



HAL
open science

Contribution à la modélisation et à la simulation numérique de la spectroscopie optique des tissus biologiques : application à l'imagerie moléculaire de fluorescence résolue en temps

Marine Kervella

► To cite this version:

Marine Kervella. Contribution à la modélisation et à la simulation numérique de la spectroscopie optique des tissus biologiques : application à l'imagerie moléculaire de fluorescence résolue en temps. Sciences du Vivant [q-bio]. Université d'Angers, 2008. Français. NNT: . tel-00433858

HAL Id: tel-00433858

<https://theses.hal.science/tel-00433858>

Submitted on 20 Nov 2009

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.

**Contribution à la modélisation et à la simulation numérique
de la spectroscopie optique des tissus biologiques :
application à l'imagerie moléculaire de fluorescence résolue
en temps**

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Signaux et Images en Biologie et Médecine

ÉCOLE DOCTORALE 3-MPL

Présentée et soutenue publiquement

le : 20 Novembre 2008
à : ANGERS
par : Marine KERVELLA

Devant le jury ci-dessous :

Rapporteurs	:	Monsieur Jack CARIOU	Professeur, Université de Bretagne Occidentale, BREST
		Madame Wafa SKALLI	Professeur, Arts et Métiers ParisTech, PARIS
Examineurs	:	Madame Gabriela APIOU	Manager de Medical Gases Group, Air-Liquide, PARIS
		Monsieur Walter BLONDEL	Maître de conférences, Université H. Poincaré, NANCY
		Madame Anne HUMEAU	Enseignante-chercheur, HDR, groupe esaip, ANGERS
		Monsieur Jean-Pierre L'HUILLIER	Professeur, Arts et Métiers ParisTech, ANGERS

Directeur de thèse : Professeur Jean-Pierre L'HUILLIER

Coencadrante de thèse : Docteur Anne HUMEAU

Laboratoire Procédés Matériaux Instrumentation - Arts et Métiers ParisTech

2, boulevard du Ronceray – B.P. 3525 – 49035 ANGERS Cedex

ED 500

Remerciements

Mes premiers remerciements sont adressés à mon directeur de thèse, Jean-Pierre L’Huiller, professeur aux Arts et Métiers-Paris Tech, pour m’avoir proposé ce sujet. Sa confiance et sa sagesse m’ont permis d’évoluer avec une grande liberté. Merci pour ces discussions scientifiques passionnées et passionnantes, toujours agrémentées de bons mots.

Je resterai toujours reconnaissante envers Anne Humeau, enseignante-chercheur habilitée à diriger des recherches au sein du groupe esaip, pour m’avoir aidée dans l’accomplissement de ce travail en co-encadrant ma thèse. Merci pour son soutien, sa présence et sa confiance à tout épreuve. Elle m’a accompagnée dans chaque étape de ma vie de doctorante, les bonnes comme les plus difficiles et m’a suivi tout au long de ce travail avec passion et rigueur.

J’adresse toute ma gratitude à Jack Cariou, Wafa Skalli, Gabriela Apiou et Walter Blondel pour avoir accepté d’examiner mon travail. Leur présence dans ce jury est pour moi un grand honneur.

Merci à Jacky Lepicier, directeur du groupe esaip, pour m’avoir accueillie au sein de son établissement et pour m’avoir permis d’effectuer mon apprentissage du métier de chercheur dans d’excellentes conditions.

Je tiens également à remercier l’ensemble des enseignants et enseignants-chercheurs du groupe esaip, en particulier ceux du bâtiment E que j’ai davantage côtoyés, qui se sont intéressés à mon travail tout en me distillant par ci par là de précieux conseils. Mes pensées vont aussi au personnel des diverses équipes de l’établissement pour m’avoir intégrée dans la bonne humeur et pour m’avoir été d’un grand secours pour résoudre mes problèmes administratifs, matériels ou autres. J’adresse, en particulier, un chaleureux clin d’oeil à Steve O’Brien pour son coup de pouce magique en dernière ligne droite, à Frédéric Rouberty pour son éternelle bonne humeur et son bonjour quotidien “Salut la science!” et à William Main pour nos discussions (parfois spirituelles) sur la nature humaine, son précieux soutien psychologique et ses bons plans londoniens. Je remercie également Patrice Raso, enseignant-chercheur au POMA, pour sa disponibilité, sa patience, sa gentillesse et son flamboyant caractère corse.

Il me semble tout à fait incontournable de remercier sincèrement mes “compagnons de galère” : un grand merci donc à Mathieu et Benjamin, mes collègues de bureau, avec qui j’ai échangé mes réflexions sur le statut de thésard, la lenteur du serveur ou sur le choix d’un synonyme des expressions telles que “déployer des efforts considérables” ou “la figure X représente . . .” mais aussi avec qui j’ai partagé la joie de sortir enfin des résultats convenables ou un programme qui marche. Je reste impressionnée par leur capacité à subir mes sautes d’humeur fréquentes au cours des derniers mois passant de l’euphorie à la crise de nerfs.

Je dois évidemment remercier ceux qui ont eu à supporter mes intempérances, victimes de mes accès de colère et éclats enthousiastes : ma famille, ma belle-famille et mes amis. Leur soutien moral de près ou de loin m’a permis de tenir bon dans les moments difficiles. Je suis consciente de ne pas avoir été à la hauteur mais je leur promets d’être plus disponible et démonstrative à l’avenir. Enfin, je ne trouverai pas de mots assez forts pour leur exprimer ma reconnaissance, aussi je me contente de dire un grand merci à mes parents, ma soeur et mon frère et bien évidemment à Ludovic dont la présence a été indispensable pour mener ce projet (et tant d’autres) à terme.

Table des matières

Liste des articles et communications	vi
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xvii
Liste des acronymes	xxi
Introduction	1
<hr/> <hr/>	
I Contexte de l'étude : optique tissulaire	5
<hr/> <hr/>	
1 État de l'art des systèmes d'imagerie médicale	7
1.1 Radiologie et tomодensitométrie par rayons X	8
1.2 Imagerie par résonance magnétique nucléaire	8
1.3 Utilisation d'isotopes radioactifs	10
1.4 Imagerie échographique	11
1.5 Tomographie optique proche infrarouge	11
2 Principes de l'interaction laser - tissus	15
2.1 Absorption	16
2.2 Diffusion	18
2.3 Anisotropie	20
2.4 Fluorescence	21
2.4.1 Principe général	21
2.4.2 Autofluorescence des tissus biologiques	22
2.4.3 Fluorescence induite par des agents exogènes	25
3 Systèmes de mesures optiques	29
3.1 Géométries de mesure	30
3.2 Domaines de résolution	32

3.2.1	Système continu en intensité	32
3.2.2	Mesure modulée en amplitude	33
3.2.3	Acquisition résolue en temps	34
4	Introduction aux problèmes direct et inverse	35
4.1	Problème direct : modéliser pour mieux appréhender	36
4.2	Problème inverse : reconstruire et diagnostiquer	37
5	Du transport à la diffusion	39
5.1	Théorie de transfert radiatif	40
5.2	Approximation de la diffusion	43
5.3	Conditions aux limites	44
5.3.1	Conditions aux limites nulles	44
5.3.2	Conditions aux limites extrapolées	44
5.3.3	Conditions aux limites de courant partiel	46
5.4	Source incidente et source fluorescente	47
5.4.1	Source incidente	47
5.4.2	Source fluorescente	47
5.5	Limites du modèle analytique	49

II Résolution du problème direct par des méthodes statistiques et déterministes **51**

6	Méthodes de Monte Carlo	53
6.1	Bref historique	54
6.2	Simulation de la propagation de la lumière diffuse dans les milieux troubles par la méthode de MC “classique”	54
6.2.1	Règles de propagation	55
6.2.2	Simulations numériques mises en oeuvre	62
6.3	Résolution en fréquence de l’intensité lumineuse simulée par la méthode de MC hybride	69
6.3.1	Modèle couplé ETR-AD	70
6.3.2	Application de MC hybride à un milieu homogène rectangulaire	71
6.3.3	Méthode de MC hybride pour un milieu bicouche semi-infini	71
6.3.4	Résultats et discussions	73
6.4	Intensité lumineuse issue d’un milieu contenant une inclusion fluorescente et résolue en temps par la méthode de MC	77
6.4.1	Intégration du processus de fluorescence	78
6.4.2	Simulations numériques mises en oeuvre	81

7	Méthode des éléments finis	85
7.1	Rappels sur la méthodes des éléments finis	86
7.2	Formulation de la théorie de la diffusion	87
7.2.1	Forme variationnelle par la méthode de Galerkin	87
7.2.2	Discrétisation de la formulation faible	88
7.2.3	Assemblage et intégration du temps	89
7.3	Stratégie de maillage proposée	90
7.4	Validation du modèle réalisé	92
7.4.1	Description du problème physique	93
7.4.2	Rafinement du maillage	93
7.4.3	Pas de temps de la simulation	95
7.4.4	Méthode de résolution	96
8	Intensité de fluorescence résolue en temps issue d'un milieu hétérogène : étude de la sensibilité par la méthode des éléments finis	97
8.1	Influence de la profondeur de l'objet fluorescent	99
8.2	Sensibilité de la concentration en fluorophores	100
8.3	Etude de différentes formes d'inclusion	103
8.4	Profil de distribution non uniforme	105
8.5	Différents marqueurs fluorescents	107
8.6	Influence de la fluorescence résiduelle	110
8.7	Tableau récapitulatif de l'influence des différents paramètres	116
<hr/>		
III	Résolution du problème inverse par optimisation non linéaire et applications	117
<hr/>		
9	Résolution du problème inverse : théorie	119
9.1	Stratégies d'inversion en tomographie optique	120
9.1.1	Etat de l'art	120
9.1.2	Définition de la fonction objective	121
9.2	Méthodes d'optimisation non linéaire	123
9.2.1	Méthodes de Newton	124
9.2.2	Méthode des gradients conjugués	126
9.3	Spécifications des algorithmes implémentés	127
9.3.1	Informations <i>a priori</i>	127
9.3.2	Algorithme principal implémenté	128
9.3.3	Stratégie de redémarrage de l'algorithme des gradients conjugués . .	130
9.3.4	Adaptation du maillage	132

10 Résolution du problème inverse : applications	133
10.1 Exploitation des profils temporels de fluorescence	135
10.2 Considération d'un objet fluorescent	136
10.2.1 Description du modèle et informations <i>a priori</i>	136
10.2.2 Résultats et discussion	139
10.3 Considération de deux objets fluorescents	142
10.3.1 Description du modèle sans fluorescence résiduelle	142
10.3.2 Absence de fluorescence résiduelle : analyse des images reconstruites	146
10.3.3 Description du modèle avec fluorescence résiduelle	148
10.3.4 Présence de fluorescence résiduelle : résultats et discussion	149
Conclusion et perspectives	153
Annexes	157
A Tableau récapitulatif de quelques valeurs de propriétés optiques des tis-	
sus biologiques	157
B Domaines d'application de la technique du laser Doppler	159
B.1 Microcirculation	159
B.2 Structure de la microcirculation	159
B.3 Circulation cutanée	160
B.4 Domaines d'application	162
B.5 Conclusion	163
C Loi d'échantillonnage des variables aléatoires	165
D Mise en place du dispositif de mesures expérimentales	167
D.1 Réalisation de fantômes biologiques	168
D.1.1 Matrice	168
D.1.2 Fluorophore	169
D.1.3 Inclusion	170
D.1.4 Bilan	171
D.2 Instrumentation optique	171
D.2.1 Eléments de la chaîne de mesure	171
D.2.2 Principe et contrôle du TCSPC	173
Bibliographie	177

Liste des articles et communications

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

1. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Use of depth indicator data to improve the accuracy of fluorescence enhanced molecular optical tomography. En cours de rédaction.
2. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Solving the inverse problem for tissue optical fluorescence-enhanced spectroscopy : Gauss Newton versus conjugate gradient methods. *Physics in Medicine and Biology*, soumis.
3. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Time resolved fluorescence intensity issued from a heterogeneous slab : sensitivity characterization. *Optics Communications*, 10.1016/j.optcom.2008.09.010.
4. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Effets de la fluorescence résiduelle dans les tissus biologiques sur les signaux de fluorescence résolus temporellement par la méthode des éléments finis. *ITBM-RBM*, 29 : 20-24, 2008.
5. M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Comparaison de deux modèles hybrides simulant la propagation de la lumière dans les tissus biologiques. *ITBM-RBM*, 28 : 80-85, 2007.
6. M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Efficiency of hybrid models to model light propagation in biological tissues. *WSEAS Transactions On Signal Processing*, 3(1) : 9-16, 2007.

Communication internationales avec actes

1. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Effects of residual fluorescence on time-resolved signals simulated with the finite element method in biological tissues. *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with the biennial Conference of the French Society of Biological and Medical Engineering (SFGBM)*, Lyon, 23-26 Août 2007; IEEE Catalog Number 07CH37852C, ISBN : 1-4244-0788-5, pp. 5975- 5978.
2. M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Computational hybrid models for photon migration in biological tissues. *Proceedings of the 5th WSEAS International Conference on System Science and Simulation in Engineering*, Tenerife, Canary Islands, Spain, 16-18 Décembre, 2006, pp. 172-177, ISSN 1790-5117, ISBN 960-8457-57-2.
3. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Comparison between finite element method and Monte Carlo results in spectroscopy studies for multi-layered biomedical tissues. *Photonics Europe, Strasbourg, 3-7 Avril 2006; paru dans Biophotonics and New Therapy Frontiers, edited by Romualda Grzymala, Proc. SPIE*, Vol. 6191, pp. 619115-1 à 619115-9.

Communications nationales avec actes

1. M. Kervella, E. Amin Chalhoub, A. Humeau, P. Raso, A. Monteil, J. P. L'Huillier. Spectroscopie de fluorescence : simulations et instrumentation pour la détection de lésions cancéreuses. *Colloque Optique Grenoble, Horizons de l'optique*, Grenoble, 2-5 juillet 2007, Proceedings pp. 163-164.
2. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Simulations numériques de la spectroscopie et de la fluorescence par des techniques probabilistes et déterministes pour la détection de tumeurs cancéreuses. *Sixième colloque national Diagnostic et Imagerie Optiques en Médecine*, Paris, 15- 16 mai 2007, Proceedings pp. 77.
3. M. Kervella. Simulation de la spectroscopie tissulaire par la méthode de Monte Carlo et détermination des paramètres optiques par régression PLS. *Colloque Statistique des processus : Applications au traitement du signal et de l'image*, 26-28 septembre 2005, Angers; paru sur le CD du colloque (Référence R-C.SSIA05-2).

4. M. Doan, M. Kervella. Simulation statistique de la propagation de la lumière dans les tissus biologiques. *Colloque Statistique des processus : Applications au traitement du signal et de l'image*, 26-28 septembre 2005, Angers (Référence R-C.SSIA05-1).

Communications sans actes

1. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Imagerie de fluorescence : modélisation, simulation numérique et expérimentation. *Gen2Bio - les rencontres Biotech organisées par Ouest Genopole*, Rennes, mars 2008.
2. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Imagerie de fluorescence pour l'aide au diagnostic médical. *Doctoriales*, Pornichet, décembre 2007.
3. M. Kervella. La lumière visible et invisible. L'aide au diagnostic médical. *Fête de la science*, Angers, octobre 2007.
4. M. Kervella. *Séminaire du Laboratoire des Propriétés Optiques des Matériaux et Applications de l'université d'Angers (POMA UMR CNRS 6136)*, février 2007.
5. M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Modélisation de la propagation des photons dans les tissus biologiques multicouches par les méthodes de Monte Carlo et des éléments finis. *Journée de la Société Française d'Optique, Photonique & Sciences du Vivant*, ESPCI, Paris, novembre 2006.
6. M. Kervella, A. Humeau, M. Colette. *Séminaire du Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Automatisés de l'université d'Angers (LISA EA4094)*, novembre 2006.
7. M. Kervella. *Séminaire "Probabilités et Statistiques" du laboratoire J. A. Dieudonné Université de Nice Sophia-Antipolis (UMR CNRS 6621)*, décembre 2005.
8. M. Kervella, A. Humeau. Simulation de la spectroscopie tissulaire et détermination des paramètres optiques. *Forum de l'école doctorale d'Angers*, juin 2005.

Liste des figures

2.1	Spectre électromagnétique.	16
2.2	Représentation schématique des différentes interactions lumière-tissus. La réflectance et la transmittance sont respectivement la lumière diffusée et transmise à travers le milieu observé.	16
2.3	(a) Spectres d'absorption des différents constituants des tissus biologiques et (b) zoom sur la fenêtre thérapeutique.	17
2.4	Taille des microstructures des tissus biologiques.	18
2.5	Indicatrices de diffusion (a) de Mie et (b) de Rayleigh.	19
2.6	Interaction d'un photon avec un milieu ou un objet diffusant.	20
2.7	Diagramme de Jablonski.	21
2.8	Principe de Franck-Condon et image miroir du spectre d'absorption.	22
2.9	Spectres d'absorption des principaux fluorophores endogènes.	24
2.10	Spectres d'émission des principaux fluorophores endogènes.	24
2.11	Spectres d'excitation et d'émission de fluorescence du vert d'indocyanine (a) et du cyanine 5.5 (b).	26
3.1	Illustration des photons balistiques, serpentiles et multidiffusés.	30
3.2	Illustration des trois géométries de mesures les plus courantes en tomographie optique diffuse et tomographie optique de fluorescence : (a) scan par transillumination pour l'exploration des membres et pour la mammographie, (b) tomographie circulaire et (c) tomographie de surface pour l'illumination du cerveau et du sein.	31
3.3	Caractéristiques des systèmes de mesure pour la tomographie optique diffuse et la tomographie de fluorescence selon la source de lumière utilisée : continue en intensité (domaine spatial), modulée en intensité (domaine fréquentiel), impulsionnelle (domaine temporel).	32
3.4	Illustration des principes d'imagerie optique selon la source d'excitation utilisée : (a) source continue en intensité, (b) source modulée en amplitude et (c) source impulsionnelle. Pour chaque technique, les schémas de gauche représentent l'intensité lumineuse incidente illuminant les tissus biologiques et les schémas de droite représentent l'intensité lumineuse mesurée à la surface du milieu.	33

4.1	Représentation schématique de la problématique directe.	36
4.2	Représentation schématique de la problématique inverse.	37
5.1	Illustration de l'équation de conservation.	42
5.2	Configuration des paires de sources de la théorie des conditions limites extrapolées pour un milieu semi-infini (a) et un milieu rectangulaire tissulaire (b).	45
5.3	Illustration du domaine Ω et de ses frontières $\partial\Omega_i$	46
6.1	Principales étapes de l'algorithme de MC.	56
6.2	Loi de Snell-Descartes.	57
6.3	Comparaison entre les coordonnées locales (a) et les coordonnées fixes (b).	59
6.4	Spécification de θ et ϕ lors d'une diffusion.	61
6.5	Comparaison entre la réflectance résolue temporellement par la théorie de la diffusion et par la méthode de MC pour une distance source-détecteur de 2 mm (à gauche) et 6 mm (à droite), pour un milieu semi-infini tel que $\mu_a = 0,1 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s = 120 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$	63
6.6	(A gauche) Variation de la réflectance mesurée à 1 cm de la source en fonction de μ_a (en cm^{-1}) avec $\mu_s = 120 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$. (A droite) Variation de la réflectance mesurée à 1 cm de la source en fonction de μ_s (en cm^{-1}) avec $\mu_a = 0,1 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$	64
6.7	Variation du temps de calcul en fonction des coefficients optiques décrits Figure 6.6 pour des simulations avec un temps de propagation de 1 ns chacune.	64
6.8	Variation de la réflectance (R) et de la transmittance (T) en fonction de l'épaisseur du milieu rectangulaire, mesurées à 1 cm de la source avec $\mu_a = 0,1 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s = 120 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$. Les intensités sont normalisées par rapport à l'intensité maximale.	65
6.9	Variation du temps de calcul en fonction de l'épaisseur du milieu, les caractéristiques optiques sont identiques à celles décrites Figure 6.8 pour des simulations de 2000 ps chacune et 5 millions de photons simulés.	65
6.10	Modèle physique.	66
6.11	Réflectance temporelle (représentation semi-logarithmique) mesurée à l'interface d'un milieu multicouche (peau, graisse et muscle) pour trois épaisseurs différentes de graisse d_2 et pour deux distances source-détecteur : 15 et 30 mm. Les propriétés optiques correspondantes sont reportées dans le tableau 6.1.	67
6.12	Parcours moyens des photons (banana's shapes) détectés à une distance source-détecteur de 15 mm (a) et 30 mm (b).	68

6.13	Histogramme du pourcentage de photons détectés en réflectance en fonction de la position de la fibre détectrice. Note : 10 % des photons sont totalement absorbés au sein du milieu.	69
6.14	Illustration du domaine physique Ω modélisé par la méthode couplée ETR-AD. La source est située au centre. L'ETR est appliquée dans le sous-domaine Ω_{RTE} (gris); l'équation de la diffusion est utilisée dans le sous-domaine Ω_{AD} (blanc); l'interface Γ sépare les sous-domaines ETR et AD (ligne pointillée).	70
6.15	Illustration de MC hybride pour un milieu rectangulaire tissulaire.	71
6.16	Illustration de MC hybride pour un milieu composé de deux couches.	72
6.17	Caractéristiques du domaine physique.	74
6.18	Amplitudes et phases des signaux de lumière diffuse simulés par la méthode classique de MC (continue), l'approximation de la diffusion (pointillés), la méthode de MC hybride (ronds; voir texte) et le modèle couplé ETR-AD (croix). Le coefficient de diffusion réduit du milieu tissulaire rectangulaire a été pris successivement égal à (a) 0,2, (b) 1,2, (c) 2,4 mm^{-1} , les autres propriétés optiques sont maintenues constantes.	75
6.19	Intensités normalisées et phases des signaux de lumière diffuse simulés par la méthode classique de MC (continue), l'approximation de la diffusion (pointillés), la méthode de MC hybride (ronds) et le modèle couplé ETR-AD (croix) pour un milieu biologique bicouche. Le coefficient de diffusion réduit de la couche inférieure a été pris successivement égal à (a) 0,2, (b) 1,2, (c) 2,4 mm^{-1}	76
6.20	Intégration du processus de fluorescence dans l'algorithme de MC.	79
6.21	Interface de paramétrage des simulations de MC.	80
6.22	Représentations physiques du volume de 64 cm^3 dans lequel est distribuée 1 μM de fluorophores de type ICG (zones bleues). Les paramètres optiques sont $\mu_{ax} = \mu_{am} = 0,15 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_{sx} = \mu_{sm} = 40 \text{ cm}^{-1}$ et $g_x = g_m = 0,7$	82
6.23	Réflectances diffuse (a) et fluorescente (b) simulées pour un milieu fluorescent homogène (Figure 6.22(a)), un milieu contenant une couche fluorescente (Figure 6.22(b)) et un milieu contenant une sphère fluorescente (Figure 6.22(c)).	82
7.1	Illustration des principaux éléments volumiques.	91
7.2	Visualisation de la qualité du maillage surfacique de Delaunay selon des critères géométriques avec COMSOL Multiphysics.	92
7.3	Description du domaine physique et du système de coordonnées.	93
7.4	Configurations du maillage surfacique de Delaunay selon les critères reportés dans le tableau 7.1.	94
7.5	Intensités de réflectance diffuse (à gauche) et fluorescente (à droite) simulées pour différentes configurations de maillage.	95

