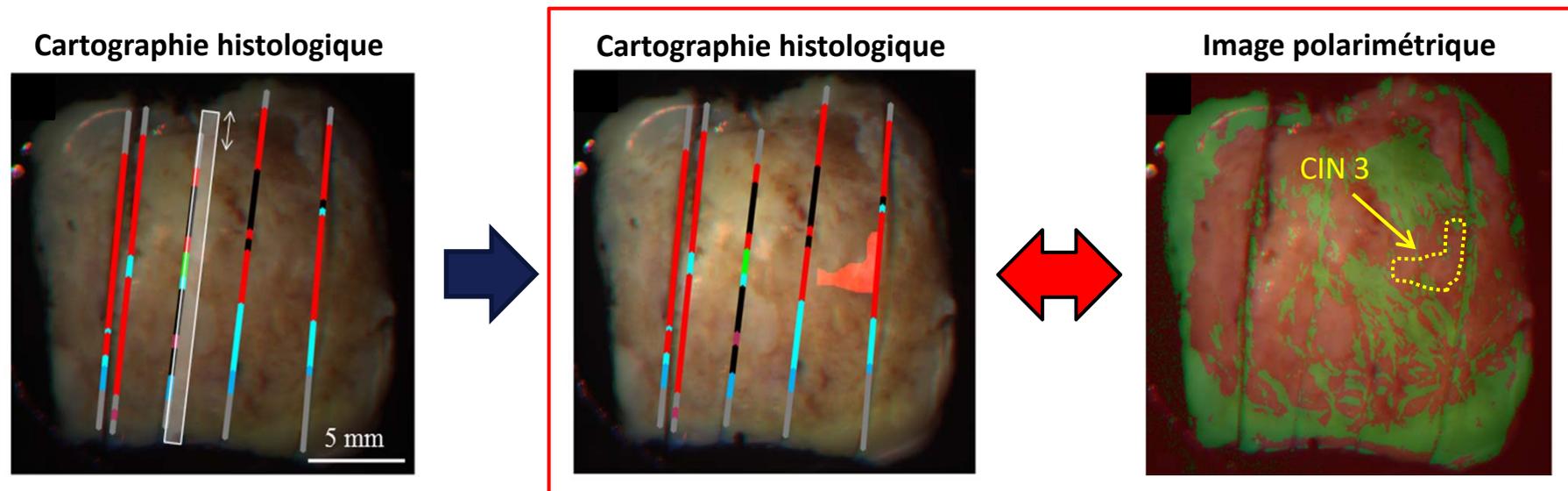
Cartographie histologique



- Incertitude positionnement coupe (~1mm): cela introduit le 10-15% d'erreur sur la sensibilité et spécificité
- Statistique calculée sur des zones définies entre deux coupes avec le même diagnostic

COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)



- Incertitude positionnement coupe (~1mm): cela introduit le 10-15% d'erreur sur la sensibilité et spécificité
- Statistique calculée sur des **zones** définies entre deux coupes avec le même diagnostic

33 pièces de conisations (après 24h de fixation): 82 zones analysées

COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Comparaison entre images polarimétriques et histologie (« gold standard »)

	Malade	Non malade
Test positif	VP	FP
Test négatif	FN	VN

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

- Mesure le risque de passer à côté de la maladie
Colposcopie classique: $Se \sim 60-70\%$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

- Mesure le risque de surdiagnostic
Colposcopie classique: $Sp \sim 50\%$

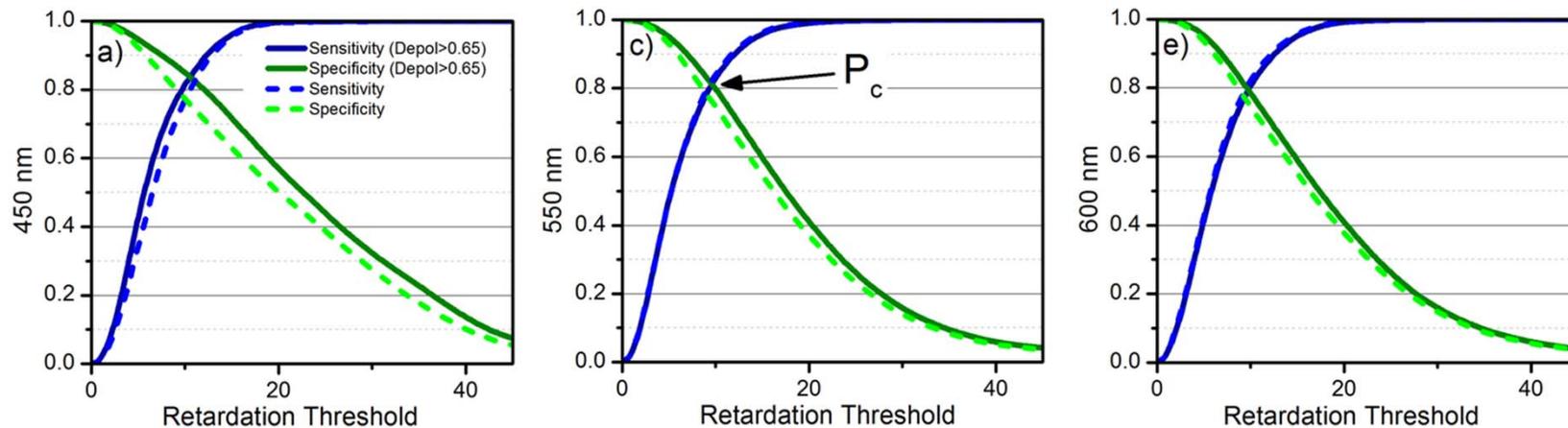
COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Analyse statistique en considérant un seul paramètre (Retardance)

- On fixe un seuil R_s pour la Retardance
- On considère que:
 - les pixels avec $R > R_s \rightarrow$ tissu sain
 - les pixels avec $R < R_s \rightarrow$ dysplasie sévère
- Les vrais positifs V_p sont les pixels avec $R < R_s$ détectés comme dysplasiques par les pathologistes
- On calcule les Se et Sp à R_s variable

COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Analyse statistique en considérant un seul paramètre (Retardance)



	450 nm	550 nm	600 nm
All pixels	Threshold :10.1° Se:77,6% Sp:77,1%	Threshold :8,9° Se:78,7% Sp:78,8%	Threshold :9,2° Se:78,1% Sp:77,8%
(Depol >0.65)	Threshold :10.6° Se:83,8% Sp:83,6%	Threshold :9,7° Se:81,7% Sp:80,9%	Threshold :9,8° Se:79,7% Sp:79,2%

Se = 83.8 % et Sp = 83.6 % à 450 nm [1]

COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Analyse statistique en utilisant une approche de « cross-validation »

Un cadre à été mise en place pour :

1. obtenir le prétraitement des images polarimétriques de Mueller (admissibilité physique, réduction de la dimensionnalité en utilisant des superpixels, etc.);
2. définir une procédure de classification pour:
 - la sélection automatique d'un classificateur parmi un ensemble donné
 - le réglage des paramètres du classifieur choisi
 - l'extraction des paramètres polarimétriques pertinents à prendre en compte



Analyse multiparamétrique et multiclasse

COLLECTE DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Analyse statistique multiparamétrique

→ $57 = 3 \times (16-1+4)$ paramètres ont été testés simultanément:

- 3 longueurs d'ondes (450, 550 et 600 nm)
- 16 -1 éléments de matrices de Mueller pour chaque longueur d'onde
- 4 paramètres polarimétriques obtenus après décomposition de Lu-Chipman (Retardance totale, Retardance Linéaire, Dépolarisation, Azimut)

→ Une large gamme d'algorithmes d'apprentissage (*Decision stump, Classification tree, Linear discriminant, etc.*)

« **Linear discriminant** » :