7.6	Intensités de réflectance diffuse (à gauche) et fluorescente (à droite) simulées pour différentes configurations du pas de temps.	96
8.1	(a) Description du domaine physique et du système de coordonnées. (b) Représentation du maillage de 4549 noeuds et 2232 éléments.	98
8.2	Mesure du temps de demi-montée, $t_{1/2}$ en fonction de la position en profondeur d'un objet fluorescent (deux diamètres différents sont considérés : 2 mm et 6 mm).	99
8.3	Temps de demi-montée, $t_{1/2}$, du signal de fluorescence mesuré en réflectance en fonction de la profondeur d'une tumeur de 6 mm de diamètre pour trois couples de coefficients d'absorption et de diffusion différents : PO_1 , PO_3 et PO_4	100
8.4	Variation du maximum d'intensité fluorescente mesurée en transmittance (a) et en réflectance (b) en fonction de la concentration en fluorophores pour trois positions différentes en profondeur d'une inclusion de 6 mm de diamètre. z_t la position du centre de l'inclusion suivant l'axe z . Les simulations sont exécutées avec $\mu_{ax} = \mu_{am} = 0,015 \text{ mm}^{-1}$, $\mu'_{sx} = \mu'_{sx} = 1,2 \text{ mm}^{-1}$	101
8.5	Variation du maximum d'intensité fluorescente mesurée en réflectance (a) et en transmittance (b) en fonction de la profondeur de la cible fluorescente. Les simulations sont exécutées avec les propriétés optiques décrites Figure 8.4. 1 ^{er} cas : 1 μM de Cy5.5 est distribuée uniformément dans la cible (traits pointillés) ; 2 nd cas : 0,1 μM de fluorophores incluse dans la cible (traits pleins).	102
8.6	Densités de flux de photons fluorescents à la longueur d'onde d'émission simulés à l'instant $t = 250 \text{ ps}$ pour trois inclusions de formes différentes localisées entre 10 et 14 mm le long de l'axe z . La forme de l'inclusion est représentée en gris.	104
8.7	Profils du taux de fluence de fluorescence aux instants $t = 250 \text{ ps}$ (a) et $t = 1000 \text{ ps}$ (b) relevés pour les trois inclusions décrites sur la Figure 8.6.	104
8.8	Réflectance (a) et transmittance (b) de fluorescence résolues temporellement dans le cas des trois inclusions décrites sur la Figure 8.6.	105
8.9	Trois cas de distributions en fluorophore au sein d'une inclusion de base circulaire de 3 mm de diamètre localisée à la profondeur $z_t = 5 \text{ mm}$ sous la surface supérieure. 1 μM de Cy5.5 est distribuée à l'intérieur de la cible. Les profils représentent les contours x - z de la biodistribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores pour une répartition uniforme (a), gaussienne (b) et périphérique (c).	106
8.10	Profils du taux de fluence de fluorescence aux instants $t = 250 \text{ ps}$ (a) et $t = 1000 \text{ ps}$ (b) relevés pour les trois biodistributions décrites sur la Figure 8.8.	106
8.11	Réflectance (a) et transmittance (b) de fluorescence résolues temporellement dans le cas des trois distributions en fluorophores décrites sur la Figure 8.9.	107

8.12	Réponse impulsionnelle ($\tau_f = 0$) et intensité de fluorescence ($\tau_f = 1$ ns) simulées pour 1 μM de fluorophores Cy5.5 distribués uniformément dans une inclusion située au centre d'un milieu trouble.	108
8.13	Variation du temps de demi-montée $t_{1/2}$ en fonction de la profondeur de l'inclusion pour quatre valeurs du temps de vie des fluorophores (a) et variation du $t_{1/2}$ en fonction du temps de vie des fluorophores pour trois positions distinctes de la cible (b).	109
8.14	Intensité de fluorescence résolue en temps pour trois marqueurs fluorescents : Cy5.5 (- -), HPPH-car (lignes continues) et ICG (-). Les courbes pondérées par des croix représentent les réponses impulsionnelles des signaux tandis que les autres courbes prennent en considération les valeurs moyennes des temps de vie des fluorophores : 1 ns, 3,2 ns et 0,56 ns, pour les marqueurs Cy5.5, HPPH-car et ICG respectivement.	110
8.15	Contour r - z de la densité de photons fluorescents à la longueur d'onde d'émission à $t = 1,5$ ns pour une inclusion localisée entre 10 et 14 mm en profondeur dans le cas d'une concentration parfaite des fluorophores au sein de la tumeur.	111
8.16	Profils de fluorescence selon la distance axiale à $t = 1,5$ ns pour différents rapports de contraste de fluorescence et pour des objets insérés dans le milieu biologique entre 10 et 30 mm en profondeur. 1 μM de Cy5.5 a été utilisée dans la cible, avec 0 (a), 0,01 (b), et 0,1 μM (c) dans les tissus environnants.	112
8.17	Graphe du temps de demi-montée des signaux de fluorescence en fonction de la profondeur de la cible avec deux rapports de contraste cible : milieu environnant, 10 : 1 (a) et 100 : 1 (b).	113
8.18	Représentation logarithmique du maximum d'intensité de fluorescence en fonction de la profondeur de l'objet avant et après soustraction avec les rapports de contraste : 10 : 1 (a) et 100 : 1 (b).	115
9.1	Principe général du processus d'optimisation : χ est la fonction objective, p les paramètres du modèle à optimiser, p_0 les valeurs initiales et Δp la variation calculée à chaque itération. Les critères d'arrêt sont décrits dans la section 9.3.	122
9.2	Processus d'optimisation détaillé.	129
10.1	Illustration du principe de rétroprojection filtrée.	134
10.2	Représentation logarithmique d'un signal de fluorescence résolu en temps et illustration des variables clés du processus d'optimisation.	135
10.3	Profil des intensités de fluorescence maximales en fonction du point intermédiaire défini sur la Figure 10.4 dans le cas d'un scan le long du slab (b) sur la surface supérieure (a) et sur la surface inférieure (c).	137

10.4	Configuration de mesure par scan avec $x_I = (x_S + x_D)/2$.	138
10.5	Représentation du maillage initial du domaine et positionnement des sources et détecteurs utilisés pour les simulations. Les détecteurs associés à la source 1 (source 2) sont représentés en bleu (violet). Pour chaque source lumineuse, 10 mesures en réflectance (flèches) et 10 mesures en transmittance (ronds) sont simulées. La zone centrale de dimensions 8 mm × 40 mm est la région d'intérêt.	138
10.6	Distribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores dans le modèle de référence (a). Cartographies du μ_{fx} reconstruites par la méthode de GN (2 ^{ème} ligne) et de GC (3 ^{ème} ligne) sans prendre en compte le temps de demi-montée (colonne de gauche) et où le $t_{1/2}$ est inclus dans le vecteur de données (colonne de droite).	140
10.7	Profil des intensités de fluorescence maximales en fonction du point intermédiaire défini sur la Figure 10.4 dans le cas d'un scan le long du slab (b) sur la surface supérieure (a) et sur la surface inférieure (c) avec $d_1 = 12$ mm.	143
10.8	Profil des intensités de fluorescence maximales en fonction du point intermédiaire défini sur la Figure 10.4 dans le cas d'un scan le long du slab (b) sur la surface supérieure (a) et sur la surface inférieure (c) avec $d_2 = 4$ mm.	144
10.9	Représentation des maillages initiaux des domaines et positionnement des sources utilisées pour les simulations : (a) configuration 1 avec $d_1 = 12$ mm, (b) configuration 2 avec $d_2 = 4$ mm.	145
10.10	Distribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores dans les modèles de référence (a) et (b) : première colonne $d_1 = 12$ mm, deuxième colonne $d_2 = 4$ mm. Cartographies du μ_{fx} reconstruites par la méthode de GN (2 ^{ème} ligne) et de GC (3 ^{ème} ligne).	147
10.11	Distribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores dans les modèles de référence (a) et (b) : première colonne $d_1 = 12$ mm, deuxième colonne $d_2 = 4$ mm. Cartographies du μ_{fx} reconstruites par la méthode de GN (2 ^{ème} ligne) et de GC (3 ^{ème} ligne) avec un rapport de contraste de fluorescence entre les cibles et les tissus environnants de 10 : 1.	150
B.1	Vue tridimensionnelle de la peau et des tissus sous-cutanés.	161
C.1	Illustration de la loi d'échantillonnage de variables aléatoires pour la méthode de Monte Carlo.	166
D.1	Fantôme à base de Styrène contenant une cible de vermiculite contrastée par de l'éosine.	169
D.2	Fantôme de gel d'Agar.	169
D.3	Schéma de la chaîne d'acquisition.	172
D.4	Prototype de la chaîne d'acquisition.	172

D.5	Signal fluorescent généré par une impulsion excitatrice avec un taux de répétition de 80 MHz.	173
D.6	Principe du TCSPC.	174
D.7	Architecture du système TCSPC.	174
D.8	Interface de paramétrage du logiciel adapté au module Simple-Tau-140. . .	175

Liste des tableaux

1.1	Comparaison des modalités d'imagerie médicale conventionnelle.	14
2.1	Exemples de valeurs d'indice de réfraction, n	19
2.2	Caractéristiques des principaux fluorophores endogènes. Les riboflavines et les pyridoxines sont respectivement les vitamines B2 et B6. Acronymes et symboles : (N)ADH, (nicotamine) adénine nucléotide; λ_x , longueur d'onde excitatrice; λ_m , longueur d'onde émettrice; ϕ_f , rendement quantique. . . .	23
2.3	Caractéristiques principales de trois agents de contraste fluorescents : ICG, Cy5.5 et HPPH-car.	27
5.1	Quelques grandeurs de bases et leurs unités.	41
6.1	Paramètres optiques (PO) utilisés pour les simulations suivantes ($g = 0,9$).	67
6.2	Caractéristiques paramétrables pour une simulation de MC.	81
7.1	Caractéristiques des maillages présentés sur la Figure 7.4.	95
7.2	Méthodes.	96
8.1	Paramètres optiques (PO) utilisés pour nos simulations.	98
8.2	Coefficients d'absorption des fluorophores de la cible et du milieu ambiant à l'excitation et à l'émission.	111
8.3	Tableau récapitulatif de l'influence des différents paramètres.	116
9.1	Etat de l'art en tomographie optique diffuse.	120
9.2	Etat de l'art en tomographie optique de fluorescence.	121
9.3	Spécifications des entrées et sortie de la fonction d'optimisation <i>optimnl</i> 9.27.130	
10.1	Valeurs des paramètres d'entrée de l'algorithme d'optimisation.	139
10.2	Analyse des reconstructions présentées sur la Figure 10.6. <i>Itér.</i> est l'itération finale du processus d'optimisation pour laquelle sont reportés les autres résultats. Le nombre d'itérations majeures (<i>maj.</i>) de la méthode NGC est précisé. EQM est l'erreur quadratique moyenne de la solution et <i>Temps</i> reporte le temps de calcul de la reconstruction (2.8 GHz PC - 2 Go RAM).	141
10.3	Caractéristiques des maillages initiaux et définition de la zone d'intérêt.	146

10.4	Analyse des reconstructions présentées sur la Figure 10.10. <i>Itér.</i> est l'itération finale du processus d'optimisation pour laquelle sont reportés les autres résultats. Le nombre d'itérations majeures (<i>maj.</i>) de la méthode NGC est précisé. <i>EQM</i> est l'erreur quadratique moyenne de la solution.	148
10.5	Caractéristiques du maillage initial et définition de la zone d'intérêt.	149
10.6	Analyse des images reconstruites avec un rapport de contraste de fluorescence entre les cibles et les tissus environnants de 10 : 1.	151
A.1	Exemples de valeurs des paramètres optiques μ_a et μ'_s des tissus biologiques.	157
D.1	Comparaison des types d'inclusions.	170

Liste des acronymes

5ALA	5-amino-lévuinique
AD	Approximation de la diffusion
ART	Technique de reconstruction algébrique (<i>Algebraic reconstruction technique</i>)
AVA	Anastosome artério-veineuse
BEM	Méthode des éléments de frontières (<i>Boundary element method</i>)
CCD	Dispositif à couplage de charge (<i>Charged coupled device</i>)
CW	Système continu en intensité (<i>Continous wave</i>)
DASSL	Solveur de système algébrique différentiel (<i>Differential Algebraic System Solver</i>)
DOT	Tomographie optique diffuse (<i>Diffuse optical tomography</i>)
EBC	Conditions aux limites extrapolées (<i>Extrapolated boundary condition</i>)
EQM	Erreur quadratique moyenne
ETR	Equation de transport radiatif
FDPM	Système modulé en intensité (<i>Frequency domain photon migration</i>)
FDM	Méthode des différences finies (<i>Finite difference method</i>)
FEM	Méthode des éléments finis (<i>Finite element method</i>)
FR	Méthode de Fletcher-Reeves
FVM	Méthode des volumes finis (<i>Finite volume method</i>)
GMRES	Solveur itératif par minimisation du résidu (<i>Generalized minimal residual solver</i>)
GN	Méthode de Gauss-Newton
HHPH-car	Hexylpyropheorbide modifié par du carotène
ICG	Vert d'indocyanine (<i>Indocyanine green</i>)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique
LM	Méthode de Levenberg-Marquardt
MC	Monte Carlo
MEF	Méthode des éléments finis

NADH	Nicotineamide adénine dinucléotide
NGC	Méthode non linéaire des gradients conjugués
NIR	Proche infrarouge (<i>Near-infrared</i>)
OT	Tomographie optique (<i>Optical tomography</i>)
PMT	Tube photomultiplicateur
PR	Méthode de Polak-Ribière
QN	Méthode de Quasi-Newton
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROI	Région d'intérêt (<i>Region of interest</i>)
SIRT	Technique de reconstruction itérative simultanée (<i>Simultaneous iterative reconstruction technique</i>)
SPOOLES	Méthode de factorisation directe de matrice creuse par parallélisation (<i>Sparse object oriented linear equations solver</i>)
TAUCS	Solveur linéaire de matrice creuse par factorisation de Cholesky
TCSPC	Système de comptage de photons corrélés dans le temps (<i>Time correlated single photon counting</i>)
TDPM	Système d'acquisition résolu en temps (<i>Time-domain photon migration</i>)
TEP	Tomographie par émission de positons
TEMP	Tomographie d'émission monophotonique
UMFPACK	Méthode de factorisation multifrontale (<i>Unsymmetric multifrontal method</i>)
UV	Ultraviolet
ZBC	Conditions aux limites nulles (<i>Zero boundary condition</i>)

Introduction

Durant la dernière décennie, des organismes publics ou privés ont déployé des efforts considérables pour la lutte contre le cancer. Cependant, cette maladie reste encore un des problèmes majeurs en matière de santé publique. Le plan anti-cancer instauré en mars 2003 pour une durée de 4 ans, avait pour objectif de garantir un accès aux soins de bonne qualité pour tous. Les mesures de ce plan ont été réparties en plusieurs axes : prévenir, dépister, soigner, accompagner, comprendre et découvrir [1]. De grandes avancées dans le traitement et la prise en charge du cancer en France ont ainsi pu être observées. Selon le professeur Claude Maylin, cancérologue, chef du pôle cancérologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris, les *“statistiques sont très encourageantes. En 20 ans, l'espérance de survie à cinq ans est passée de 50 à 60%. Notre objectif est d'atteindre 75% dans 10 ans”*. Cependant, pour la première fois, le cancer est devenu la première cause de décès en France, d'après le bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'Institut de veille sanitaire (Invs) rendu public en septembre 2007 [2]. Comment expliquer cette annonce de l'Invs malgré les progrès considérables de la recherche thérapeutique ? En effet, nous connaissons la radiothérapie et la chimiothérapie et nous découvrons de nouvelles techniques telles que la tomothérapie, l'antiangiogénèse, la protonthérapie et la thérapie cellulaire. Or, les effets de tous ces traitements restent variables selon le stade de la maladie à partir duquel le traitement a débuté. Le diagnostic des tumeurs à un stade précoce est donc une clé indispensable à la lutte contre la maladie.

Les techniques de détection se sont donc développées, et notamment dans le domaine de l'optique biomédicale. Diverses technologies allant de la spectroscopie diffuse à l'analyse de la fluorescence endogène ou exogène des tissus biologiques ont démontré leur potentiel au niveau microscopique, mésoscopique et macroscopique. Les développements dans ce domaine sont prometteurs car ces technologies offrent des avantages non négligeables. Ces techniques sont non invasives, non ionisantes, portables et économiques. La tomographie optique a donc un fort potentiel pour être développée et appliquée en routine clinique. Cependant, avant de pouvoir faire la transition entre la recherche technologique et la pratique clinique, il est impératif de développer des algorithmes robustes aidant les médecins à effectuer leur diagnostic à partir de mesures optiques. En effet, les mesures optiques sont influencées par diverses interactions complexes entre les tissus humains et la lumière. Les processus d'interaction biologique peuvent eux aussi être influencés par

des variations physiologiques. Les mesures optiques ne sont donc pas uniquement liées à l'évolution de l'état pathologique des tissus biologiques. Il est donc nécessaire d'étudier ces interactions en les modélisant et en analysant les sources de variation des mesures, puis d'extraire les comportements qui fournissent des informations essentielles au diagnostic. Ce travail de thèse s'inscrit dans cette évolution.

Ce mémoire se divise en trois parties. La première partie (cinq chapitres) introduit les principes et le contexte de l'optique tissulaire. La deuxième partie est articulée autour de trois chapitres. Elle décrit les méthodes de modélisation et de simulation de la propagation de la lumière laser dans les tissus biologiques que nous avons implémentées. La troisième partie, divisée en deux chapitres, présente les techniques proposées pour la reconstruction d'image. Elle analyse également la qualité des résultats obtenus et la performance des méthodes mises en oeuvre.

Ainsi, le chapitre 1 introduit et compare les différentes techniques d'imagerie médicale. Le cadre théorique de l'interaction de la lumière avec les tissus est abordé en détail dans le second chapitre. Puis, le troisième chapitre évoque les diverses sources laser existantes et les caractéristiques des systèmes de mesures optiques. Les avantages et inconvénients de chacun sont confrontés afin de montrer l'intérêt d'étudier les signaux résolus en temps. Après une introduction aux problèmes direct et inverse (chapitre 4), nous présentons, dans le chapitre 5, les deux modèles directs fondamentaux que sont la théorie de transport radiatif et l'approximation de la diffusion. Nous mettons également en évidence les limites de ces méthodes analytiques.

Après avoir introduit le contexte et les grands principes d'optique tissulaire dans la partie I (chapitres 1 à 5), la deuxième partie de ce mémoire décrit les méthodes de résolution statistiques et déterministes que nous avons développées. Ainsi, le chapitre 6 propose un ensemble de résultats obtenus par des techniques basées sur le modèle statistique de Monte Carlo. Dans un premier temps, la méthode de Monte Carlo classique résolue en temps a été mise en oeuvre afin de simuler la propagation de la lumière diffuse dans des milieux mono- et multicouches. Puis, une proposition d'amélioration par une méthode hybride est proposée. Ce modèle est résolu en fréquence et associe Monte Carlo et l'approximation de la diffusion. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'université de Kuopio en Finlande. Les résultats obtenus sont présentés et discutés pour des applications dans des milieux tissulaires mono- et bicouches. Enfin, ce chapitre se termine par la description de l'implémentation du processus de fluorescence dans l'algorithme de Monte Carlo classique résolu en temps. La performance du modèle réalisé est illustrée par des simulations mises en oeuvre pour des milieux à géométries complexes en 3D insérant une cible fluorescente en leur sein. La méthode de Monte Carlo permet donc de remplacer l'expérimentation et est un moyen de vérification des calculs effectués sur machine par les méthodes numériques déterministes. Sur le plan mathématique, la

simulation numérique est fondée sur la résolution d'équations aux dérivées partielles conduisant à l'obtention de solutions approchées. Les techniques numériques sont plébiscitées par rapport aux méthodes analytiques ou semi-analytiques dans le cas où la modélisation de géométries complexes est nécessaire. Nous proposons donc, dans le chapitre 7, une description complète du modèle implémenté par la méthode des éléments finis pour simuler les interactions laser-tissus biologiques avec une résolution temporelle. Les étapes de calibrage et de validation sont exposées en détail dans ce chapitre. Le chapitre 8 utilise les performances de la méthode de simulation par les éléments finis pour évaluer la sensibilité des signaux de fluorescence résolus en temps issus d'un milieu hétérogène. La présence d'une tumeur est modélisée par un objet fluorescent inséré dans un domaine simulant les tissus humains. L'influence de différents paramètres structurels et informels sur les intensités de fluorescence est étudiée. Nous considérons l'influence de la profondeur de l'objet fluorescent et la sensibilité de la concentration en fluorophores. Nous étudions également l'effet que peuvent avoir différentes formes d'inclusion et plusieurs profils de distribution des fluorophores au sein de la tumeur. Enfin, nous varions le type de fluorophores en prenant en compte leurs propriétés intrinsèques respectives et nous analysons l'influence de la fluorescence résiduelle dans les tissus environnants.

La troisième partie de ce mémoire présente les méthodes de résolution du problème inverse mises en oeuvre. Deux techniques non linéaires ont été développées : Gauss Newton et la méthode des gradients conjugués. Après avoir fait l'état de l'art des techniques de reconstruction d'image utilisées en tomographie optique diffuse et en tomographie de fluorescence, nous décrivons les algorithmes implémentés. Les résultats obtenus dans la partie II (chapitres 6 à 8) sont exploités ici de deux manières : d'une part, les méthodes de résolution proposées sont non linéaires et font appel à des processus itératifs cherchant à optimiser les résultats obtenus par le modèle direct. Nous nous basons dans les chapitres 9 et 10 sur un modèle direct résolu par la méthode des éléments finis. D'autre part, l'étude de la sensibilité des signaux de fluorescence détaillée dans le chapitre 8 nous fournit un certain nombre d'informations sur les données à extraire et l'influence de différents paramètres. Une adaptation stratégique et automatique du maillage est également réalisée et intégrée dans le modèle d'inversion non linéaire. Enfin, le chapitre 10 rend compte des images reconstruites par les méthodes de reconstruction. Une confrontation des deux méthodes (Gauss Newton et les gradients conjugués) est proposée pour différents cas d'étude. Nous considérons tout d'abord un domaine dans lequel est inséré une unique source fluorescente. Puis, la simulation d'un milieu biologique contenant deux objets fluorescents est proposée. Nous étudions l'influence de la distance entre les deux tumeurs ainsi que l'effet de la présence de fluorescence résiduelle au sein des tissus biologiques environnants.

Enfin, nous terminons ce mémoire par une conclusion des travaux effectués et une discussion sur les futures directions de ce travail de thèse.

Première partie

Contexte de l'étude : optique
tissulaire

Chapitre 1

État de l'art des systèmes d'imagerie médicale

Sommaire

1.1 Radiologie et tomодensitométrie par rayons X	8
1.2 Imagerie par résonance magnétique nucléaire	8
1.3 Utilisation d'isotopes radioactifs	10
1.4 Imagerie échographique	11
1.5 Tomographie optique proche infrarouge	11

Pendant longtemps, pour qu'un regard exercé puisse observer un organe, il fallait pratiquer un acte chirurgical. Les progrès actuels de la médecine et des nouveaux dispositifs technologiques liés à l'image permettent aujourd'hui de révéler l'intérieur du corps humain sans faire usage du bistouri. Plusieurs techniques d'imagerie ont été développées ces dernières décennies afin d'aider au diagnostic médical. Bien que toutes les méthodes d'imagerie tirent leur origine de l'interaction d'ondes ou de particules avec la matière, certaines d'entre elles sont appliquées en routine clinique et d'autres restent encore à l'état expérimental. Chacune d'elles est sensible à un type de contraste particulier, et trouve ses applications pour des organes différents. Plusieurs techniques peuvent également apporter des informations complémentaires. Ainsi, on assiste actuellement à la fusion des images obtenues par deux systèmes différents et réunies dans le même instrument pour les applications oncologiques ; c'est ce que l'on appelle la multimodalité. Les différentes techniques d'imagerie médicale et leurs caractéristiques sont brièvement décrites dans ce chapitre afin de focaliser l'attention du lecteur sur les avantages de la tomographie optique. Le tableau 1.1 résume les différentes caractéristiques des techniques d'imagerie présentées dans ce chapitre.

1.1 Radiologie et tomодensitométrie par rayons X

Dès 1895, Wilhelm Röntgen¹ découvreur des rayons X, réalise une première radiographie de la main de sa femme [3]. Les techniques d'imagerie les plus courantes aujourd'hui sont encore la radiologie et la tomодensitométrie (scanner) aux rayons X. L'imagerie par rayons X fournit, depuis le début du XX^{ème} siècle, des clichés de bonne résolution des dents et des os car la faible longueur d'onde des radiations (de 0,01 à 10 nm) permet aux rayons lumineux de pénétrer en profondeur en évitant le phénomène de dispersion. Cependant, une faible longueur d'onde est associée à un haut niveau d'énergie (~ 100 keV) et rend la technique aux rayons X fortement ionisante et cancérigène. L'exposition des patients aux radiations doit être de courte durée et peu fréquente car elle peut entraîner des dommages irréversibles sur les molécules d'ADN. Le diagnostic par rayons X doit donc être ponctuel et ne permet pas d'établir un suivi régulier des patients et de leurs lésions.