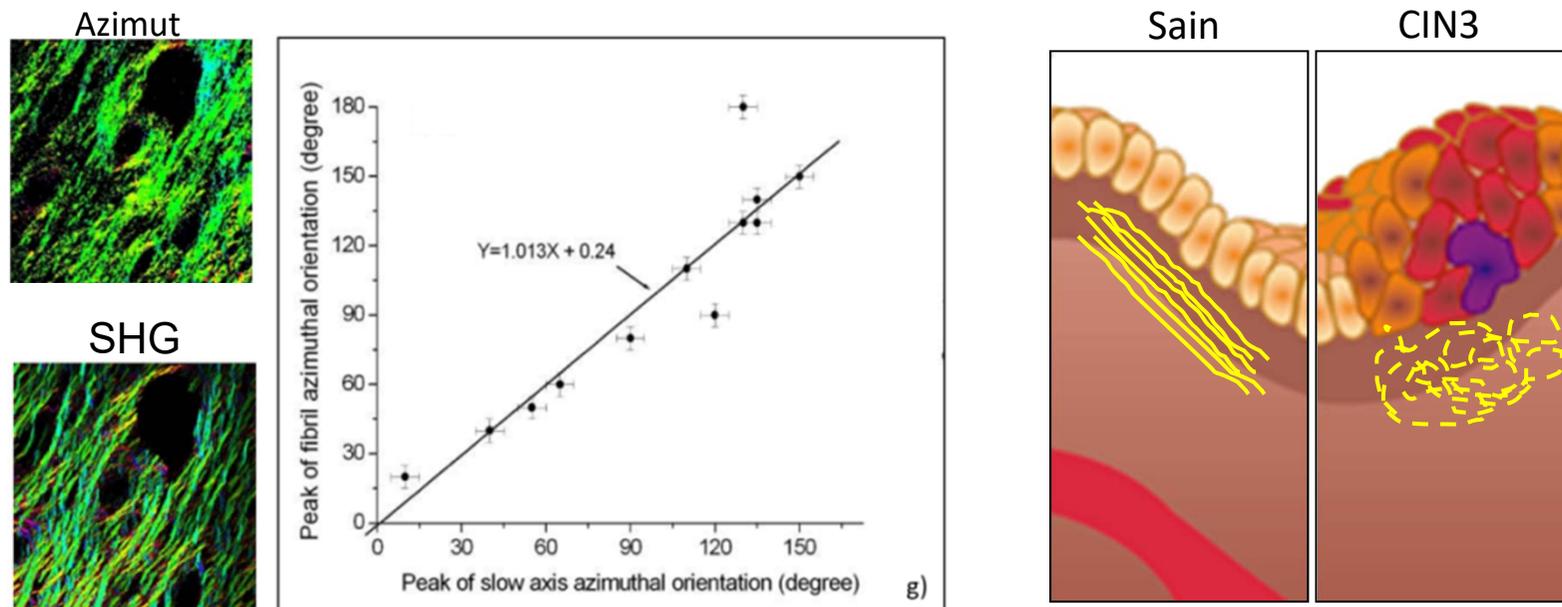
Se = 88 % et Sp = 90 % [2]

pour distinguer une lésion précancéreuse (CIN3) d'un tissu sain



INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Analyse microscopique des coupes histologiques de col utérin

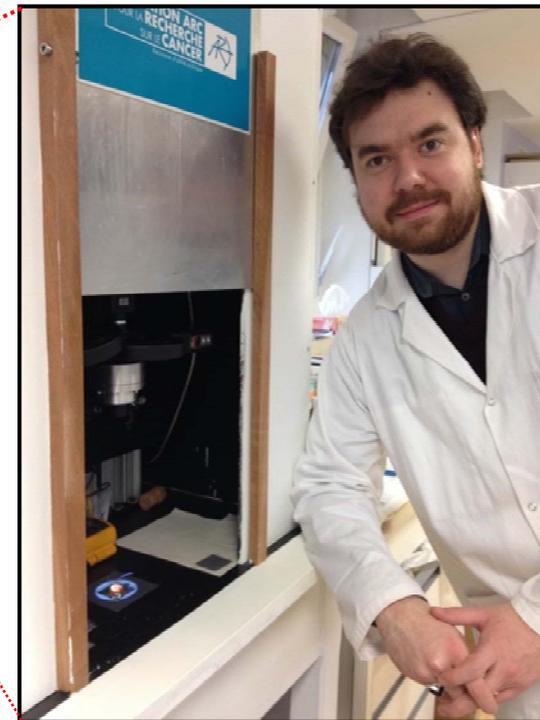
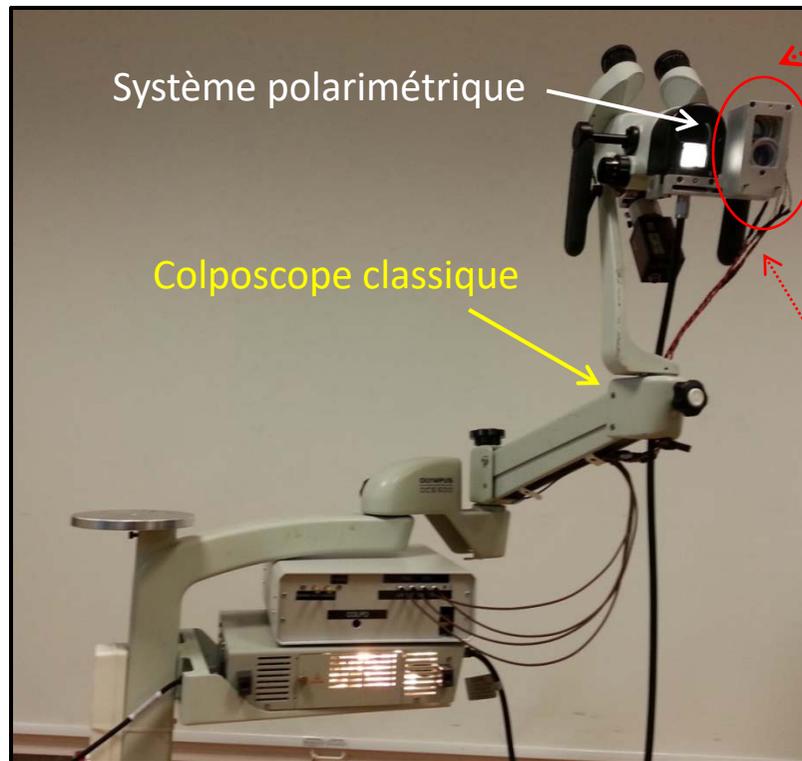


La forte anisotropie observées dans les tissus sains est due à la présence d'une couche de collagène bien organisée et structuré sous l'épithélium [3]

Hypothèse: la présence d'une lésion précancéreuse dans l'épithélium modifie considérablement la structure du collagène sous-jacent