Cette technique met en oeuvre la capacité des rayons X à traverser le corps humain en étant plus ou moins absorbés selon la nature des tissus traversés (les os étant plus opaques et les muscles plus transparents). Pour obtenir une image de tissus n'ayant pas une opacité spécifique, on apporte *in situ* un produit de contraste. C'est le cas pour l'imagerie des vaisseaux [4, 5], du système digestif [6], pour l'arthroscopie [7] ou l'hystérocopie [8]. Ces agents de contrastes sont des éléments à haut poids moléculaire tels que l'iode, le dioxyde de carbone, la baryte ou le baryum [9–11]. Ils sont fréquemment injectés en grande concentration (\sim millimoles) et sont de nature toxique.

Enfin, la radiologie ne fournit pas d'information sur la profondeur de la lésion puisque la structure observée est projetée sur des clichés en deux dimensions. La tomодensitométrie, elle, permet de créer plusieurs prises de vue en coupe de 1 mm d'épaisseur. A la différence de la radiographie traditionnelle, le film photographique est remplacé par des capteurs. L'acquisition des clichés, par rotation des capteurs autour du corps du patient, permet ensuite de reconstruire une vue tridimensionnelle.

1.2 Imagerie par résonance magnétique nucléaire

En 1896, Henri Becquerel² découvre la radioactivité naturelle de l'uranium. En 1898, Pierre et Marie Curie² découvrent le polonium et le radium. C'est en fait la découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot³ qui va permettre la naissance de la médecine nucléaire; encore faudra-t-il attendre une dizaine d'années

¹Premier prix Nobel de physique en 1901.

²Prix Nobel de physique en 1903.

³Prix Nobel de chimie en 1935

supplémentaires. Le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est décrit pour la première fois en 1946 par deux équipes américaines indépendantes : celles de Felix Bloch⁴ et d'Edouard Purcell⁴ [12, 13]. L'imagerie par RMN (IRM) fait son entrée en clinique au début des années 1980.

Le principe de la RMN consiste à placer des tissus biologiques dans un champ magnétique intense. Le champ magnétique fait alors apparaître en leur sein une aimantation nucléaire mesurée en utilisant le phénomène de résonance. En observant la résonance des noyaux d'hydrogène, présents en abondance dans l'eau et les graisses des tissus biologiques, il est possible de visualiser la structure anatomique d'un organe. Cette méthode peut être utilisée pour le diagnostic de tumeurs cancéreuses ou pour localiser certaines malformations (par exemple à l'origine d'épilepsie). La qualité anatomique des images IRM, malgré une sensibilité intrinsèque très faible, est due à ce que l'on détecte les spins des protons (noyaux d'hydrogène) ; autrement dit, même si le pouvoir de détection de la RMN est faible, le nombre de molécules émettant un signal est si considérable que l'on peut détecter une image de très bonne qualité, comparée à celle du tomodensitomètre. La résolution des images peut atteindre moins d'un millimètre [3]. D'autres avantages peuvent être cités tels que la bonne pénétration en profondeur et la nature non invasive de cette technique d'imagerie.

Ces dix dernières années, l'IRM a eu un développement inattendu avec l'imagerie fonctionnelle (IRMf), en particulier grâce aux travaux de W. Belliveau *et al.* Son équipe a publié en 1991 les premières images fonctionnelles du cerveau [14], par opposition aux images anatomiques représentant seulement la morphologie du cerveau. L'IRMf permet aujourd'hui de mesurer directement l'activité des différentes zones du cerveau ce qui a engendré des progrès importants dans l'étude des neurosciences cognitives.

Afin d'améliorer la sensibilité, l'utilisation d'agents de contraste comme le Gadolinium III se développe. Ils permettent d'affecter le temps de relaxation des molécules d'hydrogène [15] et ainsi d'accentuer la différenciation entre les tissus environnants et les zones ciblées. Des chercheurs étudient actuellement la chélation⁵ du Gadolinium, technique efficace pour la détection d'angiogénèses tumorales non visibles par les techniques aux rayons X [16–18]. Cependant, les doses de produits de contrastes atteignent quelques millimoles et restent nocives pour le patient. Les techniques d'IRM sont très onéreuses, encombrantes et obligent le patient à rester immobile pendant plus de 30 minutes en présence d'un fort champ magnétique.

⁴Prix Nobel de physique en 1952.

⁵La chélation est un processus physico-chimique au cours duquel est formé un complexe, le chélate, entre un ligand et un atome métallique.

1.3 Utilisation d'isotopes radioactifs

Une autre technique d'imagerie est née dans les années 1970. Elle repose sur l'utilisation de traceurs radioactifs pour marquer différentes molécules d'intérêt biologique permettant ainsi de suivre *in vivo* leur devenir dans l'organisme et d'étudier le fonctionnement des organes. C'est là le principal atout de la Médecine Nucléaire.

En 1975, M. E. Phelps *et al.* publient des travaux qui marquent la naissance de la tomographie par émission de positons (TEP) [19]. La TEP repose sur le principe de scintigraphie⁶. Une substance radioactive administrée au sujet se répartit dans ses tissus de façon uniforme ou préférentielle pour un organe cible [3]. Ce traceur émet des positons dont l'annihilation produit deux photons gamma (γ). Les photons γ sont détectés à l'aide d'un dispositif placé face au sujet et appelé γ -caméra. A partir des informations obtenues sur les photons telles que leur énergie et leur direction incidente, les images de la distribution de la radioactivité dans l'organisme sont formées.

La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou tomoscintigraphie par émission monophotonique se base sur le même principe que la TEP. Cependant, elle ne nécessite pas l'émission de positons. Elle utilise des isotopes radioactifs émetteurs de simples photons détectés à l'aide d'une γ -caméra composée de scintillateurs. Bien que l'émission d'un photon unique rende plus délicate la localisation du radiotracer, la TEMP peut être utilisée avec des traceurs dont la désintégration est plus lente (\sim heures) pouvant donc être transportés et stockés beaucoup plus facilement.

Les photons γ peuvent traverser d'importantes épaisseurs de matière. Cette caractéristique permet leur détection par un dispositif externe, lorsqu'ils ont été émis à l'intérieur d'un organisme. Par exemple, on réalise des images de la thyroïde en injectant de l'iode [20]; le xénon, de part sa nature gazeuse et sa solubilité, convient bien aux études pulmonaires [21]; le thallium, qui a des propriétés biochimiques voisines de celle du potassium, est un marqueur du capital potassique intracellulaire, en particulier pour le cœur [22, 23]; les hématies contenant du technétium permettent de visualiser les cavités cardiaques [24]. Il est généralement nécessaire d'injecter de quelques micro- à quelques milli- Curie d'atomes radioactifs dans le corps. En plus de leur fort pouvoir ionisant, les techniques TEMP et TEP sont limitées par leur coût élevé, le temps d'acquisition des informations, ainsi que leur difficulté à détecter les lésions à un stade précoce.

⁶Il s'agit d'une imagerie "d'émission" car le rayonnement vient du corps après injection d'un traceur radioactif; par opposition à l'imagerie conventionnelle radiologique qui est une imagerie de "transmission" où le rayonnement est externe et traverse les tissus biologiques.

1.4 Imagerie échographique

C'est dans les années 1950 que l'application des ultrasons dans le domaine de la marine, par le sonar, inspire la première échographie. En 1952, J. J. Wild et J. M. Reid présentent les premières images de sections 2D d'un sein obtenues à l'aide d'ultrasons. Ils baptisent alors cette technique : imagerie échographique ou échométrie [25]. La mesure des vitesses par effet Doppler est ensuite rapidement appliquée en médecine à la mesure de la vitesse du sang dans les artères et les veines superficielles.

La pénétration des ultrasons dans les tissus mous⁷ permet l'exploration de la plupart des organes à l'exception du squelette et des poumons. Des images échographiques morphologiques sont obtenues en analysant les échos réfléchis par les tissus. La résolution des images est plus fine lorsque la fréquence des ondes ultrasonores augmente. Toutefois, la transparence aux ultrasons des tissus biologiques décroît très rapidement lorsque la fréquence des ondes augmente. Des fréquences ultrasonores comprises entre 2 et 15 MHz sont habituellement utilisées chez l'homme, pour des résolutions au mieux de l'ordre de quelques centaines de microns.

Dans les 20 dernières années, de nouvelles applications se sont développées comme l'exploration des organes par voie endocavitaire ou l'imagerie de l'œil et de la peau avec des résolutions spatiales pouvant atteindre quelques dizaines de microns [26, 27]. L'effet non linéaire est également mis à profit avec les produits de contraste ultrasonore. Les agents de contraste sont des microbulles de gaz encapsulées, dont le diamètre est de l'ordre de quelques microns, que l'on injecte dans la circulation par voie intraveineuse [28, 29]. Ils permettent de rehausser le contraste des images de façon considérable dans tout le compartiment vasculaire et dans les régions richement vascularisées. Mais malgré son caractère attractif par son faible coût et sa nature non ionisante, l'imagerie par ultrasons reste sensible aux propriétés mécaniques des tissus [3, 30] et ne permet donc pas d'obtenir des informations concernant la composition précise des tissus biologiques. Elle est également limitée par le faible contraste et la basse qualité des images obtenues.

1.5 Tomographie optique proche infrarouge

Aucun des systèmes d'imagerie décrits précédemment (par rayonnement X, rayonnement nucléaire, résonance magnétique ou échographique) ne permet d'analyser les propriétés optiques des tissus biologiques. Pourtant, ces caractéristiques sont des sources d'informations précieuses sur la structure et l'anatomie des tissus. Dès le début du XIX^{ème} siècle, R. Bright publie un rapport étonnant dans lequel il décrit avoir détecté une

⁷Tissus servant à supporter les structures et les organes du corps comme les muscles, les vaisseaux sanguins ou les tissus adipeux.

hydrocéphalie en observant le crâne d'un patient à l'aide d'une bougie [31]. En 1843, T. B. Curling, médecin britannique, procède à des examens visuels de tumeurs des testicules en utilisant également une bougie comme source lumineuse [32]. Malgré quelques diagnostics optiques isolés et utilisant la lumière visible, c'est à la fin des années 1970 que Jöbsis est le premier à utiliser l'infrarouge pour mesurer les paramètres hémodynamiques du cerveau [33].

Dans les deux dernières décennies, l'intérêt médical d'illuminer les tissus biologiques avec une lumière proche infrarouge (600 nm - 900 nm) s'est développé rapidement [33, 34]. La fenêtre particulière de longueur d'onde dans l'ordre des proches infrarouge correspond à la plus faible absorption des principaux chromophores présents dans les tissus biologiques, tels que l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée, l'eau et les lipides [35, 36]. Cette fenêtre appelée *fenêtre thérapeutique* permet à la lumière de pénétrer plus en profondeur dans les tissus, jusqu'à quelques centimètres [37]. Mais le problème essentiel que posent les tissus biologiques est leur caractère fortement diffusant. Par le phénomène de diffusion, la trajectoire d'un photon peut s'avérer très complexe. Il parcourt en moyenne 100 μm entre deux événements de diffusion successifs. Ainsi, la mesure par transillumination devient extrêmement difficile à réaliser par les méthodes optiques. Le chapitre 2 détaille davantage les phénomènes d'absorption et de diffusion. Cependant, malgré les difficultés induites par ces processus, les paramètres traduisant le pouvoir d'absorption et de diffusion sont riches en information. En effet, les contrastes induits par les chromophores endogènes peuvent donner de précieuses informations fonctionnelles sur l'état des tissus. Les cellules tumorales ont besoin de plus de nutriments pour se développer, le nombre de vaisseaux croît donc autour des zones pathologiques. Ce procédé est appelé l'angiogénèse [38]. L'imagerie optique peut sonder les différentes concentrations de ces chromophores et ainsi distinguer les zones fortement vascularisées, fortement absorbantes et donc potentiellement pathologiques. De la même façon, le pouvoir de diffusion d'un tissu est lié à sa structure. Sachant que les cellules d'une tumeur bénigne ont une organisation structurée tandis que celles d'une tumeur maligne présentent une structure désordonnée, la connaissance de cette caractéristique est également une information précieuse pour l'aide au diagnostic. La tomographie optique se base donc sur la reconstruction de cartes de répartition des zones d'absorption et de diffusion des photons.

Bien que le contraste endogène provoqué par la distribution hétérogène des chromophores dans les lésions tumorales permette de les détecter dans les derniers stades d'angiogénèse, les tumeurs à un stade précoce restent non décelables par la méthode optique diffuse. Le contraste naturel entre les zones tumorales et les zones saines est d'environ 2 : 1. La résolution spatiale atteint alors péniblement 1 cm. La plus petite tumeur détectée jusqu'à présent est d'environ 0,5 cm [39]. Une des premières équipes à avoir utilisé un agent de contraste permettant d'accentuer la différenciation des régions pathologiques avec les tissus environnants est Ntziachristos *et al.* [40]. En effet, la sensibilité

de la tomographie optique diffuse peut être largement améliorée par l'utilisation d'agents fluorescents. Ces molécules fluorescentes ont tendance à se concentrer préférentiellement dans les lésions et améliorent le contraste entre tissus malades et tissus sains. Cependant, la détection de zones de fluorescence prédominantes peut être compromise par l'effet des tissus environnants. Ces derniers peuvent être à l'origine d'une autofluorescence causée par les constituants endogènes du milieu ou d'un phénomène de fluorescence résiduelle dû au transport des fluorophores exogènes par la voie sanguine. C'est ce que nous étudierons au cours des prochains chapitres.

La tomographie optique par fluorescence est aujourd'hui une technique émergente en imagerie moléculaire. Les signaux mesurés à la longueur d'onde d'émission de fluorescence fournissent des informations essentielles pour localiser la source de fluorescence telle qu'une tumeur précoce insérée dans les tissus biologiques. Cette technique de diagnostic utilise des radiations non ionisantes et ne requiert que quelques nanomoles d'agents de contrastes moléculaires [41]. L'imagerie de fluorescence a été développée pour l'étude génétique du petit-animal [42, 43], la détection de métastases [42, 44, 45], et le contrôle du développement d'infections bactériennes et des réponses immunitaires [46]. L'attrait des méthodes optiques pour le diagnostic médical est renforcé par leur nature non ionisante, non invasive et économique. La tomographie optique de fluorescence a un fort potentiel pour être développée et appliquée en routine clinique, avec un intérêt particulier pour la détection et le diagnostic du cancer du sein à un stade précoce [47–51].

TAB. 1.1 – Comparaison des modalités d'imagerie médicale conventionnelle.

Modalité	Principe	Avantages	Inconvénients
Rayons X	Atténuation des rayons X par différentes densités de tissus	Excellente résolution (1 mm) Bonne pénétration	Radiation ionisante Contraste faible pour les tissus mous
Résonance magnétique nucléaire (RMN)	Relaxation des protons sous l'effet d'un champ magnétique	Radiation non ionisante Bonne résolution (1,5 mm)	Exposition à un champ magnétique intense Acquisition lente
Médecine nucléaire	Suivi de marqueurs radioactifs	Dose indépendante de la qualité du cliché Informations fonctionnelles	Invasif, fort pouvoir ionisant, coût et temps d'acquisition élevés
Echographie	Mesure des ondes acoustiques sensibles aux propriétés mécaniques des tissus	Non ionisant Faible coût Sans effet secondaire	Qualité des images médiocre Faible contraste
Imagerie proche infrarouge	Analyse des propriétés optiques des tissus biologiques	Non invasif, non ionisant, mesures non traumatiques Peu coûteux, peu encombrant et transportable Résolution au voisinage de la longueur d'onde	Tissus biologiques extrêmement diffusants Fluorescence résiduelle A l'état expérimental

Chapitre 2

Principes de l'interaction laser - tissus

Sommaire

2.1	Absorption	16
2.2	Diffusion	18
2.3	Anisotropie	20
2.4	Fluorescence	21
2.4.1	Principe général	21
2.4.2	Autofluorescence des tissus biologiques	22
2.4.3	Fluorescence induite par des agents exogènes	25

Afin de mettre en évidence le fort potentiel de la lumière proche infrarouge (*near-infrared* : NIR en anglais) comme source d'illumination pour le diagnostic médical, nous évoquons dans ce chapitre les différentes interactions de la lumière avec les tissus biologiques. Bien que ces interactions soient facilement modélisables à l'échelle microscopique, quelques précisions sont nécessaires pour une description macroscopique. Lorsque la lumière, c'est-à-dire en général les ondes électromagnétiques (Figure 2.1), se propage dans les tissus, plusieurs phénomènes peuvent intervenir : la lumière peut être diffusée ou absorbée. Ces interactions, schématisées sur la Figure 2.2, sont fortement dépendantes de la longueur d'onde.

Les ondes électromagnétiques d'énergie élevée, telles que les rayons gamma et X, sont très peu diffusées et se propagent en ligne droite. Ces rayons sont atténués par le phénomène d'absorption qui varie selon les tissus. Les ondes d'énergie faible, telles que les ondes infrarouge et micro-onde, excitent les niveaux d'énergie des molécules ce qui provoque soit une hausse de température, soit une émission par fluorescence. Le premier phénomène est utilisé pour des applications thérapeutiques tandis que le second intéresse les applications diagnostiques. Les ondes d'énergie faible, elles, ne se propagent pas en

ligne droite. Elles suivent des chemins complexes causés par de multiples processus de diffusion.

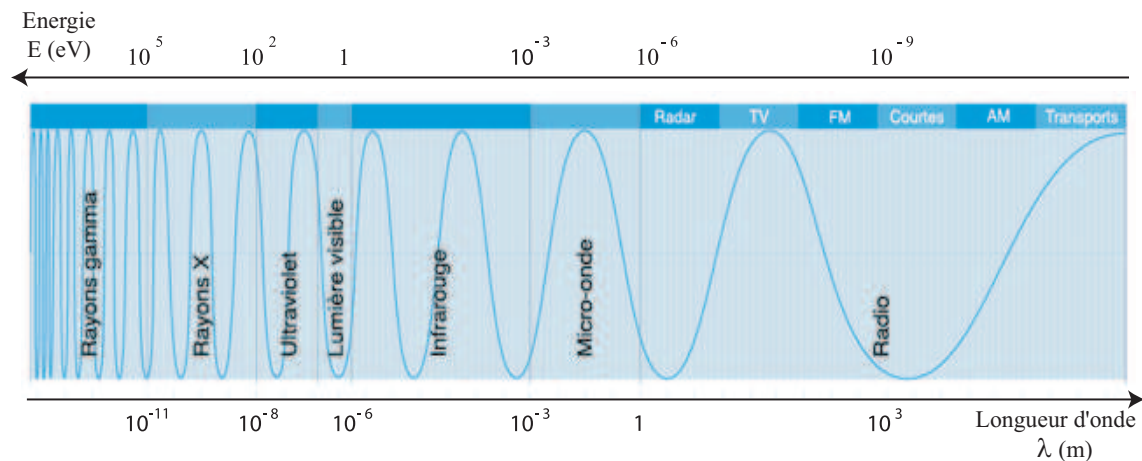


FIG. 2.1 – Spectre électromagnétique.

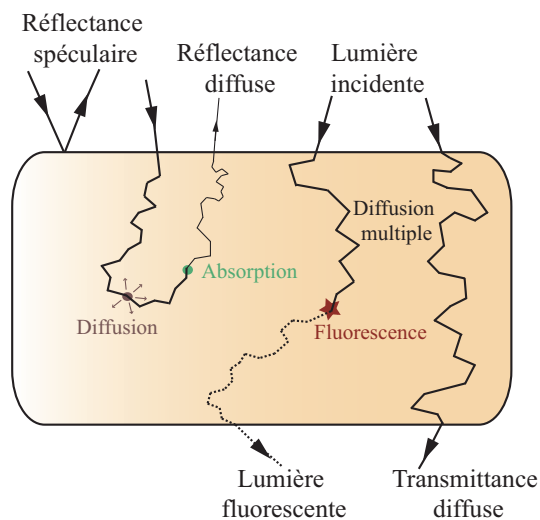


FIG. 2.2 – Représentation schématique des différentes interactions lumière-tissus. La réflectance et la transmittance sont respectivement la lumière diffusée et transmise à travers le milieu observé.

2.1 Absorption

Un photon peut être absorbé par une molécule si son énergie correspond à la différence entre les états électroniques de la molécule. Par conséquent, la probabilité pour un photon d'être absorbé dépend fortement de sa longueur d'onde. Les éléments absorbant la lumière sont appelés les chromophores (Figure 2.3). Les chromophores les plus importants

dans la région du spectre que nous considérons sont : l'eau, les lipides, la mélanine et l'hémoglobine [52, 53]. L'eau constitue 60 à 70 % en poids du corps humain et c'est le composant le plus absorbant au dessus de 1300 nm et en dessous de 200 nm. Les lipides constituent en moyenne 8 % du poids total de la matière grise d'un cerveau adulte et 17 % de la matière blanche [54]. Leur pouvoir absorbant se concentre dans le spectre des ultraviolets (UV). La mélanine présente dans l'épiderme est responsable de la pigmentation de la peau et protège les tissus des radiations UV. Enfin, l'absorption de la lumière par le sang dépend de son taux d'oxygénation. L'hémoglobine oxydée représente 90 à 95 % du sang artériel et 50 % du sang veineux [52, 53].

Le paramètre physique utilisé pour décrire le phénomène d'absorption est le coefficient d'absorption, μ_a , qui représente la probabilité pour le photon d'être absorbé par unité de longueur, souvent exprimé en mm^{-1} . L'inverse $1/\mu_a$ représente le libre parcours moyen d'absorption c'est-à-dire la distance moyenne parcourue par un photon entre deux événements d'absorption. Le coefficient d'absorption est décrit par la loi d'atténuation de Beer-Lambert : $I = I_0 \exp(-\mu_a L)$ où I_0 est l'intensité incidente d'un faisceau collimaté et I l'intensité transmise à travers un milieu non diffusant, homogène, d'épaisseur L .

La Figure 2.3 présente les coefficients d'absorption des principaux chromophores des tissus biologiques en fonction de la longueur d'onde, tandis que l'annexe A propose quelques valeurs moyennes du coefficient d'absorption classées selon le type de tissu ou la partie du corps observée.

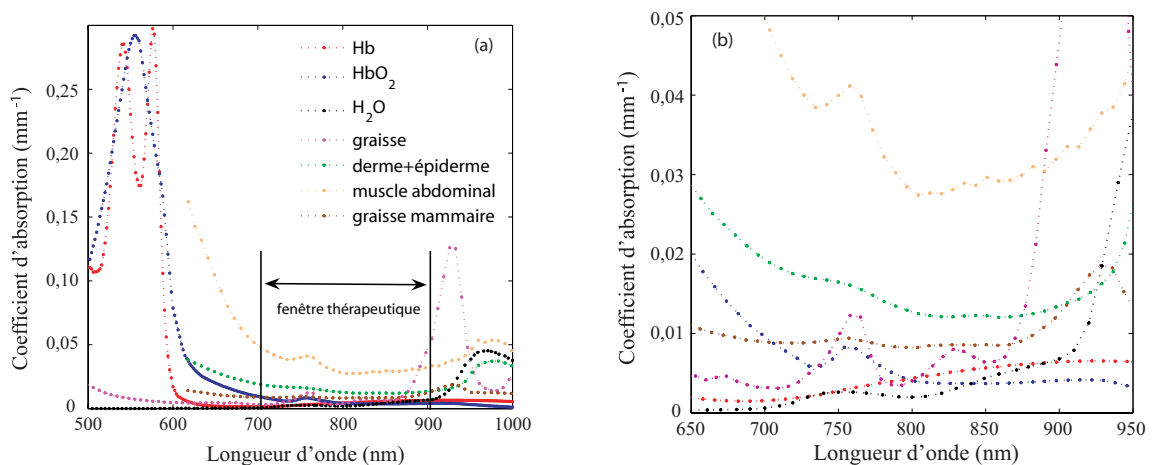


FIG. 2.3 – (a) Spectres d'absorption des différents constituants des tissus biologiques, extraits de [55], (b) zoom sur la fenêtre thérapeutique.

On observe aisément sur la Figure 2.3 que l'absorption globale des tissus biologiques est minimale dans la fenêtre des ondes rouges et proche infrarouge. C'est donc aux longueurs d'onde de la fenêtre thérapeutique qu'il convient de travailler pour explorer en profondeur le milieu biologique illuminé. Enfin, le gain d'énergie dû à l'absorption

de la lumière est impliqué dans différents processus. Cette énergie du tissu peut être réémise par fluorescence, contribuant à des réactions photochimiques, ou redistribuée aux molécules sous forme de chaleur induisant une hausse de température. Dans la section 2.4, nous abordons plus en détail le processus de fluorescence.