PREMIERS ESSAIS *IN VIVO*

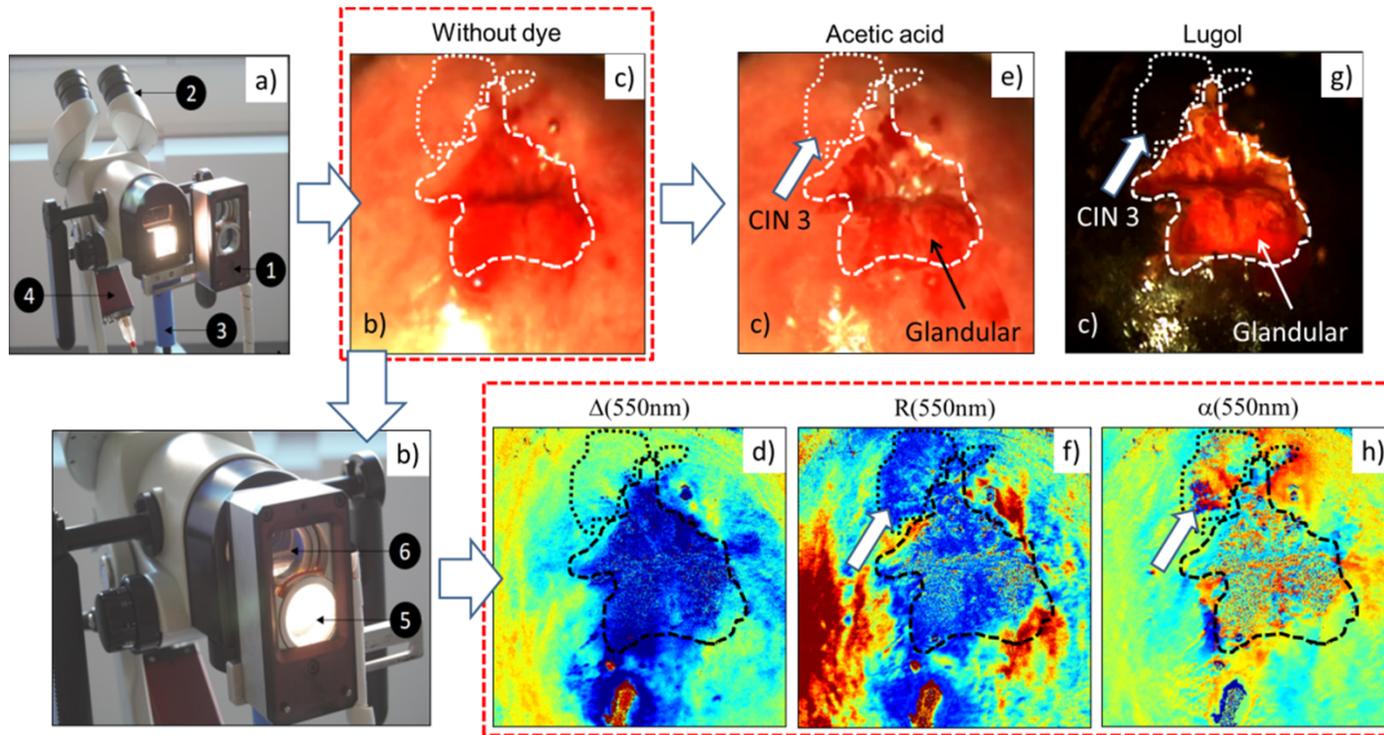
Colposcope polarimétrique de Mueller



**Acquisition simultanée des images en polarimétrie de Mueller
à 3 longueurs d'ondes (450, 550 et 650 nm) en environ 1s**

PREMIERS ESSAIS *IN VIVO*

Colposcope polarimétrique de Mueller

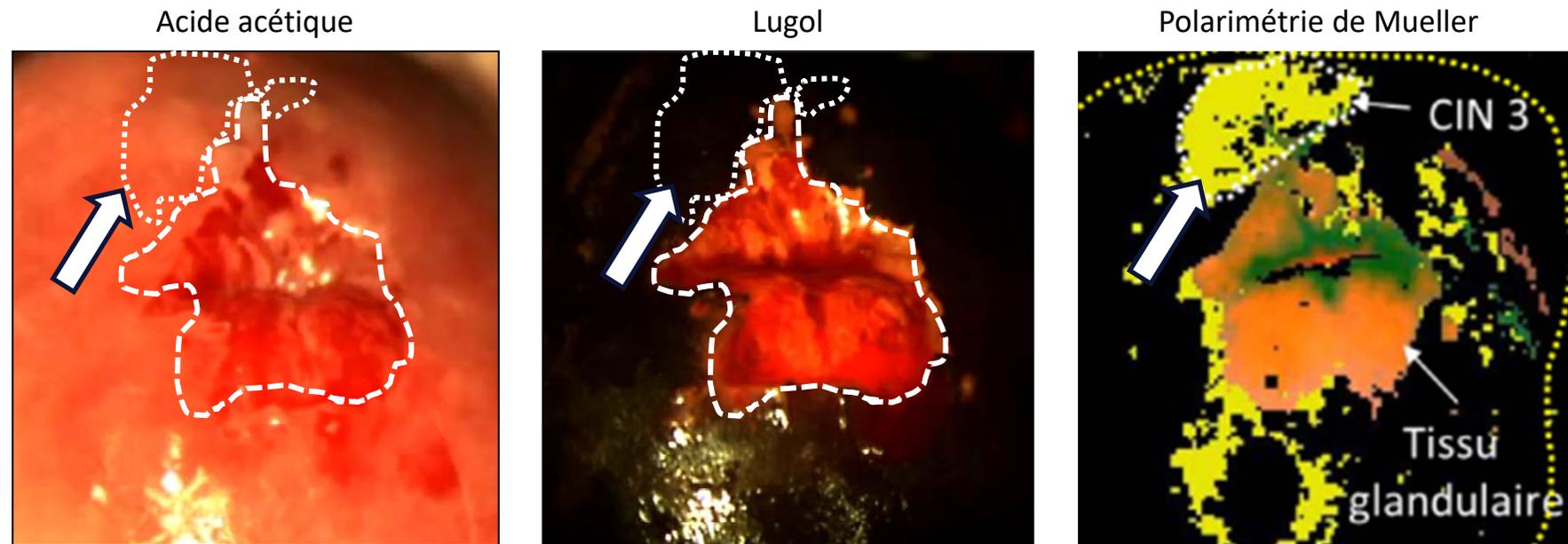


Les résultats obtenus *in vivo* sont compatibles avec ceux obtenus *ex vivo* [4]

Première mondiale!

PREMIERS ESSAIS *IN VIVO*

Colposcope polarimétrique de Mueller



Tests *in vivo* en cours au CHU du Kremlin Bicêtre

20 patientes analysées *in vivo* jusqu'à maintenant

Analyses des données en cours

CONCLUSIONS

- Mise en place d'un cadre de traitement statistique des données qui permet une analyse multiparamétrique et multiclasse (CIN1, CIN 2-3, Métaplasie, etc.) avec une approche de « cross-validation » en utilisant différentes méthodes de « machine learning »
- Première analyse statistique *ex vivo* : Se = 88 % et Sp = 90 % (largement supérieurs à Se = 60-70 % et Sp = 50 % de la colposcopie classique)
- Le collagène et son organisation microscopique jouent un rôle essentiel dans la réponse polarimétrique du col utérin
- Réalisation d'un colposcope polarimétrique de Mueller multi-spectral qui permet l'acquisition simultanée des images à trois longueurs d'ondes (450, 550 et 650nm) in environ 1s (Première mondiale)
- Tests en cours au CHU du Kremlin Bicêtre

BILAN DU PROJET « PAIR-GYNÉCO »

Production scientifique:

- 10 publications sur des revues internationales à comité de lecture
- Participation à 18 conférences internationales
- Participation à 2 conférences nationales

Autres considérations:

- Très forte synergie entre les partenaires impliqués dans le projet
- Projet « PAIR-Gynéco » occasion unique pour pouvoir développer une véritable recherche translationnelle à l'interface entre les sciences de l'ingénieur et la médecine pour application à la cancérologie

PERSPECTIVES

- Lancement d'une étude préclinique *in vivo* afin de tester la technique sur une cohorte de patientes en conditions réelles dans trois hôpitaux différents (CHU du Kremlin Bicêtre, CHU Brugmann de Bruxelles, Institut Gustave Roussy)

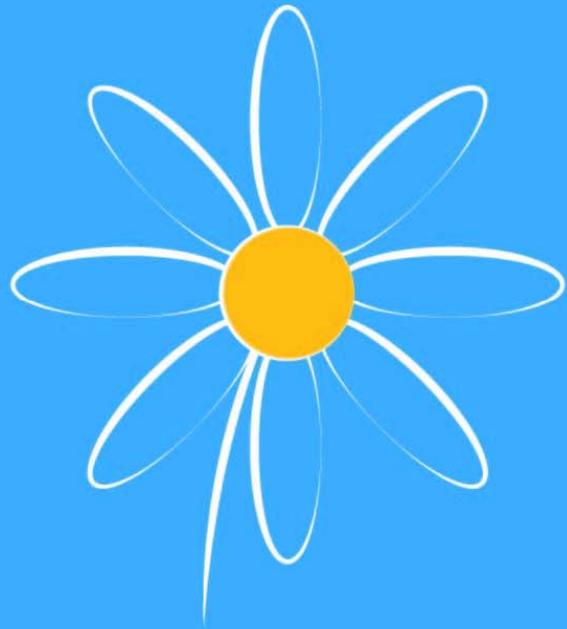
Objectifs:

- ✓ Diagnostic précoce du cancer du col utérin
- ✓ Définition des marges d'exérèse chirurgicale
- ✓ Détection des cancers résiduels après traitement

Appel à projets:
Physique, Mathématiques et Sciences de
l'ingénieur appliqués au Cancer



PERSPECTIVES



RCCFr
LES RENCONTRES DE
LA CANCÉROLOGIE
FRANÇAISE **2018**

Session plénière:
« L'Ecole polytechnique au cœur de l'anticipation en cancérologie »