2.2 Diffusion

Le problème essentiel que posent les tissus biologiques est leur caractère fortement diffusant. Les différents processus de diffusion peuvent être classés en deux groupes : élastiques et inélastiques. La diffusion élastique ne provoque pas de variation de l'énergie du photon, tandis que la diffusion inélastique module la lumière par interaction avec la structure énergétique interne de certaines molécules.

Si le photon est diffusé par une particule en mouvement, par exemple un globule rouge, l'énergie du photon varie par effet Doppler. La variation d'énergie est relativement faible, ce processus de diffusion est généralement appelé quasi élastique. La fluxmétrie laser Doppler est une technique utilisée pour mesurer la perfusion microvasculaire dans les tissus superficiels. Nous invitons le lecteur à se reporter à l'article [56], à la thèse de A. Humeau [57] et à l'annexe B pour plus de détails. Dans la suite, le terme de diffusion sera exclusivement utilisé pour décrire la diffusion élastique.

Il existe différents régimes de diffusion selon la taille des particules diffusantes au regard de la longueur d'onde du photon [58] (λ comprise entre 600 et 1300 nm). En effet, lorsqu'un processus de diffusion élastique est provoqué par une particule dont la taille est inférieure à $\lambda/10$, par exemple un atome ou une molécule, il s'agit de la diffusion de Rayleigh (Figure 2.4). Si l'élément diffusant est trop grand pour être considéré comme

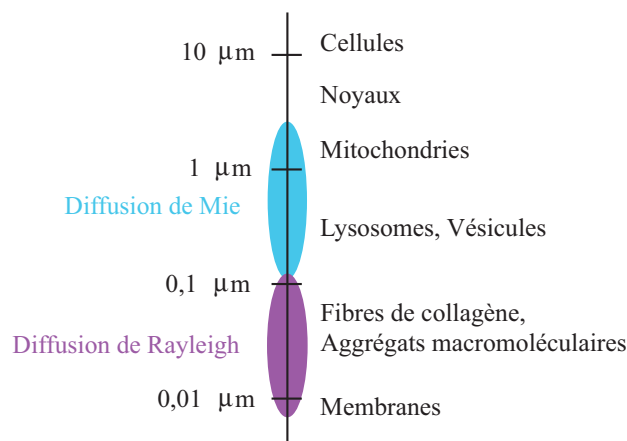


FIG. 2.4 – Taille des microstructures des tissus biologiques (adapté de [54]).

un diffuseur de Rayleigh, alors la théorie de Mie décrit le phénomène. La probabilité d'absorption est donc dépendante de la longueur d'onde suivant la loi de Rayleigh (λ^{-4}) et approximativement suivant λ^{-2} pour les grosses particules. La Figure 2.5 montre les profils de dispersion des régimes de diffusion de Mie (diffusion vers l'avant) et de Rayleigh (diffusion isotrope).

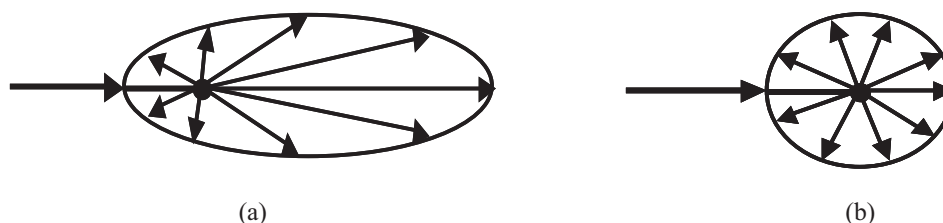


FIG. 2.5 – Indicatrices de diffusion (a) de Mie et (b) de Rayleigh [59].

Par analogie avec le phénomène d'absorption, la diffusion est décrite par la probabilité pour le photon d'être diffusé par unité de longueur, soit le coefficient μ_s exprimé en mm^{-1} . Par le phénomène de diffusion, la trajectoire d'un photon peut s'avérer très complexe. Il parcourt en moyenne $100 \mu\text{m}$ entre deux événements de diffusion successifs. Nous pouvons aussi définir le coefficient d'atténuation totale comme étant la somme des coefficients d'absorption et de diffusion, $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ qui décrit la probabilité qu'il se produise une interaction lumière-tissu par unité de longueur. Quelques exemples de valeurs du coefficient de diffusion des tissus biologiques sont reportés en annexe A.

Enfin, lorsque la taille des particules diffusantes est largement supérieure à la longueur d'onde, les lois de l'optique géométrique sont prises en compte [60]. Par exemple lorsque l'onde incidente change de milieu d'indices de réfraction différents, les lois de Snell et de Fresnel suffisent à traiter le phénomène. L'indice de réfraction d'un milieu caractérise la vitesse de phase de l'onde électromagnétique et l'hétérogénéité du milieu. Dans les tissus biologiques, il varie typiquement de 1,33 à 1,45 [61, 62]. Le tableau 2.1 présente quelques exemples de valeurs d'indice de réfraction.

TAB. 2.1 – Exemples de valeurs d'indice de réfraction, n , extraits de [53, 61, 62].

Description	n
Air	1
Eau	1,33
Tissus déshydratés	1,55
Mélanine	$> 1,6$
Cytoplasme	Entre 1,35 et 1,38
Cerveau, estomac, poumon, reins	Entre 1,37 et 1,40
Tissus gras	1,45

2.3 Anisotropie

Le facteur d'anisotropie g est une mesure de la déviation de la lumière après un seul processus de diffusion. Si un photon est dévié avec un angle θ par rapport à la direction initiale (voir Figure 2.6), alors g est par définition la composante moyenne de la nouvelle direction de la trajectoire sur la direction initiale : $g = \langle \cos \theta \rangle$. Le facteur g peut également être défini à l'aide de la notion de fonction de phase $p(\theta)$ décrivant la probabilité qu'un photon soit dévié de la direction initiale Ω vers une autre direction Ω' :

$$g = \int_0^\pi 2\pi p(\theta) \cos(\theta) \sin(\theta) d\theta = \langle \cos \theta \rangle \quad (2.1)$$

La fonction de phase est normalisée telle que :

$$\int_0^\pi 2\pi p(\theta) \sin(\theta) d\theta = 1 \quad (2.2)$$

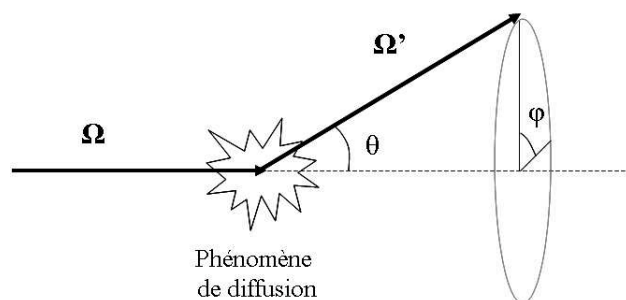


FIG. 2.6 – Interaction d'un photon avec un milieu ou un objet diffusant.

Le coefficient d'anisotropie traduit la direction préférentielle de l'onde incidente après diffusion, c'est-à-dire l'indicatrice de diffusion. Il est compris entre -1 et 1. Une valeur nulle indique que le milieu est isotrope¹ (Figure 2.5(b)). Si $g = -1$, le faisceau est rétrodiffusé et plus g tend vers 1, plus la diffusion est orientée vers l'avant (Figure 2.5(a)). Le tissu biologique diffuse la lumière préférentiellement vers l'avant, et typiquement les valeurs du coefficient d'anisotropie g sont situées dans la gamme 0,70-0,98 [63, 64].

Une autre quantité utile est le coefficient de diffusion réduit, μ'_s , qui est défini par $\mu'_s = (1 - g)\mu_s$. L'inverse du coefficient de diffusion réduit représente la distance moyenne parcourue par le photon avant que celui ne soit considéré comme isotrope. Enfin, le coefficient de transport linéaire, μ_{tr} , est utilisé pour décrire l'inverse de la distance moyenne parcourue entre chaque interaction dans un milieu fortement diffusant. Il est donné par $\mu_{tr} = \mu_a + \mu'_s$.

¹Probabilité de déviation identique dans chaque direction.

2.4 Fluorescence

2.4.1 Principe général

Dans les tissus biologiques, le phénomène de fluorescence peut être induit soit par des agents naturels ou endogènes, soit par des molécules injectées ou exogènes. Les fluorophores exogènes permettent un dépistage ou un marquage spécifique des zones ciblées. Dans les deux cas, l'objectif est de recueillir et d'analyser les signaux issus du phénomène de fluorescence.

Le principe d'interaction entre la lumière et une molécule fluorescente consiste en une excitation électronique. Le diagramme de Jablonski illustre les transitions électroniques associées au processus (Figure 2.7). Lorsqu'un fluorophore est illuminé ou "excité" par un photon d'une certaine longueur d'onde d'excitation λ_x , le photon est absorbé et passe de l'état d'énergie fondamental S_0 à l'état excité S_1 . Après une relaxation radiative de quelques nanosecondes, il revient à l'état fondamental en émettant un ou plusieurs photons de fluorescence avec une longueur d'onde d'émission λ_m . Due à la perte d'énergie induite par le processus de fluorescence, l'énergie du photon d'émission est plus faible (ou λ_m est plus élevée) que celle du photon incident (ou photon d'excitation) [65].

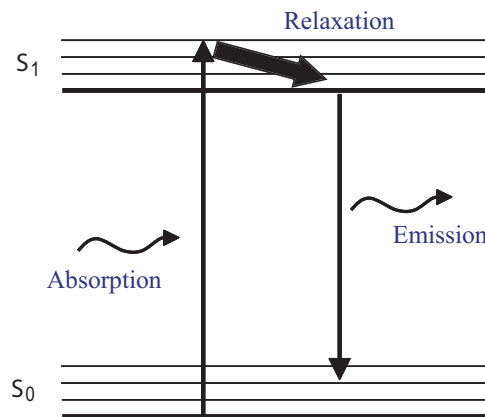


FIG. 2.7 – Diagramme de Jablonski.

Différents paramètres permettent de caractériser un fluorophore. Il convient en premier lieu d'analyser son spectre d'excitation et son spectre d'émission. Selon le principe Franck-Condon, la transition électronique est beaucoup plus rapide qu'un mouvement de vibration de telle sorte que la distance internucléaire demeure inchangée au cours de la transition. La molécule décrit donc sur la Figure 2.8 un chemin "vertical" sans variation de la distance internucléaire. La Figure 2.8 montre également que le spectre de fluorescence apparaît comme l'image miroir du spectre d'absorption.

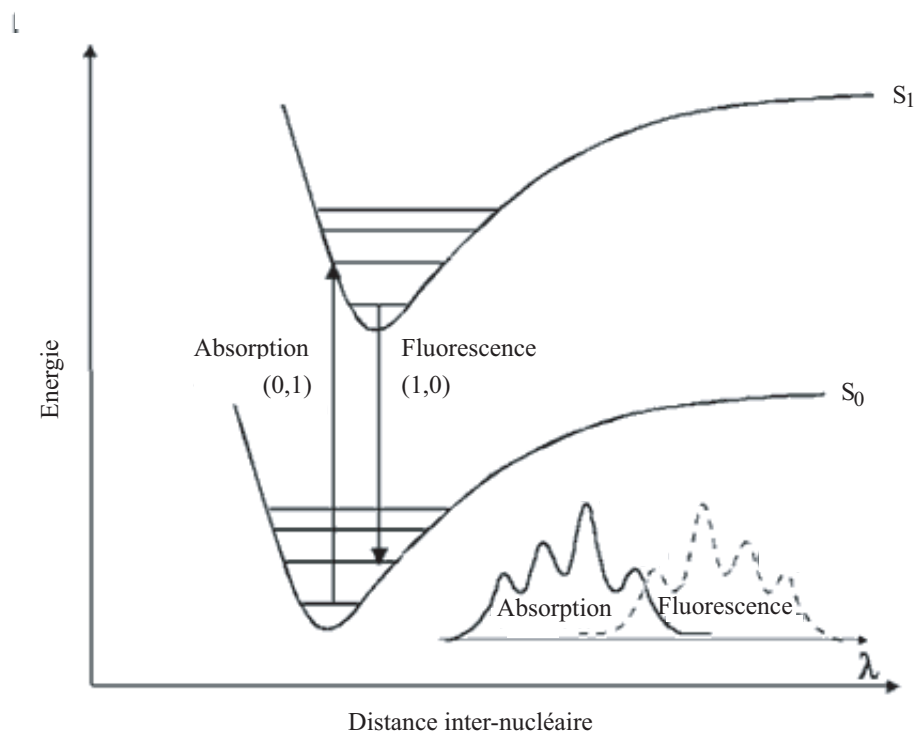


FIG. 2.8 – Principe de Franck-Condon et image miroir du spectre d'absorption.

La connaissance du spectre d'excitation du fluorophore permet de déterminer la (les) longueur(s) d'onde correspondant au meilleur rendement de fluorescence. Le rendement quantique d'émission de fluorescence, ϕ_f , représente le rapport du nombre de photons de fluorescence émis sur le nombre de photons absorbés. Ce rendement dépend aussi bien de la longueur d'onde que de la température ou de la structure du milieu. Il s'exprime par $\frac{\Gamma}{\Gamma+k_{nr}}$ avec Γ le taux de déclin radiatif, et k_{nr} le taux de déclin non radiatif de l'état excité S_1 à l'état stable S_0 . L'efficacité d'un fluorophore est aussi caractérisée par le temps mis pour émettre après l'arrêt de l'excitation (temps de relaxation ou temps de vie). Le temps de vie s'exprime par $\frac{1}{\Gamma+k_{nr}}$ et dépend de la structure des tissus environnant la molécule fluorescente. Enfin, nous exprimons le pouvoir d'absorption des fluorophores par $\mu_{fx,m} = 2,3.C.\epsilon_{fx,m}$, où C est la concentration en molécules fluorescentes, exprimée en moles (M), ϵ_{fx} et ϵ_{fm} sont respectivement les coefficients d'extinction aux longueurs d'onde d'excitation et d'émission de fluorescence, exprimés en $M^{-1}.mm^{-1}$. Les indices x et m caractérisent respectivement le processus d'excitation ou d'absorption de la lumière et l'émission de lumière fluorescente.

2.4.2 Autofluorescence des tissus biologiques

Les fluorophores endogènes sont nombreux. Ils sont naturellement présents dans les tissus et sont responsables de la fluorescence de tous les tissus biologiques, provoquant

un phénomène appelé autofluorescence. En 1911, Stübel est le premier à décrire le fort potentiel du phénomène d'autofluorescence pour l'analyse du petit animal, et ce dans le spectre des UV [66]. En 1924, le français Policard observe l'effet des porphyrines dans les tissus tumoraux [67]. Dans les années 1980, Alfano *et al.* [68] et Yang *et al.* [69] entreprennent des travaux précurseurs dans le domaine de l'autofluorescence des tissus biologiques humains néoplasique et non néoplasique.

A ce jour, les fluorophores endogènes les plus étudiés pour le diagnostic optique des lésions précancéreuses de divers organes sont le tryptophane, les flavines, la porphyrine, le coenzyme nicotinéamide adénine dinucléotide (NADH), l'élastine et le collagène. La spectroscopie et l'imagerie de l'autofluorescence des tissus biologiques sont aujourd'hui des outils de diagnostic pour diverses spécialités de la médecine telles que la bronchologie [70, 71], l'urologie [72, 73] et la gynécologie [74, 75]. En effet, il est rapporté que l'autofluorescence des bronches change lors du processus de cancérisation. Au niveau du tissu cervical, il a été démontré que la contribution du NADH à l'autofluorescence totale augmente lorsque le tissu progresse d'un état normal à un stade néoplasique, alors que la contribution du collagène diminue [76]. L'augmentation de la fluorescence du NADH serait liée à une activité métabolique plus élevée du tissu dysplasique, alors que la baisse de fluorescence du collagène serait induite par une diminution de la densité des fibres de collagène. L'autofluorescence du collagène, quant à elle, apporte des informations sur la quantité et l'intégrité du tissu conjonctif² [76–78]. Les principaux fluorophores endogènes des tissus biologiques sont listés dans le tableau 2.2. Les Figures 2.9 et 2.10 montrent leurs spectres d'excitation et d'émission.

TAB. 2.2 – Caractéristiques des principaux fluorophores endogènes [79, 80]. Les riboflavines et les pyridoxines sont respectivement les vitamines B2 et B6. Acronymes et symboles : (N)ADH, (nicotamine) adénine nucléotide ; λ_x , longueur d'onde excitatrice ; λ_m , longueur d'onde émettrice ; ϕ_f , rendement quantique.

Groupe	Nom	λ_x (nm)	λ_m (nm)	ϕ_f
Acides aminés	Phénylalanine	260	280	0,024
	Tyrosine	275	300	0,2
	Tryptophane	290	350	0,14
Protéines	Lipofuscine	340 ; 395	430-460 ; 540	
	Collagène	325	400	
	Elastine	325	400	
Flavines	Flavine ADH	450	530	0,019
	Riboflavine	370	530	0,025
	Pyridoxine	330	420	0,02-0,15
Nicotinamide	NADH	340	435	0,019
Porphyrines	Hématoporphyrines	410 ; 540	610 ; 675	0,11-0,32

²Le tissu de soutien constitué de fibres de collagène assurant à la peau sa fermeté et son élasticité.

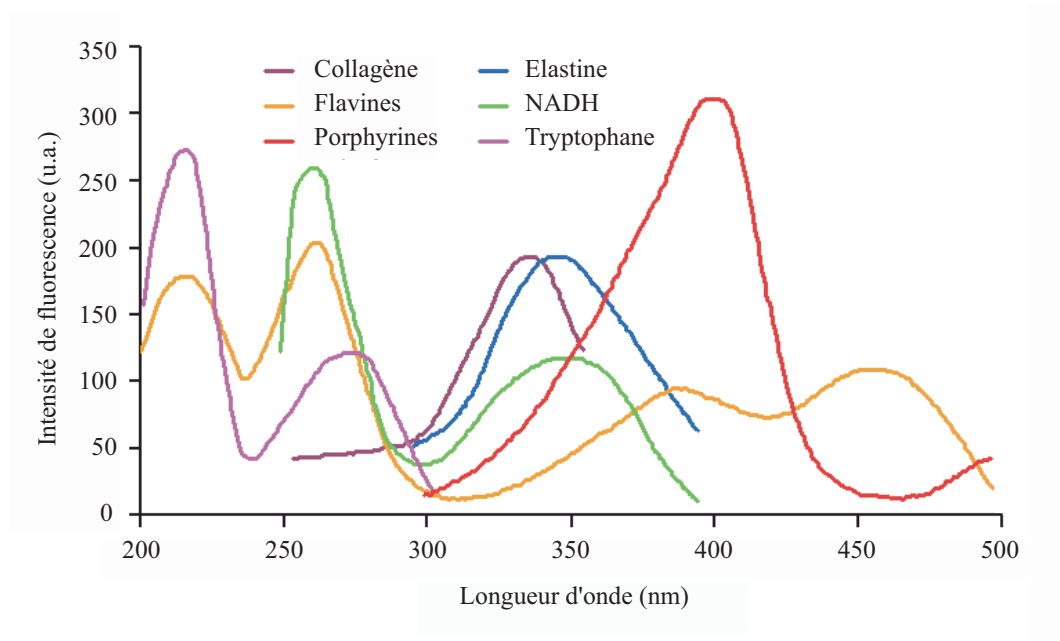


FIG. 2.9 – Spectres d'absorption des principaux fluorophores endogènes [81].

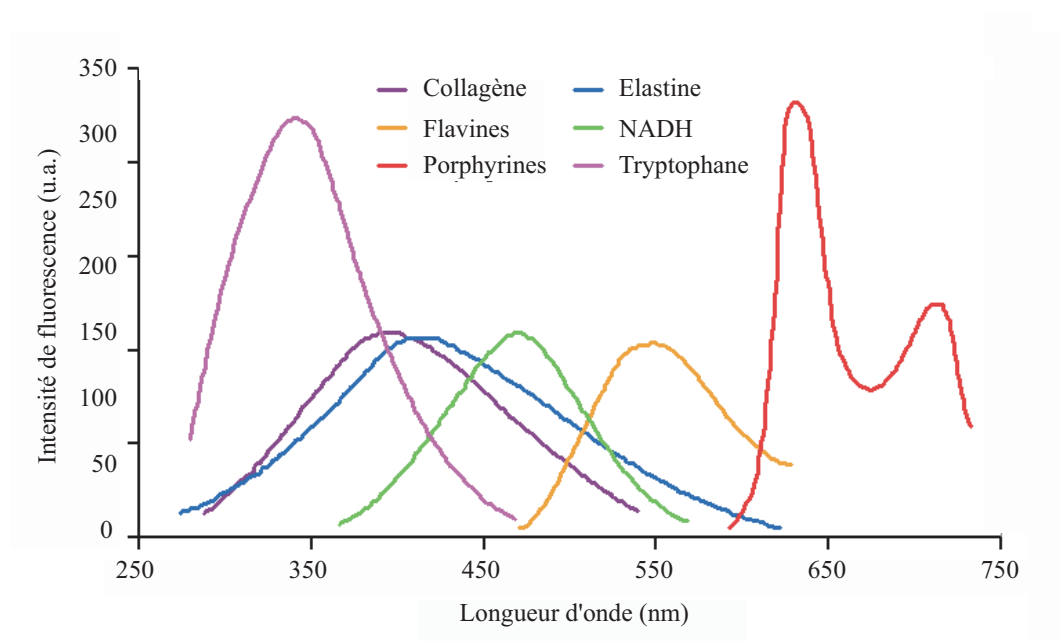


FIG. 2.10 – Spectres d'émission des principaux fluorophores endogènes [81].

Nous observons aisément que la plupart des fluorophores biologiques présentent un pic d'excitation dans l'UV ou le bleu : malheureusement, à ces longueurs d'onde, la pénétration de la lumière dans les tissus est extrêmement limitée. Pour une détection optimale, nous sommes donc amenés à faire appel à des fluorophores (endogènes ou

exogènes) dont le pic d'excitation est situé plus loin dans le spectre et notamment compris dans la fenêtre thérapeutique (typiquement de 600 nm à 900 nm). Pour chaque application, il s'agira donc de trouver un compromis entre ces diverses contraintes. L'excitation lumineuse choisie pour déclencher la réaction d'un fluorophore spécifique conduit toujours à une fluorescence "parasite" des autres fluorophores du tissu. Dans la plupart des cas, on souhaite s'affranchir de cet effet parasite par une discrimination spectrale.

2.4.3 Fluorescence induite par des agents exogènes

Il est possible de forcer le phénomène de fluorescence en administrant des fluorophores exogènes non toxiques et facilement administrables. Parmi les fluorophores actuellement utilisés nous pouvons citer les fluorophores organique et inorganiques. A ce jour, deux de ces fluorophores ont été utilisés en routine clinique en gynécologie, particulièrement pour le diagnostic du cancer du col de l'utérus [82, 83]. Il s'agit de l'hématoporphyrine (ou photofrine II) et de l'acide 5-amino-lévilinique (5ALA). D'autres fluorophores organiques ont été développés afin de bénéficier de leurs propriétés photochimiques optimales pour une utilisation dans le spectre proche infrarouge. On peut citer la rhodamine, la fluorescéine, le vert d'indocyanine, utilisés pour mesurer le flux sanguin ou pour localiser des matières biologiques spécifiques. Nous exposons ici les caractéristiques des trois types de fluorophores que nous utiliserons dans la suite du document.

Le vert d'indocyanine (*Indocyanine Green* : ICG en anglais) est sûrement le plus populaire. Les molécules d'ICG sont de bonnes candidates pour accentuer le contraste des tissus biologiques grâce à leurs pics d'excitation et d'émission situés dans la fenêtre thérapeutique ; 805 nm et 835 nm, respectivement [84]. L'ICG est utilisé cliniquement depuis 1961 pour le monitoring des fonctions cardiaques et pour mesurer le flux sanguin lors de tests hépatiques [85, 86]. Avec des caractéristiques proches de celles de l'ICG, les fluorophores de type CyDye (Cy3, Cy5, Cy5.5) présentent également un fort potentiel pour l'aide au diagnostic. Bien que leurs spectres d'excitation et d'émission soient légèrement décalés vers le bleu par rapport à ceux de l'ICG (les pics d'émission du Cy3, Cy5, et Cy5.5 apparaissent respectivement à 575 nm, 675 nm et 710 nm), ce type de fluorophore s'associe aux anticorps et aux peptides. Cette combinaison fait d'eux des agents de contraste efficaces pour marquer les lésions tumorales [87, 88]. Les spectres d'excitation et d'émission de l'ICG et du Cy5.5 sont reportés sur la Figure 2.11.

Le troisième agent fluorescent exploité dans ce document est le HHPH-car (hexylpyropheophorbide modifié par du carotène). Cette association a été étudiée pour réduire la toxicité de la molécule de base afin de pouvoir le considérer comme un agent de contraste utile au diagnostic médical [84]. Il a été développé pour la détection de lésions tumorales

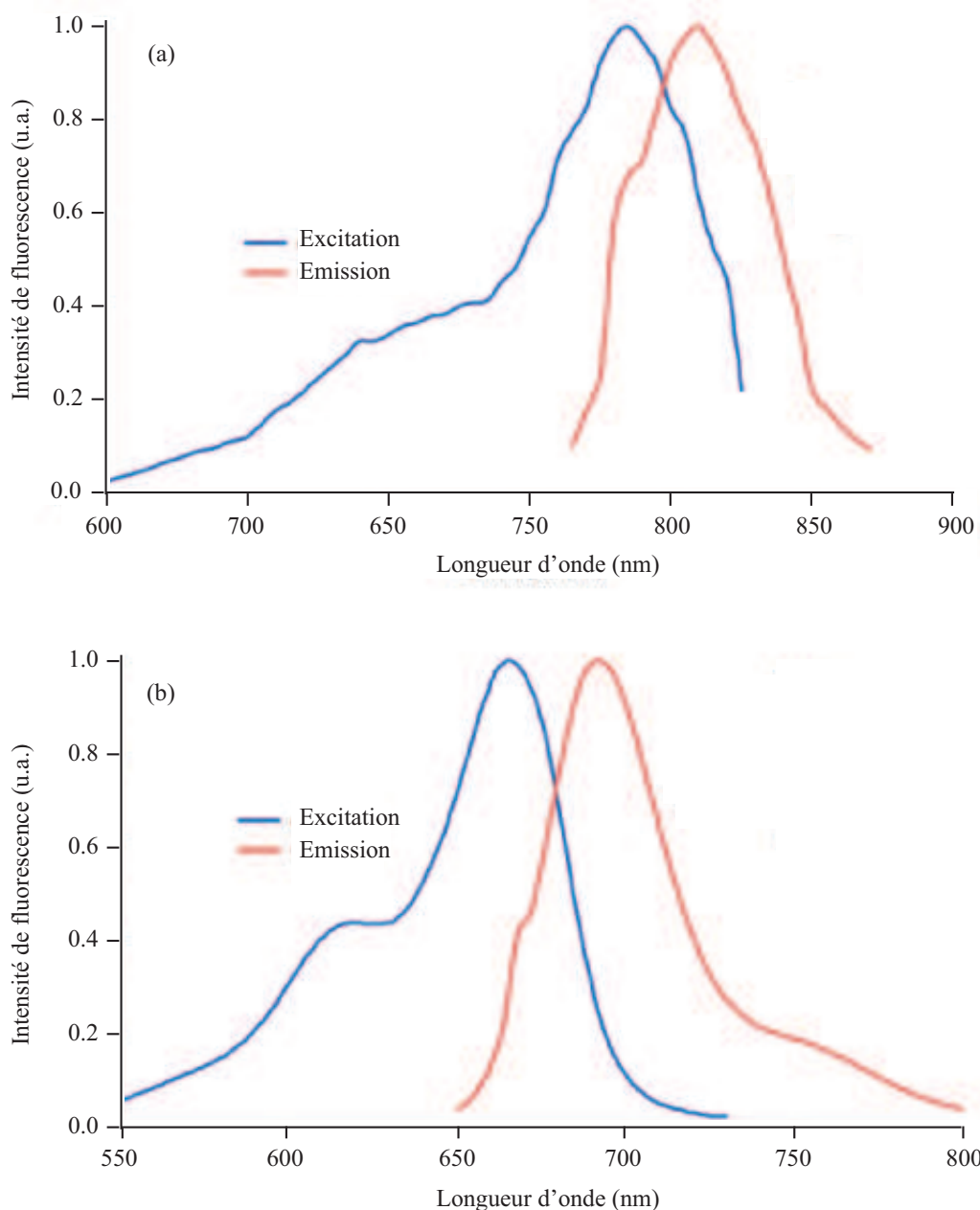


FIG. 2.11 – Spectres d'excitation et d'émission de fluorescence du vert d'indocyanine (a) et du cyanine 5.5 (b), adaptés de [84].

chez le rat et le hamster [89]. Le tableau 2.3 résume les principales caractéristiques des trois fluorophores : l'ICG, le Cy5.5 et le HPPH-car.

Les molécules fluorescentes vont se concentrer préférentiellement dans les lésions et améliorent le contraste entre tissus malades et tissus sains. Leur transport est assuré par la forte vascularisation des tumeurs. Cependant, la détection de zones de fluorescence prédominantes peut être compromise par l'effet des tissus environnants. Ces der-

TAB. 2.3 – Caractéristiques principales de trois agents de contraste fluorescents : ICG, Cy5.5 et HPPH-car [84].

	Longueurs d'onde excitation - émission $\lambda_x - \lambda_m$ (nm)	Rendement quantique ϕ_f	Temps de vie, de relaxation τ_f (ns)	Coefficient d'extinction ϵ_{fx} ($M^{-1} \cdot mm^{-1}$)
ICG	805 - 835	0,016	0,56	$1,3 \cdot 10^4$
Cy5.5	660 - 710	0,20	1	$2,5 \cdot 10^4$
HPPH-car	660 - 710	0,15	3,2	$0,45 \cdot 10^4$

niers peuvent être à l'origine d'un phénomène de fluorescence résiduelle dû au transport des fluorophores exogènes par la voie sanguine. Aussi, des recherches sont en cours afin de réduire ces difficultés grâce aux nanotechnologies. En effet, l'utilisation de nanostructures métalliques permettrait de modifier les caractéristiques intrinsèques des fluorophores [90–92]. Ces nouveaux marqueurs fluorescents font partie de la famille des *quantum dots*. Il s'agit de fluorophores inorganiques formés de nanocristaux de semi-conducteurs. Des *quantum dots* de tailles différentes mais produits à partir du même matériau émettent à des longueurs d'onde différentes lorsqu'ils sont excités par un même rayonnement. Cette propriété révolutionne l'imagerie biomédicale car elle permet, à partir d'une seule longueur d'onde d'excitation, de visualiser simultanément plusieurs fluorophores de couleurs différentes, chacun correspondant à une cible spécifique. De plus, ces agents activables selon une cible particulière résistent beaucoup mieux au photoblanchiment³ que les fluorophores organiques traditionnels et présentent une plus faible phototoxicité dans le temps [92, 93]. Le développement intensif des nanotechnologies ces dernières années laisse augurer des avancées importantes dans le domaine de l'imagerie optique *in vivo*.

³Perte d'émission de fluorescence sous l'effet d'un rayonnement d'excitation prolongé.

Chapitre 3

Systemes de mesures optiques

Sommaire

3.1 Géométries de mesure	30
3.2 Domaines de résolution	32
3.2.1 Système continu en intensité	32
3.2.2 Mesure modulée en amplitude	33
3.2.3 Acquisition résolue en temps	34

Après avoir décrit les principes de base de la propagation de la lumière dans les tissus biologiques, nous abordons ici les différentes approches de mesure des systèmes optiques. Les méthodes d'imagerie optique sont généralement classées en fonction des photons qu'elles analysent. En imaginant quelques uns des chemins que peuvent suivre les photons, on peut traduire trois "classes de photons" qui se propagent entre la source et le détecteur (voir Figure 3.1) :

1. Les photons balistiques (ou cohérents) qui ne subissent pas de collision avec les diffuseurs, ils se propagent en ligne droite et atteignent donc les premiers le détecteur. On sait qu'ils sont rares mais on peut calculer leur temps de vol théorique : à la vitesse de la lumière, 170 ps sont nécessaires pour traverser en ligne directe 5 cm de tissu biologique [79].
2. Les photons serpentiles subissent peu d'évènements de diffusion, ont une trajectoire plus complexe, mais se propagent de façon assez proche des photons balistiques. Ils sont peu retardés : pour les mêmes 5 cm d'épaisseurs, ils sont détectés entre 240 et 290 ps.
3. Enfin, les photons multidiffusés, eux, suivent des chemins extrêmement complexes.

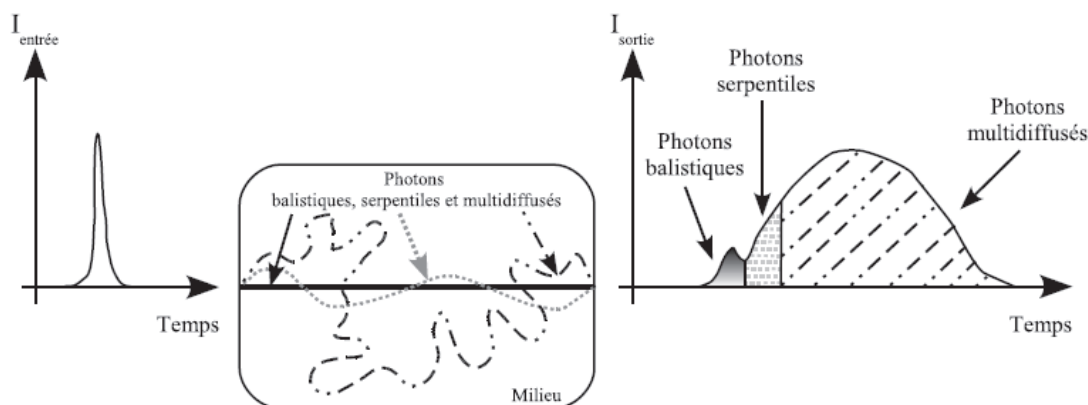


FIG. 3.1 – Illustration des photons balistiques, serpentiles et multidiffusés, extraite de [94].

La solution idéale serait donc de détecter uniquement les photons balistiques qui suivent le principe de Fermat qui s'énonce par le fait que la lumière se propage d'un point à un autre sur des trajectoires telles que la durée du parcours soit minimale. Certaines techniques optiques, comme la microscopie confocale [95–97], ont été mises au point pour effectuer une sélection spatiale des photons balistiques. On peut citer également le principe de sélection temporelle de ces photons par la technique de *time gating*. Il s'agit de réaliser une “fenêtre temporelle” ne laissant passer que les premiers photons. Les sources doivent délivrer de très courtes impulsions, de l'ordre de la picoseconde, et les détecteurs doivent avoir un temps de réponse très faible [98]. La largeur de la fenêtre temporelle dépend de l'épaisseur du tissu exploré et peut être élaborée par effet Kerr [99, 100] ou par effet Raman stimulé [101, 102]. Cependant, le nombre de photons balistiques décroît de façon exponentielle en fonction de l'épaisseur des tissus illuminés. Ces techniques ne sont donc utiles que pour des mesures en surface de tissus “fins” comme l'oeil, la peau ou les dents. Au delà de quelques centimètres d'épaisseurs de tissus biologiques, la méthode utilisée est la tomographie optique diffuse (*diffuse optical tomography* : DOT en anglais) ou la tomographie optique de fluorescence. Nous décrivons dans ce chapitre les différentes approches possibles tant au niveau du positionnement des sources et détecteurs, qu'en terme de domaine de résolution des mesures effectuées en tomographie optique (*optical tomography* : OT en anglais).

3.1 Géométries de mesure

Lorsque nous éclairons un milieu diffusant, si celui-ci n'est pas trop épais, une partie de la lumière incidente peut le traverser. On parle d'étude en transmittance (T), ou mesure par transillumination, si on analyse la lumière après traversée du milieu. En revanche, on parle d'étude en réflectance (R), ou mesure en surface, si on s'intéresse à la partie rétrodiffusée. Par définition, la réflectance et la transmittance sont les distributions

de la luminance respectivement réfléchi et transmise par une surface en fonction de l'éclairement dans un angle solide.

La motivation de nos travaux étant la mise au point d'une technique de diagnostic médical, l'intensité de la lumière utilisée pour éclairer le tissu ne doit pas être trop importante afin de ne pas détériorer les structures illuminées (méthode non invasive). Les mesures en transmittance ne sont par conséquent appliquées qu'aux tissus de faible épaisseur, tel le doigt ou le sein [103]. La Figure 3.2 illustre les trois géométries de mesure les plus couramment utilisées en OT. La technique de scan par transillumination (voir Figure 3.2(a)) s'inspire des mammographies classiques par la technique des rayons X [104, 105]. Mais à cause du fort pouvoir diffusant des tissus biologiques, cette technique ne suffit pas à elle-même pour fournir toutes les informations nécessaires à la reconstruction d'images médicales. Elle est davantage utilisée en spectroscopie lorsque plusieurs projections sont obtenues à différentes longueurs d'onde d'excitation [36, 106]. Les méthodes circulaires (Figure 3.2(b)) et de surface (Figure 3.2(c)) sont généralement utilisées pour l'imagerie du cerveau [107, 108] et des tissus mammaires [109, 110].

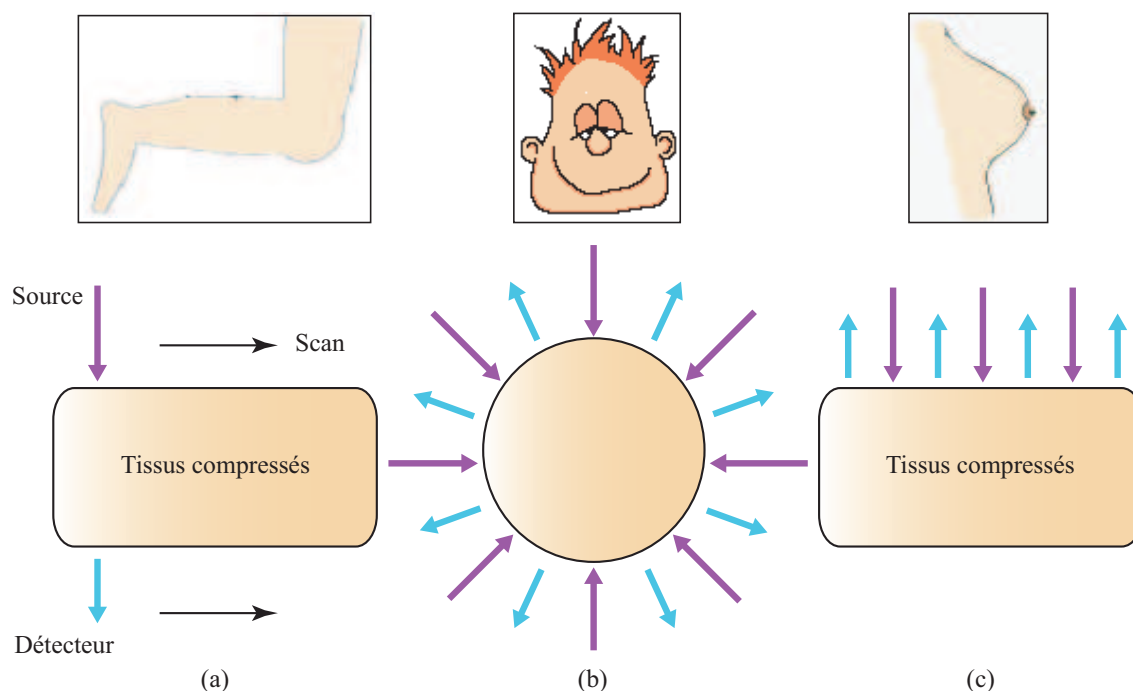


FIG. 3.2 – Illustration des trois géométries de mesures les plus courantes en tomographie optique diffuse et tomographie optique de fluorescence : (a) scan par transillumination pour l'exploration des membres et pour la mammographie, (b) tomographie circulaire et (c) tomographie de surface pour l'illumination du cerveau et du sein.

3.2 Domaines de résolution

En plus des méthodes liées au positionnement des sources et détecteurs, on distingue trois techniques différentes selon la source de lumière utilisée. On parlera ici de réflectance (resp. transmittance) résolue dans le temps, dans l'espace et dans le domaine fréquentiel. Nous proposons dans ce paragraphe une brève description des trois domaines d'acquisition, l'ensemble des caractéristiques étant résumé sur la Figure 3.3.

	Spatial	Fréquentiel	Temporel
Source	- Source continue en intensité - Lumière blanche filtrée ou monochromatique	- Source modulée en intensité à des fréquences radios (~100 MHz)	- Diode laser pulsées picoseconde ou laser femtoseconde. Taux de répétition: 50-100 MHz
Détection	- Détecteur ponctuel : PMT ou photodiode - Caméra CCD refroidie	- Détection de l'amplitude et de la phase - PM ou analyseur de spectre	- Système de comptage de photons corrélés dans le temps (TCSPC) - Caméra à balayage de fente - Caméra rapide intensifiée
Avantages	- Simple et économique - Acquisition rapide	- Pénétration des tissus en profondeur - Economique	- Pénétration des tissus en profondeur - Riche en information - Sensibilité performante
Inconvénients	- Peu d'information - Sensible au couplage de fibre	- Limité en fréquence, dépendant de l'avancée technologique en HF	- Acquisition lente - Système onéreux
Relation			

FIG. 3.3 – Caractéristiques des systèmes de mesure pour la tomographie optique diffuse et la tomographie de fluorescence selon la source de lumière utilisée : continue en intensité (domaine spatial), modulée en intensité (domaine fréquentiel), impulsionnelle (domaine temporel).

3.2.1 Système continu en intensité

Les premiers systèmes à être développés en optique biomédicale, sont ceux utilisant une source continue en intensité (*Continuous wave* : CW en anglais). Cette source peut être une lumière blanche filtrée ou une lumière monochromatique. L'intensité rétrodiffusée ou transmise se mesure grâce à un PMT (Photo Multiplicateur Tube) ou une simple photodiode [111, 112]. L'intensité mesurée en un point à la surface du tissu étudié dépend uniquement de l'atténuation de la lumière excitatrice à la traversée du milieu (Figure 3.4(a)). A cause du fort pouvoir diffusant des tissus biologiques, la lumière suit des chemins complexes entre le point d'illumination et le point de détection, il devient alors extrêmement difficile

d'extraire des informations sur la distribution des propriétés optiques du milieu exploré à partir d'une unique mesure d'atténuation de l'intensité lumineuse. Il convient donc de faire varier la distance r entre la source et le récepteur sur le tissu étudié et d'analyser la variation de l'atténuation. Bien que les mesures fournissent peu d'informations utiles et soient extrêmement sensibles au couplage des fibres optiques en surface, les systèmes continus en intensité restent les plus simples et les plus économiques à adopter.

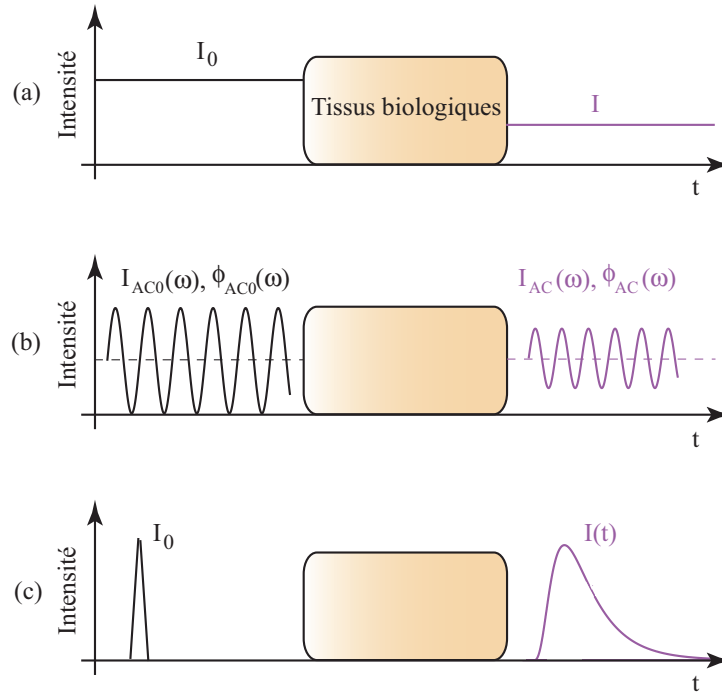


FIG. 3.4 – Illustration des principes d'imagerie optique selon la source d'excitation utilisée : (a) source continue en intensité, (b) source modulée en amplitude et (c) source impulsionnelle. Pour chaque technique, les schémas de gauche représentent l'intensité lumineuse incidente illuminant les tissus biologiques et les schémas de droite représentent l'intensité lumineuse mesurée à la surface du milieu.

3.2.2 Mesure modulée en amplitude

Une deuxième technique de mesure consiste à illuminer le milieu à explorer par une source modulée en intensité (*Frequency domain photon migration* : FDPM en anglais) [113–117]. Le signal d'excitation est sinusoïdal et modulé à des fréquences variant généralement de 30 MHz à 200 MHz [65]. Par ses propriétés optiques, le milieu va atténuer l'amplitude de l'onde d'excitation et le signal mesuré après propagation à travers le milieu va subir un déphasage par rapport au signal incident (Figure 3.4(b)). Les systèmes de détection utilisent des photomultiplicateurs ou des analyseurs de spectres afin de récolter l'amplitude et la phase du signal mesuré à la surface du milieu. Une étude pour des hautes fréquences permettraient d'obtenir des informations prometteuses. Les sources modulables actuellement disponibles sont capables de supporter des fréquences de modulation de l'ordre de

1 GHz [118]. Cependant, elles restent très onéreuses, exigent un contrôle strict du courant d'alimentation, une stabilisation en température et induisent un bruit important sur les signaux [119].

3.2.3 Acquisition résolue en temps

Les systèmes développés pour une acquisition résolue en temps (*Time-domain photon migration* : TDPM en anglais) nécessitent une source laser d'une impulsion pico- ou femtoseconde avec un taux de répétition de 50 à 100 MHz [120, 121]. Les signaux recoltés à la surface du milieu sont atténués par le milieu. Lorsque la lumière d'excitation interagit avec des molécules fluorescentes, le signal de fluorescence détecté est décalé en temps par rapport au signal incident (voir Figure 3.4(c)). Ce décalage temporel représente le "temps de vol" des photons et la décroissance cinétique de fluorescence. Les mesures peuvent se faire à l'aide d'un système de comptage de photons corrélés dans le temps (*Time Correlated Single Photon Counting* : TCSPC en anglais) ou par une caméra à balayage de fente [122] avec une résolution temporelle d'au moins 1 ps [65]. Les techniques de résolution temporelle offrent l'avantage de fournir un plus grand nombre d'informations structurales et informelles que les autres techniques (CW et FDPM). En effet, elles permettent par exemple des analyses à de très hautes fréquences et une mesure directe du temps de vie des fluorophores.

Chapitre 4

Introduction aux problèmes direct et inverse

Sommaire

4.1	Problème direct : modéliser pour mieux appréhender	36
4.2	Problème inverse : reconstruire et diagnostiquer	37

Après avoir mis en évidence le fort potentiel de la tomographie optique, étudié les différentes interactions laser-tissus et décrit les techniques de base en instrumentation, nous souhaitons introduire la notion de résolution des problèmes direct et inverse. Le but d'une application au diagnostic médical est d'obtenir une image en deux ou trois dimensions permettant de différencier les zones saines et les zones malades. Le médecin peut ainsi, en routine clinique, détecter et localiser une pathologie. Mais comment obtenir ce type d'image à partir des signaux récoltés par les différentes techniques de mesure décrites précédemment? La réponse est simple à énoncer mais complexe à mettre en oeuvre : il s'agit de résoudre les problèmes direct et inverse.

Dans de nombreux domaines de recherche tels que la mécanique, la géophysique ou l'imagerie médicale, nous cherchons à caractériser les paramètres physiques d'un objet en se basant sur une série de données mesurées. En général, les lois de la physique fournissent les bases nécessaires permettant de prédire le résultat d'une mesure à partir d'un modèle. Ce modèle qui, par définition, est la représentation simplifiée ou idéalisée de la réalité physique, constitue le problème direct. L'opération opposée, appelée problème inverse, consiste à reconstruire un modèle à partir des données mesurées sur un objet. Ce type de reconstruction se rencontre très fréquemment en imagerie médicale. En tomographie par exemple, la mesure de l'atténuation des rayons X passant au travers d'un patient représente le problème direct. Nous cherchons ensuite à reconstituer une image de la densité des tissus expliquant les absorptions mesurées *via* une procédure d'inversion. Dans la pratique, le trajet des rayons X est indépendant des propriétés du corps et est

rectiligne. Une simple procédure de rétroprojection suffit dans ce cas pour inverser les données.

En tomographie optique, la propagation de la lumière est très diffuse et dépend fortement des propriétés de l'objet, ce qui signifie que le problème inverse est clairement non linéaire et donc plus compliqué à résoudre. La résolution de notre problème peut être vu sous l'angle du calcul de la réponse d à des sollicitations X . d est l'intensité lumineuse diffuse ou fluorescente mesurée à l'interface du milieu analysé, les sollicitations X sont la source, les conditions initiales, les conditions aux limites ...

4.1 Problème direct : modéliser pour mieux appréhender

Le système (par exemple la partie du corps analysée) dépend habituellement de paramètres, symboliquement notés p : géométrie, structure et caractéristiques optiques responsables des diverses interactions laser-tissus. Le problème direct consiste alors à calculer la réponse d à partir de la donnée des sollicitations X et des paramètres p (voir Figure 4.1). Les équations de la physique donnent en général la réponse d comme fonction implicite de X et p : $G(X, d; p) = 0$. La notation G symbolise les équations de la physique du problème considéré. Dans la plupart des cas, le problème direct est bien posé au sens d'Hadamard, ce qui signifie la réalisation des trois conditions : existence d'une solution, unicité de la solution et stabilité de la réponse par rapport aux erreurs.

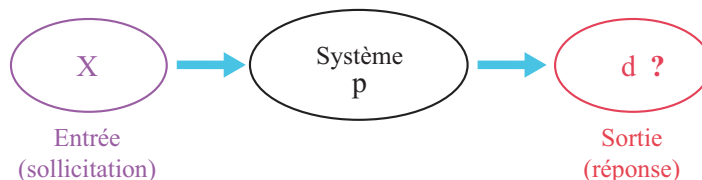


FIG. 4.1 – Représentation schématique de la problématique directe.

La résolution du problème direct consiste donc à proposer un modèle physique G permettant de modéliser les sollicitations X et les paramètres p et de simuler la propagation de la lumière dans les tissus biologiques ainsi que la mesure de la lumière transmise ou rétrodiffusée d . Le modèle ainsi obtenu a pour but :

- de pouvoir anticiper l'influence de plusieurs paramètres afin d'éviter tout risque sur les patients comme le dosage des agents de contraste, la puissance de la source lumineuse...
- de comprendre et d'analyser les résultats obtenus expérimentalement en les confrontant aux données simulées par le problème direct ;
- de valider l'algorithme de résolution inverse qui repose essentiellement sur la qualité et l'efficacité du problème direct.

Le chapitre 5 reprend les méthodes de résolution analytiques de base utilisées pour

modéliser le rayonnement électromagnétique optique : la théorie de transport et l’approximation de la diffusion. La seconde partie de ce document décrit des méthodes déterministes et probabilistes développées pour résoudre le problème direct en tomographie optique.

4.2 Problème inverse : reconstruire et diagnostiquer

Lorsqu’on est face à un problème inverse, il s’agit généralement de situations où on est dans l’ignorance au moins partielle du système. Le terme inverse rappelle qu’on utilise l’information concernant le modèle physique “à l’envers” : connaissant les sorties, on cherche à remonter à certaines caractéristiques, habituellement internes (voir Figure 4.2).

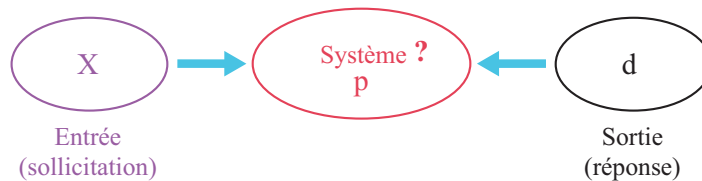


FIG. 4.2 – Représentation schématique de la problématique inverse.

Bien que le problème inverse soit considéré comme étant l’opération exactement opposée au problème direct, il reste complexe à résoudre. En effet, une série de données réelles contient toujours des erreurs et ces dernières peuvent se propager aux paramètres du modèle. De plus, le fait qu’un nombre fini de données soit disponible pour évaluer un modèle nécessitant une infinité de degrés de liberté signifie que le problème inverse n’est pas unique. Par ailleurs, les données ne contiennent en général pas suffisamment d’informations pour déterminer un modèle de manière équivoque.

La reconstruction d’image en tomographie optique consiste à estimer la distribution spatiale de différents paramètres permettant la différenciation entre les régions saines et les régions pathologiques : généralement μ_a , μ'_s et la distribution de fluorescence. Cette reconstruction est établie à partir de l’intensité lumineuse mesurée à la surface du milieu biologique. Plusieurs travaux [37, 41, 65] ont déjà mis en évidence le caractère mal posé du problème inverse en tomographie optique, au sens où au moins une des trois conditions n’est pas vérifiée : existence, unicité et stabilité de la solution. En effet, en raison d’incertitudes expérimentales, des données d pourront être incompatibles avec l’entrée X . Des situations présentent également des possibilités de solutions multiples. Enfin, une caractéristique très répandue est la très grande sensibilité d’une solution par rapport à une perturbation des données. C’est pourquoi, la résolution du problème inverse en tomographie optique n’est pas chose aisée. Elle nécessite avant tout un modèle direct fiable et rapide sur lequel elle peut se baser. Enfin, des techniques de régularisation et des informations *a priori* permettent de pallier les difficultés induites par le caractère mal posé. C’est ce que nous développerons dans la troisième partie de ce document.

Chapitre 5

Du transport à la diffusion

Sommaire

5.1	Théorie de transfert radiatif	40
5.2	Approximation de la diffusion	43
5.3	Conditions aux limites	44
5.3.1	Conditions aux limites nulles	44
5.3.2	Conditions aux limites extrapolées	44
5.3.3	Conditions aux limites de courant partiel	46
5.4	Source incidente et source fluorescente	47
5.4.1	Source incidente	47
5.4.2	Source fluorescente	47
5.5	Limites du modèle analytique	49

Au fil des siècles, au gré des avancées de la physique, les scientifiques ont proposé différentes théories pour expliquer la nature et le comportement de la lumière. A la fin du *XVII^{ème}* siècle est apparue une théorie, l'optique ondulatoire, expliquant la plupart des phénomènes visibles : la réflexion (miroir), la réfraction (déformation d'un objet plongé dans l'eau), la diffusion (brouillard), l'interférence (franges d'interférences), la diffraction et la polarisation. Cette théorie analytique, intégrée par Maxwell à la théorie des ondes électromagnétiques, définit la lumière comme une onde électromagnétique, constituée d'un champ magnétique et d'un champ électrique qui lui est orthogonal. Cependant, l'optique ondulatoire ne permettait pas d'expliquer certains phénomènes, tels que l'effet photo-électrique ou l'effet Compton. Ces phénomènes purent être expliqués au début du *XX^{ème}* siècle par une nouvelle théorie : la théorie corpusculaire. Celle-ci introduit la notion de grains élémentaires de lumière indépendants les uns des autres : les photons. Ces deux théories furent finalement unifiées en 1920 par De Broglie pour former l'optique quantique : selon le phénomène optique observé, la lumière se comporte soit comme une onde, soit comme une particule.

5.1 Théorie de transfert radiatif

En optique tissulaire, les effets expliqués par la théorie corpusculaire, tels que l'effet photo-électrique ou l'effet Compton, ne sont pas nécessaires. Il est donc inutile et coûteux d'utiliser dans son intégralité l'optique quantique. La distribution de la lumière peut être modélisée par la théorie analytique qui considère la lumière comme un phénomène aléatoire. Ce modèle est fondé sur des équations mathématiques rigoureuses et complexes qui demandent de connaître différents paramètres dont les propriétés diélectriques en tout point du milieu. Or, en optique tissulaire ces propriétés ne sont pas connues.

Choissant alors de ne pas modéliser interférences, diffractions et polarisations, nous pouvons nous ramener à un modèle plus simple combinant divers éléments provenant de l'optique géométrique, ondulatoire et quantique : la théorie de transport [123]. Ce modèle reprend à l'optique quantique, la notion de grains élémentaires de lumière que nous continuerons d'appeler, par commodité, photons. Nous associons à chaque photon un spectre discret de longueurs d'onde. Pour chacune d'elles, le photon transporte un quantum d'énergie. La propagation des photons dépend du milieu dans lequel ils se trouvent. Le transport statistique moyen des photons et leur énergie dans les milieux troubles tels que les tissus biologiques, peuvent être exprimés mathématiquement par l'équation de transport radiatif (ETR) [124, 125].

La théorie de transport est utilisée dans un grand nombre d'applications physiques, telles que la diffusion des neutrons, la théorie de propagation du son et la propagation de la lumière dans les milieux troubles. L'idée fondamentale est de considérer une estimation statistique de l'énergie transportée dans le milieu. Ceci se traduit par une équation différentielle appelée équation de transport radiatif qui est équivalente à l'équation de Boltzmann utilisée pour la cinétique des gaz. Comme les particules sont des photons, nous devons supposer qu'il n'y a ni forces ni collisions entre eux. Ils se comportent donc comme un gaz parfait.

La fonction de distribution d'une particule, $N(\mathbf{r}, \Omega, t)$, exprimée en $\text{m}^{-3}\text{sr}^{-1}$, décrit la distribution de la lumière comme une fonction de la position du photon dans l'espace r , la direction de propagation Ω et le temps, t [123]. $N(\mathbf{r}, \Omega, t)dr d\Omega$ représente le nombre de photons dans un volume dr à la position r avec la direction Ω dans l'angle solide $d\Omega$. La fonction de distribution $N(\mathbf{r}, \Omega, t)$ d'un photon peut être reliée à d'autres grandeurs physiques intéressantes. La luminance énergétique, $L(\mathbf{r}, \Omega, t)$ (*radiance* en anglais), est l'intensité énergétique par unité d'aire projetée (sur le plan perpendiculaire à la direction d'émission) exprimée en $\text{Wm}^{-2}\text{sr}^{-1}$. Elle est obtenue en multipliant la fonction de distribution avec la vitesse et l'énergie des photons. La densité de photons $\rho(\mathbf{r}, t)$ [m^{-3}], c'est-à-dire le nombre de photons par unité de volume, est obtenu en intégrant N sur

toutes les directions possibles :

$$\rho(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} N(\mathbf{r}, \Omega, t) d\Omega \quad (5.1)$$

Le nombre de photons traversant la surface dS pendant un temps dt est donné par $J(\mathbf{r}, t) \mathbf{n} dS dt$, où \mathbf{n} est le vecteur normal à dS . Ici, $J(\mathbf{r}, t)$ [$\text{m}^{-2}\text{s}^{-1}$] est la densité de courant des photons :

$$J(\mathbf{r}, t) = v \int_{4\pi} N(\mathbf{r}, \Omega, t) \Omega d\Omega \quad (5.2)$$

avec $v = c/n$, la vitesse des photons dans le milieu. La densité de photons et la densité de courant sont intéressantes pour les calculs suivants mais ne sont pas des grandeurs mesurables. Les grandeurs physiques utiles sont le taux de fluence, $\phi(\mathbf{r}, t)$ [Wm^{-2}], et le flux de photons, $F(\mathbf{r}, t)$ [Wm^{-2}] :

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \Omega, t) d\Omega \quad (5.3)$$

$$F(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \Omega, t) \Omega d\Omega \quad (5.4)$$

TAB. 5.1 – Quelques grandeurs de bases et leurs unités.

Grandeur	Symbole	Unités
Flux radiant	ϕ_r	W
Flux lumineux	ϕ_L	lm
Intensité lumineuse	I_r	cd
Densité de photons	ρ	m^{-3}
Densité de courant	J	$\text{m}^{-2}.\text{s}^{-1}$
Taux de fluence	ϕ	$\text{W}.\text{m}^{-2}$
Flux de photons	F	$\text{W}.\text{m}^{-2}$
Luminance	L	$\text{W}.\text{m}^{-2}.\text{sr}^{-1}$
Fonction de distribution	N	$\text{m}^{-3}.\text{sr}^{-1}$

Les grandeurs de bases et leur unités sont reportées dans le tableau 5.1. Enfin, la variation du nombre total de photons dN pendant le temps dt se propageant dans un angle solide $d\Omega$ à l'intérieur d'un volume V situé autour du point r peut s'écrire :

$$dN = d\Omega dt \int_V \frac{\partial N(\mathbf{r}, \Omega, t)}{\partial t} dr \quad (5.5)$$

Cette variation est aussi obtenue par une équation de conservation telle que :

- $$dN = -$$
- (a) photons perdus par transmission à travers S du volume V
 - (b) photons perdus par absorption à l'intérieur de V
 - (c) photons diffusés de la direction Ω vers Ω'
 - + (d) photons diffusés dans la direction Ω' à partir de Ω
 - + (e) photons produits par des sources à l'intérieur de V .

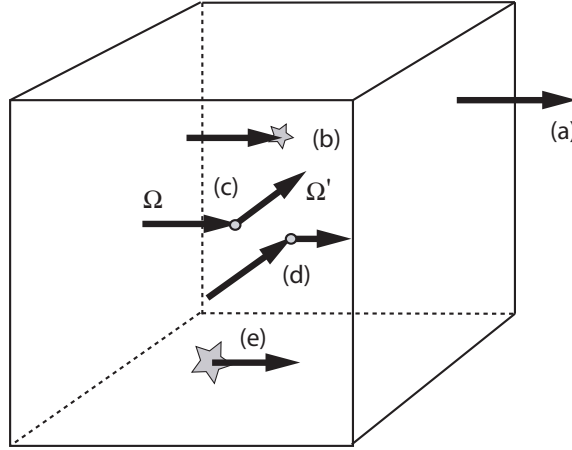


FIG. 5.1 – Illustration de l'équation de conservation.

Cet équilibre est représenté par le schéma 5.1. Les cinq termes peuvent être exprimés mathématiquement :

$$(a) = v d\Omega dt \oint_S \Omega N(\mathbf{r}, \Omega, t) \cdot \mathbf{n} dS = v d\Omega dt \int_V \Omega \cdot \nabla N(\mathbf{r}, \Omega, t) dV \quad (5.6a)$$

$$(b) = v d\Omega dt \int_V \mu_a(\mathbf{r}) N(\mathbf{r}, \Omega, t) dV \quad (5.6b)$$

$$(c) = v d\Omega dt \int_V \mu_s(\mathbf{r}) N(\mathbf{r}, \Omega, t) dV \quad (5.6c)$$

$$(d) = v dt \int_V \mu_s(\mathbf{r}) \int_{4\pi} p(\mathbf{s}' \cdot \Omega) N(\mathbf{r}, \Omega, t) dV d\Omega' \quad (5.6d)$$

$$(e) = d\Omega dt \int_V q(\mathbf{r}, \Omega, t) dV \quad (5.6e)$$

où \mathbf{n} est le vecteur normal à l'élément de surface dS . Dans l'équation 5.6e, $q(\mathbf{r}, \Omega, t)$ [$\text{m}^{-3}\text{sr}^{-1}\text{s}^{-1}$] est le terme source. En intégrant les équations 5.5 et 5.6a à 5.6e sur le volume V , on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{\partial L(\mathbf{r}, \Omega, t)}{\partial t} = & - v \Omega \cdot \nabla L(\mathbf{r}, \Omega, t) - v n \mu_t L(\mathbf{r}, \Omega, t) \\ & + v \mu_s(\mathbf{r}) \int_{4\pi} p(\Omega \cdot \Omega') L(\mathbf{r}, \Omega', t) d\Omega' + Q(\mathbf{r}, \Omega, t) \end{aligned} \quad (5.7)$$

Dans l'équation 5.7, la distribution des photons $N(\mathbf{r}, \Omega, t)$ peut être remplacée par la luminance énergétique $L(\mathbf{r}, \Omega, t)$. Le terme source est également remplacé par $Q(\mathbf{r}, \Omega, t)$ [$\text{W m}^{-2}\text{s}^{-1}\text{sr}^{-1}$] pour satisfaire la dimension de l'équation. L'équation de transport radiatif 5.7 ne peut être résolue par une solution analytique simple c'est pourquoi cette modélisation exige d'être approximée ou décrite par des simulations numériques.

5.2 Approximation de la diffusion

Afin d'obtenir une description mathématique de la propagation de la lumière dans les tissus biologiques, la théorie de la diffusion est très souvent utilisée comme approximation de la théorie de transport. En intégrant l'équation de transport 5.7 sur l'ensemble des angles solides, on obtient l'équation de continuité suivante :

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} + \nabla \cdot F(\mathbf{r}, t) = -\mu_a \phi(\mathbf{r}, t) + Q(\mathbf{r}, t) \quad (5.8)$$

où :

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \Omega, t) d\Omega \quad (5.9)$$

$$F(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \Omega, t) \Omega d\Omega \quad (5.10)$$

En considérant que le milieu est beaucoup plus diffusant qu'absorbant ($\mu'_s \gg \mu_a$, avec $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ le coefficient de diffusion réduit, et g le facteur d'anisotropie), L peut être approximée comme un taux de fluence isotrope tel que :

$$L(\mathbf{r}, \Omega, t) = \frac{1}{4\pi} \phi(\mathbf{r}, t) + \frac{3}{4\pi} F(\mathbf{r}, t) \cdot \Omega. \quad (5.11)$$

En incluant l'équation 5.11 dans l'équation 5.7 et en intégrant sur l'ensemble des angles solides on a :

$$\frac{1}{v} \frac{\partial F(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \frac{1}{3} \nabla \phi(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{3D} F(\mathbf{r}, t), \quad (5.12)$$

avec $D = (3(\mu'_s + \mu_a))^{-1}$, la constante de diffusion.

Afin d'obtenir l'équation de la diffusion 5.13, deux hypothèses sont posées : le flux de photons, F , varie lentement et la source, Q , est isotrope. Enfin, si $\mu'_s \gg \mu_a$, alors $3D\mu_a \ll 1$, nous obtenons l'équation de diffusion suivante :

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} - D \nabla^2 \phi(\mathbf{r}, t) + \mu_a \phi(\mathbf{r}, t) = Q(\mathbf{r}, t). \quad (5.13)$$

5.3 Conditions aux limites

Par l'approximation de la diffusion, les conditions aux limites exactes de l'équation de transport sont perdues. Aussi, trois types de conditions aux limites sont souvent utilisées et examinées dans la littérature [126, 127], nous allons les reprendre brièvement. L'utilisation de ces méthodes pour résoudre l'équation de diffusion donne [128] :

$$\begin{aligned} \phi(r, z, t) &= \frac{v}{(4\pi Dv t)^{3/2}} \exp(-\mu_a v t) \\ &\times \left\{ \exp\left[-\frac{(z - z_0)^2 + r^2}{4Dv t}\right] - \exp\left[-\frac{(z + z_0 + 2z_b)^2 + r^2}{4Dv t}\right] \right\}, \end{aligned} \quad (5.14)$$

où $D = 1/[3(\mu_a + \mu'_s)]$ est la constante de diffusion, v est la vitesse de la lumière dans le milieu, r est la distance séparant le détecteur de la source, et z est la profondeur.

5.3.1 Conditions aux limites nulles

Les conditions aux limites nulles (*Zero boundary Condition* : ZBC en anglais ou encore appelées conditions de Dirichlet) considèrent que le faisceau laser est équivalent à une source isotrope ponctuelle localisée à la profondeur $z_0 = (\mu_a + \mu'_s)^{-1}$ et $z_b = 0$. On considère alors que le taux de fluence est nulle aux surfaces supérieure et inférieure du milieu trouble d'épaisseur d , soit [129, 130] :

$$\phi(r, z = 0 \text{ ou } d, t) = 0 \quad (5.15)$$

Cependant ZBC n'est pas physiquement juste car l'hypothèse 5.15 ne tient pas compte de la différence d'indices de réfraction à l'interface entre deux milieux (réflexion de Fresnel).

5.3.2 Conditions aux limites extrapolées

L'hypothèse des limites extrapolées (*Extrapolated boundary conditions* : EBC en anglais) est un modèle correct en ce qui concerne la réflexion de Fresnel. Dans cette approche, le plan où le taux de fluence est nul se situe à une distance dont la valeur est exprimée en fonction du coefficient de Fresnel et de z_0 (Figure 5.2(a)). Ce modèle a permis d'obtenir de bonnes approximations [126, 127, 129, 130] lorsque l'observation est effectuée à une distance supérieure à z_b qui est la distance entre l'interface réelle et l'interface virtuelle telle que :

$$z_b = 2AD \quad (5.16)$$

avec :

$$A = \frac{1 + R_{eff}}{1 - R_{eff}} \quad (5.17)$$

$$R_{eff} = -1.440 n_{rel}^{-2} + 0.710 n_{rel}^{-1} + 0.0636 n_{rel} + 0.668 \quad (5.18)$$

$$n_{rel} = \frac{n_{milieu}}{n_{ambient}} \quad (5.19)$$

Afin d'améliorer les conditions aux limites, les sources miroirs ont été introduites. Elles sont alternativement positives et négatives et sont les images l'une de l'autre par rapport aux interfaces telles que l'illustre la Figure 5.2.

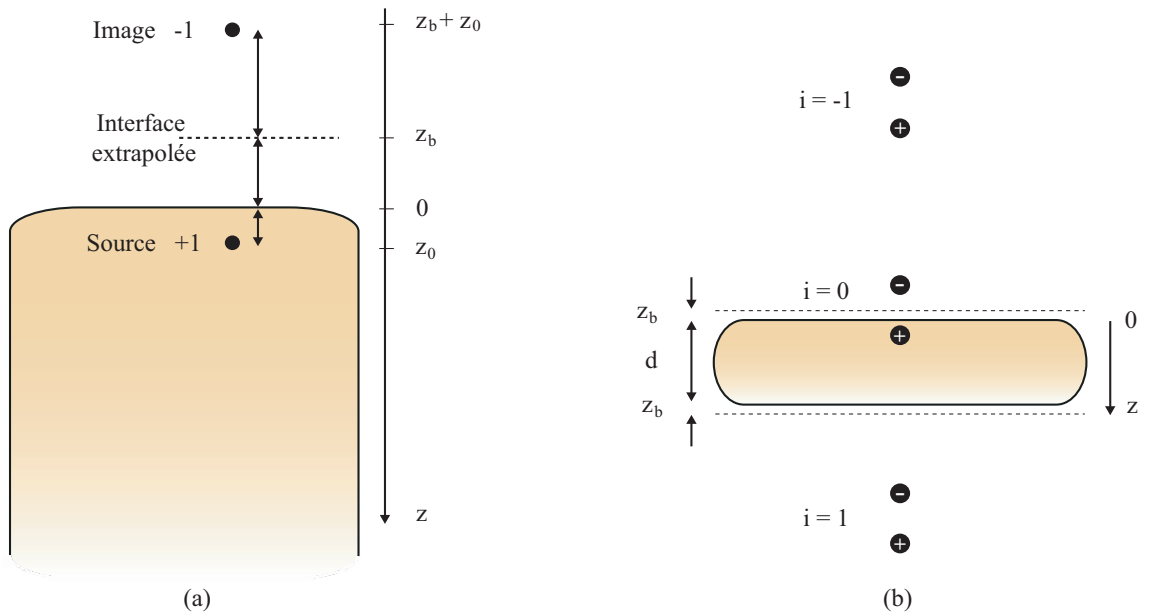


FIG. 5.2 – Configuration des paires de sources de la théorie des conditions limites extrapolées pour un milieu semi-infini (a) et un milieu rectangulaire tissulaire (b).

Si nous considérons maintenant un milieu tissulaire rectangulaire, le faisceau laser atteint le point source isotrope situé à la profondeur z_0 et nous introduisons des paires de sources images sur les multiples interfaces (Figure 5.2(b)). Le terme source est alors exprimé par la somme de n paires de sources (positives et négatives) situées à l'intérieur et à l'extérieur du milieu rectangulaire. La coordonnée z de la $i^{\text{ème}}$ paire de sources est :

$$z_{si\pm} = -z_b + 2i(d + 2z_b) \pm (z_0 + z_b), \quad (5.20)$$

avec d l'épaisseur du milieu et $i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$. Quand $i = 0$, la paire de sources est d'un côté et de l'autre de la surface supérieure. Quand $i = 1$, la paire de source est l'image de la paire 0 par rapport à la surface inférieure. Si $i = -1$, la paire de source est l'image de la paire 1 par rapport à la surface supérieure et ainsi de suite ... On obtient donc :

$$\phi(r, z, t, z_0) = \sum_{i=0}^n [\phi(r, z, t, z_{si+}) - \phi(r, z, t, z_{si-})] \Big|_{z=0 \text{ ou } z=d} \quad (5.21)$$

5.3.3 Conditions aux limites de courant partiel

Bien que différents travaux utilisent les conditions aux limites de Dirichlet pour leur simplicité, les conditions aux limites les plus réalistes sont les conditions de Robin, ou encore appelées les conditions de courant partiel [123, 127, 129, 130]. Différentes frontières peuvent être considérées, elles sont représentées sur la Figure 5.3.

Les conditions de Robin s'expriment aux interfaces air-tissus par :

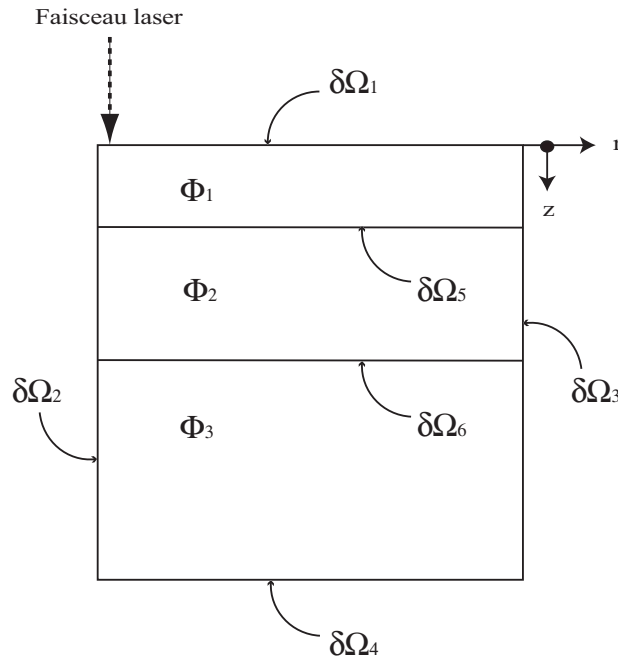


FIG. 5.3 – Illustration du domaine Ω et de ses frontières $\partial\Omega_i$.

$$\Phi(\epsilon, t) + 2A\mathbf{n}D\nabla\Phi(\epsilon, t) = 0 \quad (5.22)$$

et simplement :

$$\frac{\partial\Phi(\epsilon, t)}{\partial\mathbf{n}} = 0 \quad (5.23)$$

aux frontières $\partial\Omega_i$, $i = 2, 3, 4$, où \mathbf{n} est le vecteur normal à $\partial\Omega$ au point ϵ , A est défini par les équations 5.17 à 5.19 et $D = \frac{1}{3\mu_{tr}}$, la constante de diffusion.

Enfin, entre deux couches j et $j + 1$ internes au milieu biologique, nous pouvons prendre en compte la variation d'indice de réfraction, n_j par les conditions de Faris [131] :

$$\mathbf{n}D_j \nabla \Phi_j(\epsilon, t) = \mathbf{n}D_{j+1} \nabla \Phi_{j+1}(\epsilon, t) \quad (5.24)$$

$$\frac{\Phi_j(\epsilon, t)}{\Phi_{j+1}(\epsilon, t)} = \left(\frac{n_j}{n_{j+1}} \right)^2 \quad \text{pour } j = 1 \text{ ou } 2 \quad (5.25)$$

Note : La réflectance et la transmittance sont calculées de la même manière que la densité de courant des photons perpendiculaire à la surface à respectivement $z = 0$ et $z = d$:

$$R(r, z, t) = -D \frac{\partial}{\partial z} \phi(r, z, t) \Big|_{z=0} \quad (5.26)$$

$$T(r, z, t) = -D \frac{\partial}{\partial z} \phi(r, z, t) \Big|_{z=d} \quad (5.27)$$

5.4 Source incidente et source fluorescente

5.4.1 Source incidente

La source lumineuse incidente est un faisceau laser collimaté diffusant de façon uniforme et orientée selon z , c'est-à-dire perpendiculairement à la surface supérieure (Figure 5.3), sa modélisation par l'approximation de la diffusion (éq. 5.13) est alors établie par :

$$Q(r, z, t) = \mu_s L_0(r, z) \exp(-\mu_t z) \left(1 + g \frac{\mu_t}{\mu_{tr}} \right) U(t) \quad (5.28)$$

où L_0 représente la luminance sur la surface due à l'impulsion laser, g est le coefficient d'anisotropie, μ_t et μ_{tr} sont respectivement les coefficients d'atténuation totale et de transport et $U(t)$ vaut 1 pendant un temps τ_p , durée de l'impulsion laser et 0 ensuite [132–134]. Pour une source positionnée à $\epsilon_j \subset \partial\Omega$, les conditions aux limites de Robin (Equation 5.22) sont donc de la forme :

$$\Phi(r, z, t) + 2\mathbf{A}\mathbf{n}D\nabla\Phi(r, z, t) = \begin{cases} Q(r, z, t), & r \in \cup_j \epsilon_j \\ 0, & \text{ailleurs} \end{cases} \quad (5.29)$$

5.4.2 Source fluorescente

Lorsque les tissus biologiques contiennent des fluorophores, la propagation de la lumière diffuse et fluorescente dans un milieu biologique peut être décrite par deux équations de

la diffusion couplées [134, 135]

$$\left[\frac{1}{v} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \beta_x \right) - D_x \nabla^2 \right] \phi_x(\mathbf{r}, t) = Q_x(\mathbf{r}, t) \quad (5.30a)$$

$$\left[\frac{1}{v} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \beta_m \right) - D_m \nabla^2 \right] \phi_m(\mathbf{r}, t) = Q_m(\mathbf{r}, t) \quad (5.30b)$$

où ϕ_x et ϕ_m sont les composantes de la densité de photon diffusés à l'excitation (indice x) et à l'émission de fluorescence (indice m). v est la vitesse de la lumière dans le milieu biologique. La source lumineuse Q_x est modélisée par l'équation 5.28. D_x et D_m sont les coefficients de dispersion de la lumière diffuse et fluorescente tels que :

$$D_x = \frac{1}{3(\mu_{ax} + \mu'_{sx})} \quad (5.31)$$

$$D_m = \frac{1}{3(\mu_{am} + \mu'_{sm})} \quad (5.32)$$

μ_{ax} et μ_{am} sont les coefficients d'absorption, μ'_{sx} et μ'_{sm} les coefficients de diffusion réduits aux longueurs d'onde d'excitation λ_x et d'émission λ_m respectivement. Les taux de croissance de la lumière diffuse et fluorescente β_x et β_m sont égaux à la somme des coefficients d'absorption des chromophores ($\mu_{ax,m}$) et des fluorophores ($\mu_{fx,m}$) multipliée par la vitesse de propagation de la lumière dans les tissus biologiques. Nous avons donc :

$$\beta_x = v \cdot (\mu_{ax} + \mu_{fx}) \quad (5.33)$$

$$\beta_m = v \cdot (\mu_{am} + \mu_{fm}) \quad (5.34)$$

Les équations 5.30 and 5.30 sont couplées par la fluence d'excitation ϕ_x introduite dans le terme source telle que :

$$Q_m(\mathbf{r}, t) = \Psi \cdot \mu_{fx}(\mathbf{r}) \cdot \phi_x(\mathbf{r}, t) \quad (5.35)$$

où μ_{fx} est le pouvoir d'absorption de la lumière excitée par les fluorophores. Ψ est le rendement quantique de fluorescence des agents actifs à la longueur d'onde d'émission, pour une longueur d'onde d'excitation de la source laser donnée.

Afin de tenir compte du temps de vie des fluorophores, τ , dans le calcul du flux total $\phi_\tau(\mathbf{r}, t)$, nous procédons à une opération de convolution telle que l'a décrite K. Vishwanath *et al* dans l'article [136]. Soit pour un milieu biologique contenant n fluorophores, l'expression du flux total de fluorescence est :

$$\phi_\tau(\mathbf{r}, t) = \phi_m(\mathbf{r}, t) \otimes \sum_n^{i=1} \frac{1}{\tau_i} \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right) \quad (5.36)$$

avec τ_i le temps de vie du $i^{\text{ème}}$ fluorophore.

5.5 Limites du modèle analytique

Afin d'obtenir une description mathématique de la propagation de la lumière dans les tissus biologiques, la théorie de la diffusion est très souvent utilisée comme approximation de la théorie de transport. Cependant, ses conditions de validations sont nombreuses et contraignantes. En effet, on considère que la distribution angulaire de la radiance est uniforme. Or, pour atteindre cette condition il faut que le milieu soit beaucoup plus diffusant qu'absorbant, soit $\mu_a \ll \mu_s$. La plupart des tissus biologiques respectent cette condition, c'est pourquoi la théorie de la diffusion est considérée comme une bonne approximation pour modéliser la propagation de la lumière en leur sein et a été la base de plusieurs travaux en tomographie optique [106–110, 121, 137, 138]. Cependant, cette condition n'est pas vérifiée pour des solutions relevées près de la source lumineuse, près des interfaces [139–141] et pour des régions peu diffusantes [142, 143] telles que le fluide cérebrospinal environnant le cerveau par exemple. De plus, les conditions aux interfaces et la complexité de la résolution analytique restreignent les possibilités de la théorie de la diffusion. Elle n'est donc valide que pour des géométries simples et homogènes. Plusieurs méthodes ont été proposées pour améliorer la pertinence de la théorie de la diffusion pour l'étude des régions peu diffusantes [144, 145] ainsi que pour corriger la modélisation des interfaces et de la source [141, 145]. De plus, plusieurs propositions ont été faites sur l'expression du coefficient de dispersion. Pour plus de détails, nous invitons le lecteur à se reporter aux articles suivants [146, 147]. La partie II de ce document propose une description et une comparaison d'autres méthodes de résolution du problème direct par Monte Carlo, Monte Carlo hybride et les éléments finis permettant de pallier les inconvénients de l'approximation de la diffusion.

Deuxième partie

Résolution du problème direct par des méthodes statistiques et déterministes

Chapitre 6

Méthodes de Monte Carlo

Sommaire

6.1	Bref historique	54
6.2	Simulation de la propagation de la lumière diffuse dans les milieux troubles par la méthode de MC “classique”	54
6.2.1	Règles de propagation	55
6.2.2	Simulations numériques mises en oeuvre	62
6.3	Résolution en fréquence de l’intensité lumineuse simulée par la méthode de MC hybride	69
6.3.1	Modèle couplé ETR-AD	70
6.3.2	Application de MC hybride à un milieu homogène rectangulaire .	71
6.3.3	Méthode de MC hybride pour un milieu bicouche semi-infini . .	71
6.3.4	Résultats et discussions	73
6.4	Intensité lumineuse issue d’un milieu contenant une inclusion fluorescente et résolue en temps par la méthode de MC	77
6.4.1	Intégration du processus de fluorescence	78
6.4.2	Simulations numériques mises en oeuvre	81

Généralement, les phénomènes physiques sont représentés par des équations mathématiques et différentes techniques numériques sont utilisées pour résoudre ces équations. Cependant, les modélisations mathématiques correspondant à notre étude sont basées sur des approximations et sont contraintes à de nombreuses conditions de validité. En effet, la théorie de la diffusion n’est efficace que pour des systèmes simples et n’est pas valide pour des distances source-détecteur faibles. Or, le but de notre étude est de considérer des milieux inhomogènes à géométries complexes pour simuler la spectroscopie tissulaire. Nous avons donc choisi de mettre en place des simulations numériques par la méthode de Monte Carlo (MC) qui est efficace sur les points où les théories analytiques échouent. En effet, elle permet de considérer de nombreux paramètres (distribution de la lumière, longueur du chemin optique, profondeur d’exploration, angle d’émission des photons . . .) et de donner des résultats corrects pour de faibles distances source-détecteur.

Dans ce chapitre, après une brève introduction historique, nous expliquons les grands principes et la mise en place des simulations de la propagation des photons dans les tissus biologiques par la méthode de MC.

6.1 Bref historique

On appelle méthode de Monte Carlo toute méthode visant à calculer une valeur numérique, et utilisant des procédés aléatoires, c'est-à-dire des techniques probabilistes pour décrire un phénomène physique. Le nom de ces méthodes fait allusion aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo.

Halton explique la théorie fondamentale de MC et son histoire depuis les années 1940 [148]. Le véritable développement des méthodes de MC s'est effectué, sous l'impulsion de John von Neumann et Ulam notamment, lors de la Seconde Guerre mondiale, au cours de recherches sur la fabrication de la bombe atomique en simulant la diffusion neutronique dans les matériaux fissionnables. Puis, la méthode de MC fut appliquée dans divers domaines de l'ingénierie et des sciences tels que la physique nucléaire, la recherche opérationnelle, la chimie, la biologie et la médecine.

Depuis quelques dizaines d'années, cette technique est étudiée pour des applications biomédicales. Wilson and Adam [149] sont parmi les premiers chercheurs à avoir introduit l'algorithme de MC dans l'étude des interactions laser-tissus. Brewster et Yamada [150] puis Hasegawa *et al.* [151] ont développé le modèle de Wilson et Adam pour simuler la distribution de la lumière dans les tissus. Plusieurs équipes de recherche utilisent depuis lors, les modélisations de MC pour simuler le transport de la lumière dans les milieux troubles [152–154]. Cependant, leurs travaux sont limités à des études dans l'espace. Notre étude se penche davantage sur l'implémentation de la technique de MC pour simuler la propagation de la lumière dans les tissus biologiques dans le domaine spatio-temporel. Chaque étape de l'algorithme sera décrite en détails dans la suite de ce chapitre et nous nous intéresserons également à la technique de MC hybride.

6.2 Simulation de la propagation de la lumière diffuse dans les milieux troubles par la méthode de MC “classique”

La simulation de MC est un puissant outil pour étudier le transport de l'énergie radiative dans les milieux troubles tels que les tissus biologiques. Les “paquets d'énergie”, appelés paquets de photons, sont considérés comme des particules sans masse, et non comme des phénomènes ondulatoires. La technique est basée sur des distributions de probabilités de nombres aléatoires décrivant les distances parcourues et les angles

de diffusion des paquets de photons. L'objectif de MC est de traduire un problème déterministe de manière probabiliste en s'appuyant sur la loi des grands nombres.

L'algorithme de MC débute en lançant un paquet de photons dans le milieu. On assigne à chaque paquet un poids initial et on le suit tout au long de son trajet. L'énergie peut être absorbée ou diffusée lors des interactions avec les tissus. Le "parcours énergétique" des paquets est enregistré jusqu'à ce que les photons s'échappent du milieu ou qu'ils soient totalement absorbés.

Etant donné que les photons subissent de multiples diffusions, la phase et la polarisation sont négligeables. En se basant sur les aspects macroscopiques, les propriétés optiques sont considérées comme uniformes dans un élément de volume unitaire. L'efficacité et la précision des résultats de MC dépendent fortement du nombre de paquets de photons lancés. Le nombre total de paquets représente la quantité d'énergie émise par la source. Cependant, tous les paquets de photons n'atteignent pas le détecteur. Pour atteindre le maximum d'efficacité, la simulation fait appel à plusieurs étapes d'échantillonnage.

6.2.1 Règles de propagation

La Figure 6.1 illustre la simulation de la propagation de la lumière laser de manière simplifiée. Initialement, le paquet de photons est lancé à partir du point d'émission avec un poids unitaire. La direction de la première trajectoire est perpendiculaire à la surface supérieure. La distance de propagation est la longueur que parcourt un paquet de photons avant qu'il ne subisse une interaction avec le milieu qu'il s'agisse d'un phénomène d'absorption ou de diffusion. Si le paquet de photons survit à l'absorption, il est alors diffusé dans une nouvelle direction. La nouvelle direction est définie par l'angle azimuthal¹ et l'angle de déflexion². Une nouvelle distance de propagation est alors générée et la procédure est répétée tant que le paquet de photons est dans le milieu. Quand les photons rencontrent une interface, ils peuvent être réfléchis à l'intérieur du milieu, leur énergie est mise à jour, la nouvelle direction est déterminée et la propagation continue. Si le photon s'échappe du milieu, la réflectance et la transmittance sont mises à jour et un nouveau paquet de photons est lancé du point d'émission.

Echantillonnage des variables aléatoires

La simulation du comportement d'une variable aléatoire est appelée échantillonnage aléatoire. Elle doit générer des échantillons indépendants les uns des autres dont la distribution respecte la fonction de densité de probabilité de la variable aléatoire échantillonnée.

¹Projection de la nouvelle trajectoire sur un axe arbitraire.

²Calculé à partir de la trajectoire précédente.

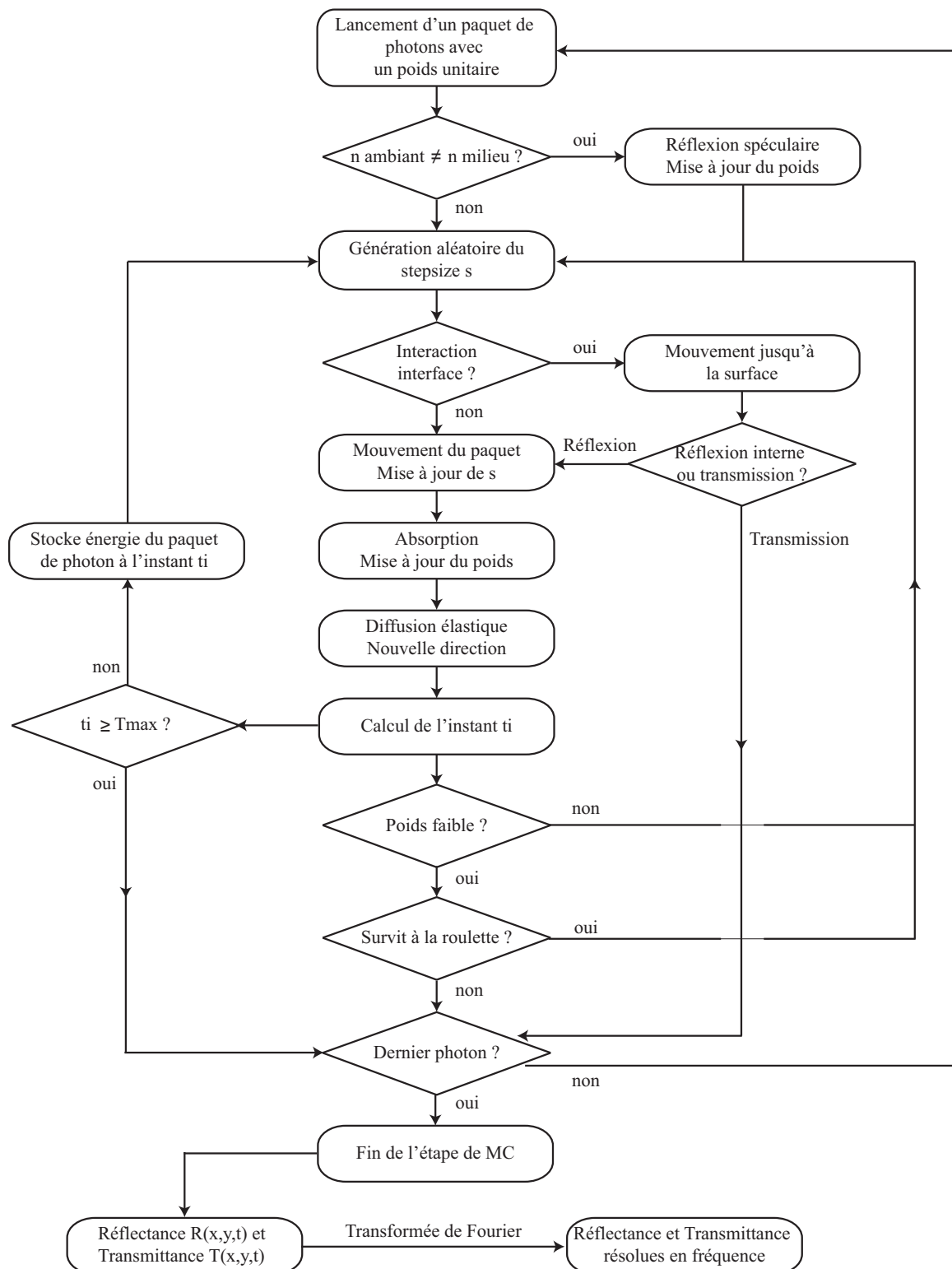


FIG. 6.1 – Principales étapes de l'algorithme de MC.

Le principe de la méthode de MC est de représenter une variable distribuée non uniformément, telle que la distance de propagation ou l'angle de déflexion, à partir de nombres

aléatoires uniformes.

La fonction de densité $p(x)$ représente la distribution de la variable aléatoire x dans un intervalle $[a, b]$. La variable x , distribuée non uniformément, peut être la distance de propagation, l'angle de déflexion ou l'angle azimuthal lors de la diffusion. Pour la simulation de la propagation de la lumière, x doit être un nombre pseudo-aléatoire, généré par ordinateur. La distribution du nombre aléatoire, ξ , est uniforme sur l'intervalle $[0, 1]$. Bien que la variable x soit non uniforme, sa fonction de densité de probabilité non uniforme, $p(x)$, peut être exprimée par le nombre aléatoire uniforme, ξ , tel que :

$$\int_a^x p(x) dx = \xi \quad \text{pour } \xi \in [0, 1] \quad (6.1)$$

La dérivation de l'équation 6.1 est décrite plus en détails dans l'annexe C.

Initialisation du paquet de photons

Pour initialiser le paquet d'énergie, il est nécessaire de fixer un point et une direction d'émission. La méthode de MC permet de considérer des directions de faisceaux arbitraires ou collimatées et de décrire le point d'émission en coordonnées cartésiennes.

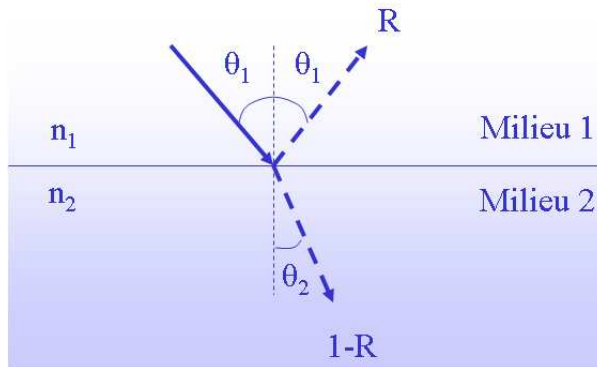


FIG. 6.2 – Loi de Snell-Descartes.

Quand la lumière incidente rencontre une interface entre deux milieux d'indices de réfraction différents, une partie du rayon est réfléchi. Il s'agit de la réflexion spéculaire. En plus de la différence d'indices de réfraction, la réflexion spéculaire dépend autant de l'angle d'incidence et de la polarisation de la lumière que de la structure et de la forme de la surface. En négligeant la polarisation de la lumière, la fraction de lumière réfléchi à la surface, R , est déterminée par la loi de Fresnel :

$$R = \frac{1}{2} \left[\frac{\tan^2(\theta_1 - \theta_2)}{\tan^2(\theta_1 + \theta_2)} + \frac{\sin^2(\theta_1 - \theta_2)}{\sin^2(\theta_1 + \theta_2)} \right], \quad (6.2)$$

où θ_1 est l'angle d'incidence, et θ_2 est l'angle de transmission dans le deuxième milieu,

déterminé par la loi de Snell :

$$n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2, \quad (6.3)$$

qui dépend des indices de réfraction n_1 et n_2 comme illustré sur la Figure 6.2. Pour un faisceau laser incident perpendiculaire à la surface supérieure, c'est-à-dire quand $\theta_1 = \theta_2 = 0$, l'équation 6.2 est réduite à :

$$R = \left(\frac{n_2 - n_1}{n_2 + n_1} \right)^2. \quad (6.4)$$

Une valeur classique de l'indice de réfraction des milieux tissulaires est 1,4 [61, 62], ce qui signifie que la réflexion spéculaire est d'environ 3% à l'interface air-tissu. De la même façon, le rayon lumineux sera réfléchi à l'intérieur du milieu si l'angle d'incidence est supérieur à l'angle critique θ_c donné par :

$$\theta_c = \arcsin \left(\frac{n_1}{n_2} \right). \quad (6.5)$$

Par soucis de simplicité, la direction de propagation initiale est perpendiculaire à la surface et le poids est initialisé à 1 ($w = 1$). La réflexion spéculaire, due à la différence d'indices de réfraction entre les milieux, est ainsi facilement prise en compte selon l'équation 6.4 et le poids restant de la partie se propageant dans le milieu devient :

$$w = 1 - R. \quad (6.6)$$

Génération de la distance de propagation

La distance de propagation du photon est la distance parcourue avant absorption ou diffusion. La distance de propagation peut être fixe ou variable. Une distance fixe simplifie l'algorithme et réduit le temps de calcul. Cependant, ce choix présente plusieurs inconvénients.

La distance de propagation, s , est inversement proportionnelle au coefficient d'extinction ou au coefficient d'atténuation totale, μ_t [155]. Généralement la distance de propagation est très petite devant le chemin moyen parcouru telle que :

$$s \ll \frac{1}{\mu_t} = \frac{1}{\mu_a + \mu_s} \quad (6.7)$$

La distance de propagation doit donc être fixée en tenant compte de l'inégalité 6.7. Si elle est trop faible, la simulation de MC sera inefficace et demandera de longs temps de calculs car le photon interagira peu avec le milieu. Au contraire, si s est trop élevée, le résultat ne représentera pas le mouvement réel des paquets de photons [155]. La solution adéquate est donc de considérer une distance de propagation entre 0 et ∞ variable selon la loi de Beer avec une fonction de densité de probabilité proportionnelle à $\exp(-\mu_t s)$ [156]. Cette fonction de densité peut être reliée à un nombre aléatoire ξ uniformément distribué par

la technique d'échantillonnage décrite dans l'annexe C. On obtient alors la distance de propagation suivante :

$$s = \frac{-\ln(\xi)}{\mu_t} \quad (6.8)$$

Propagation des photons

Grâce à l'efficacité de la technique de MC, les modèles aux géométries complexes sont aisément représentés en coordonnées cylindriques ou cartésiennes. Le mouvement d'un photon peut donc être représenté par trois coordonnées spatiales (x, y, z) et deux angles de direction (θ, φ) dépendant des précédentes trajectoires. Il s'agit alors des coordonnées locales (voir Figure 6.2.1(a)). Cependant, il est plus facile de décrire entièrement la position du photon par trois coordonnées cartésiennes et trois cosinus directionnels (u_x, u_y, u_z) qui sont les cosinus des angles de direction projetés sur chaque axe. La position du photon est donc décrite par des coordonnées fixes (voir Figure 6.2.1(b)). Chaque cosinus directionnel reste constant jusqu'à la diffusion du photon. Après s'être propagé sur une distance s , le photon passe de la position (x, y, z) à la nouvelle position (x', y', z') de la manière suivante :

$$\begin{aligned} x' &= x + u_x s \\ y' &= y + u_y s \\ z' &= z + u_z s \end{aligned} \quad (6.9)$$

La nouvelle localisation dépend de la position courante, des cosinus directionnels et de la distance de propagation.

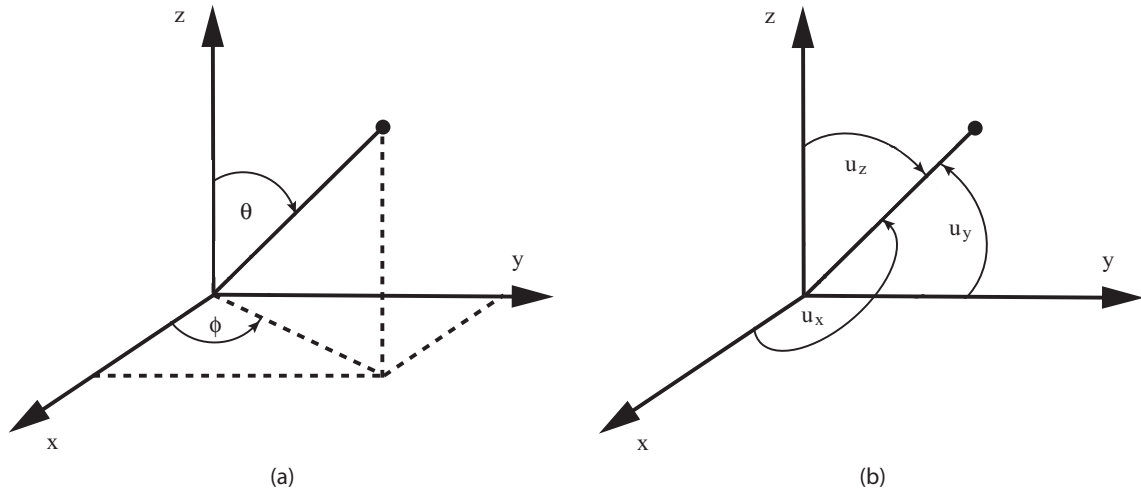


FIG. 6.3 – Comparaison entre les coordonnées locales (a) et les coordonnées fixes (b).

Réflexion ou transmission aux interfaces

Lorsque la distance de propagation s est telle que le paquet de photon peut atteindre une interface, il est d'abord déplacé jusqu'à cette interface et la distance de propagation

restant à parcourir est mise à jour. En supposant que l'interface sépare deux milieux d'indices de réfraction différents, nous devons déterminer si le paquet de photons est réfléchi ou transmis. Pour cela, nous comparons le coefficient de réflexion de Fresnel, R , déterminé par l'équation 6.2 avec un nombre aléatoire, ξ . Si $\xi < R$, alors le photon est réfléchi et sa nouvelle direction est l'image de la précédente par rapport à un axe perpendiculaire à l'interface. Sinon, le photon est transmis.

Le milieu peut être décrit par plusieurs couches caractérisées par des paramètres optiques différents. Aussi, si le paquet de photons est transmis d'une couche à une autre, il continue de se propager de la distance de propagation restante, convertie pour la nouvelle couche selon ses propres propriétés optiques. Si le photon est transmis à travers la surface supérieure ou inférieure, alors le photon quitte le milieu et la réflectance ou la transmittance sont respectivement enregistrées.

Processus d'absorption

L'absorption des photons peut être évaluée par la méthode du "tout-ou-rien" ou par la méthode d'absorption partielle. La première méthode, la plus simple, considère que le poids du paquet de photons est constant jusqu'à ce que les photons soient totalement absorbés. L'albedo $\alpha = \mu_s / (\mu_a + \mu_s)$ du milieu est comparé au nombre aléatoire ξ :

$$\begin{aligned} \text{Si } \xi > \alpha &\implies \text{ le paquet est totalement absorbé,} \\ \text{Sinon} &\implies \text{ le paquet continue à se propager.} \end{aligned}$$

La deuxième méthode divise le poids en deux parties pour l'absorption et pour la diffusion. La partie absorbée est $1 - \alpha$ et la partie restante est diffusée. En se propageant dans le milieu, le poids du paquet de photons décroît progressivement sans jamais atteindre 0. Continuer à propager un paquet avec un poids très faible demanderait trop de temps de calculs pour recueillir peu d'informations. Cependant, négliger la partie restante violerait la loi de conservation d'énergie. C'est pourquoi la technique de la roulette est utilisée pour déterminer l'absorption totale des photons lorsque le poids qui leur est assigné est inférieur à un seuil prédéfini. La technique de la roulette donne alors au paquet de photons une chance sur m de survivre avec un poids mw , où m est un nombre entier :

$$\begin{aligned} \text{Si } \xi \leq \frac{1}{m}, & \quad \text{alors } w \leftarrow mw \\ \text{Si } \xi > \frac{1}{m}, & \quad \text{alors } w \leftarrow 0 \end{aligned}$$

Cette méthode assure que le paquet de photons est correctement absorbé et que l'énergie est conservée. Elle permet également un gain de temps de compilation important.

La quantité d'énergie alors cédée au milieu est déterminée par :

$$\Delta w = w \frac{\mu_a}{\mu_t} \quad (6.10)$$

et le poids du paquet de photons est mis à jour tel que :

$$w = w - \Delta w \quad (6.11)$$

Processus de diffusion élastique

Après que le paquet de photon ait survécu à la roulette, il est prêt à être diffusé. Deux angles sont impliqués dans le processus de diffusion : l'angle de déflexion $\theta \in [0, \pi]$ et l'angle azimuthal $\phi \in [0, 2\pi]$. L'angle de déflexion est calculé à partir de la trajectoire précédente tandis que l'angle azimuthal est la projection de la nouvelle trajectoire sur un axe arbitraire.

La distribution de probabilité du cosinus de l'angle de déflexion, décrite par Henyey et

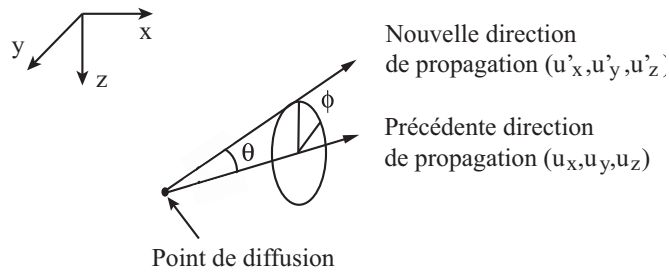


FIG. 6.4 – Spécification de θ et ϕ lors d'une diffusion.

Greenstein (1941) donne :

$$p(\cos\theta) = \frac{1 - g^2}{2(1 + g^2 - 2g \cos\theta)^{3/2}} \quad (6.12)$$

où g est le coefficient d'anisotropie. D'après les lois d'échantillonnage décrites dans l'annexe C, nous pouvons exprimer $g = \cos\theta$ en fonction d'un nombre aléatoire ξ [155] :

$$\begin{aligned} \cos\theta &= \frac{1}{2g} \left[1 + g^2 - \left(\frac{1 - g^2}{1 - g + 2g\xi} \right) \right]^2 & \text{si } g > 0 \\ &= 2\xi - 1 & \text{si } g = 0 \end{aligned} \quad (6.13)$$

L'angle azimuthal ϕ est uniformément distribué entre 0 et 2π et de la même façon, on obtient :

$$\phi = 2\pi\xi \quad (6.14)$$

Une fois, les angles de déflexion et azimuthal choisis, la nouvelle direction du paquet de photons est calculée :

$$\begin{aligned}
 u'_x &= \frac{\sin\theta}{\sqrt{1-u_z^2}} (u_x u_z \cos\phi - u_x \cos\theta) \\
 u'_y &= \frac{\sin\theta}{\sqrt{1-u_z^2}} (u_y u_z \cos\phi - u_y \cos\theta) \\
 u'_z &= -\sin\theta \cos\phi \sqrt{1-u_z^2} + u_z \cos\theta
 \end{aligned} \tag{6.15}$$

Si la direction des photons est trop proche de l'axe z (la normale à la surface des tissus), les équations précédentes ne sont pas valides et nous utilisons [155] :

$$\begin{aligned}
 u'_x &= \sin\theta \cos\phi \\
 u'_y &= \sin\theta \sin\phi \\
 u'_z &= \text{signe}(u_z) \cos\theta
 \end{aligned} \tag{6.16}$$

6.2.2 Simulations numériques mises en oeuvre

Les simulations de MC mises en place dans nos travaux permettent d'observer la réflectance et la transmittance résolues en temps dans différents cas. Elles prennent en compte les quatre critères suivants :

1. La réflectance résolue dans le domaine des fréquences est obtenue par simple transformation de Fourier de la réflectance résolue temporellement. On considère qu'au bout de 2 ns, les photons sont totalement absorbés par le milieu. Cependant, il est souvent nécessaire de simuler la propagation de la lumière jusqu'à environ 6 ns afin d'effectuer un zéro-padding judicieux pour des calculs de convolution ultérieurs.
2. Les simulations ont toutes été exécutées avec un pas de temps de 1 ps et un pas spatial de 1 mm.
3. Le "parcours énergétique" des paquets est enregistré jusqu'à ce que les photons s'échappent du milieu ou qu'ils soient totalement absorbés. L'efficacité et la précision des résultats de la méthode de MC dépendent fortement du nombre de paquets de photons injectés. En effet, à cause de leur nature statistique, les simulations de MC demandent de générer un nombre très important de photons pour obtenir une variance acceptable. Aussi, les résultats ci-dessous sont obtenus à partir de simulations lançant plusieurs millions de paquets de photons.
4. Un filtrage médian 7x1 est appliqué sur les signaux de réflectance et de transmittance afin d'éliminer les valeurs aberrantes dues au processus statistique.

Simulations dans des milieux monocouches

Afin d'analyser les simulations, notre première approche est de comparer les réflectances résolues temporellement par MC avec les résultats obtenus par la théorie de la diffusion (avec des conditions aux limites extrapolées) pour un milieu semi-infini. Les résultats illustrés par les Figures 6.5 montrent effectivement la performance de MC pour des distances source-détecteur faibles.

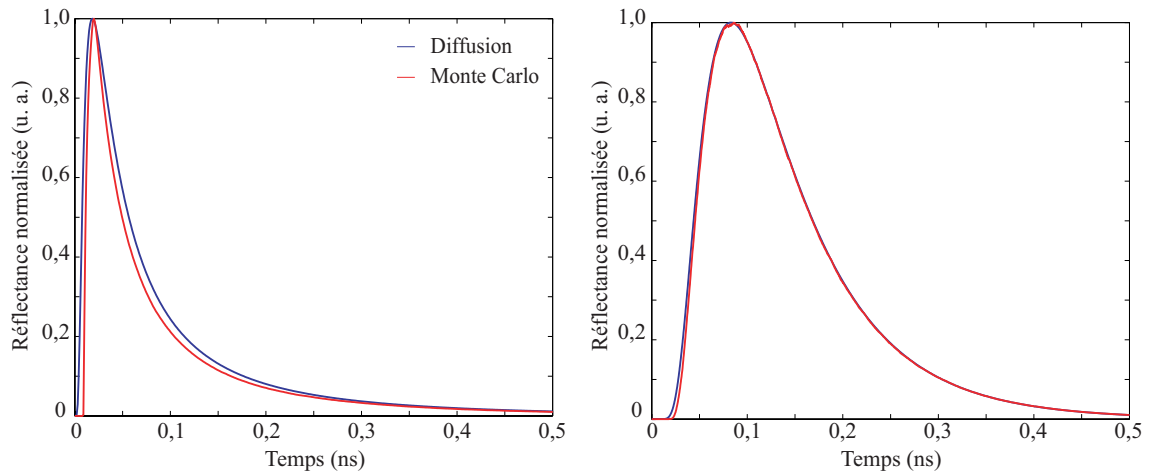


FIG. 6.5 – Comparaison entre la réflectance résolue temporellement par la théorie de la diffusion et par la méthode de MC pour une distance source-détecteur de 2 mm (à gauche) et 6 mm (à droite), pour un milieu semi-infini tel que $\mu_a = 0,1 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s = 120 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$.

La deuxième approche a été d'analyser l'influence des différents paramètres optiques sur l'allure des courbes de la réflectance résolue temporellement et sur le temps de calcul nécessaire aux simulations. Les courbes présentées sur la Figure 6.6 montrent que lorsque le coefficient d'absorption augmente, la valeur de la réflectance diminue. Ceci reflète la diminution du nombre de photons atteignant la fibre optique de réception lorsque davantage de photons sont absorbés par le milieu environnant. Par ailleurs, lorsque le coefficient de diffusion augmente, la réflectance diminue. Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'influence des caractéristiques des tissus sur les mesures de réflectance. Par ailleurs, le temps de calcul de la méthode de MC est également grandement influencé par la valeur des paramètres optiques (voir Figure 6.7).

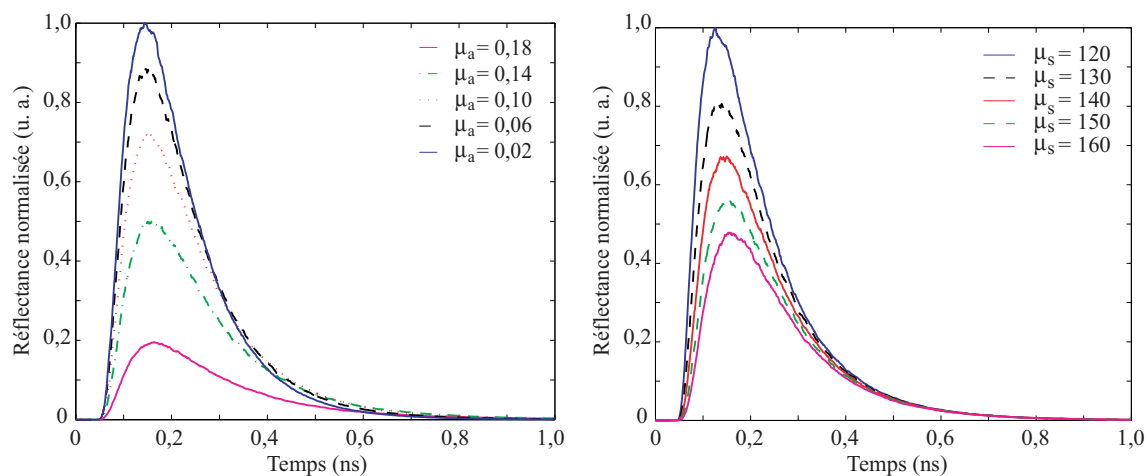


FIG. 6.6 – (A gauche) Variation de la réflectance mesurée à 1 cm de la source en fonction de μ_a (en cm^{-1}) avec $\mu_s = 120 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$. (A droite) Variation de la réflectance mesurée à 1 cm de la source en fonction de μ_s (en cm^{-1}) avec $\mu_a = 0,1 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$.

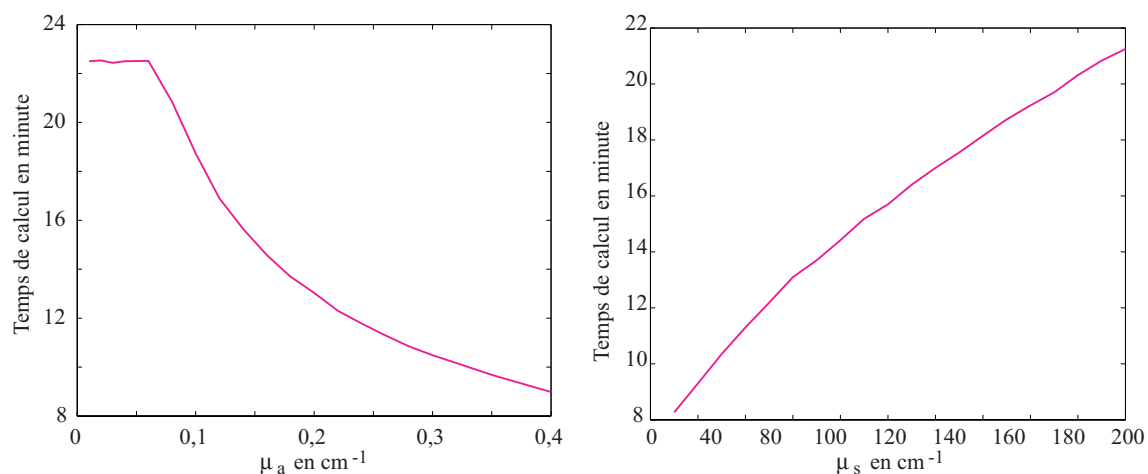


FIG. 6.7 – Variation du temps de calcul en fonction des coefficients optiques décrits Figure 6.6 pour des simulations avec un temps de propagation de 1 ns chacune.

La propagation de la lumière dans les tissus est régie principalement par l’absorption et la diffusion, sachant que la diffusion est le mécanisme dominant. Par conséquent, une impulsion ultracourte de lumière collimatée entrant dans un milieu hautement diffusant deviendra diffuse et disperse après quelques mm. Aussi, la Figure 6.8 montre que l’intensité de la réflectance augmente avec l’épaisseur du milieu étudié. Pour un milieu fin (5 mm), la transmittance et la réflectance se superposent car les photons ont tendance à se propager vers l’avant (facteur d’anisotropie égal à 0,7) et n’ont subit que “peu” de diffusions. En revanche, lorsque le milieu mesure 1 cm d’épaisseur, la réflectance est supérieure au signal transmis car les photons subissent de multiples diffusions. Enfin, pour un milieu de 10 cm d’épaisseur, la quantité de photons atteignant la surface opposée est négligeable. La Figure 6.9 présente l’influence de l’épaisseur du milieu simulé sur le temps de calcul par la méthode de MC.

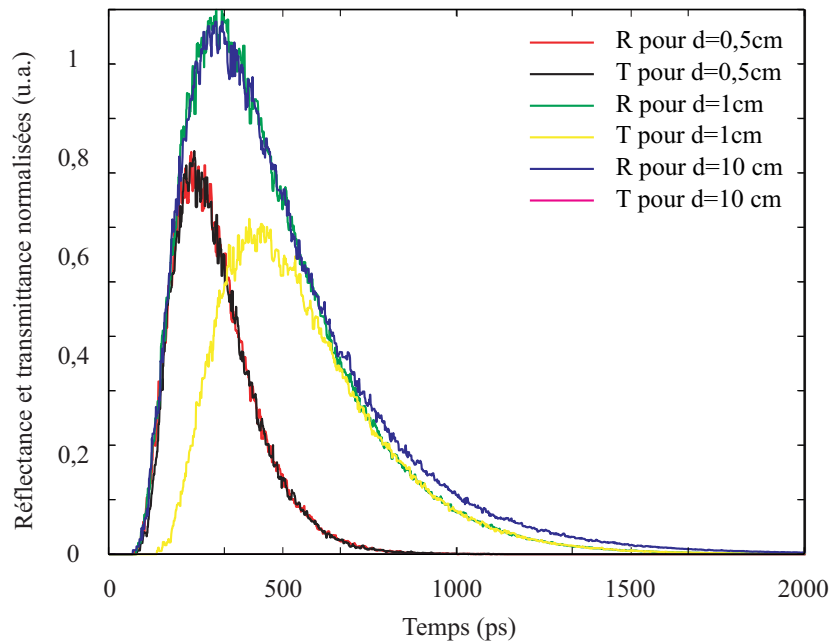


FIG. 6.8 – Variation de la réflectance (R) et de la transmittance (T) en fonction de l'épaisseur du milieu rectangulaire, mesurées à 1 cm de la source avec $\mu_a = 0,1 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s = 120 \text{ cm}^{-1}$ et $g = 0,7$. Les intensités sont normalisées par rapport à l'intensité maximale.

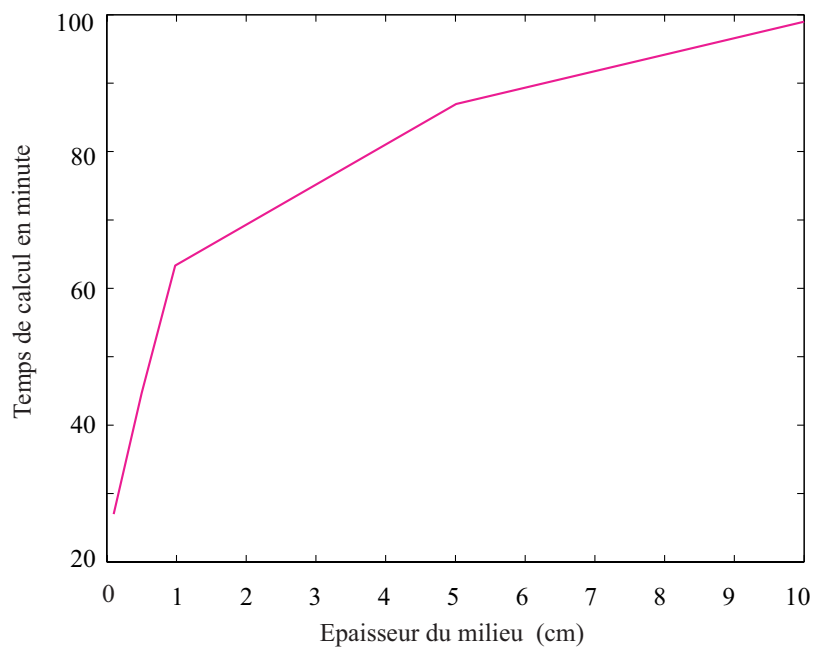


FIG. 6.9 – Variation du temps de calcul en fonction de l'épaisseur du milieu, les caractéristiques optiques sont identiques à celles décrites Figure 6.8 pour des simulations de 2000 ps chacune et 5 millions de photons simulés.

Simulations dans des milieux multicouches

Dans la plupart des applications, les milieux biologiques sont considérés comme étant homogènes. Malheureusement, cette hypothèse est souvent erronée. En effet, les tissus biologiques ont une structure hétérogène, composée de plusieurs couches différentes : la peau, la graisse sous-cutanée et le muscle, par exemple, ou encore les couches crâniennes entourant le cerveau. On se propose donc à présent de simuler la propagation de la lumière dans un milieu biologique multicouche par la méthode de MC afin de tester notre modèle sur des domaines physiques plus réalistes. La Figure 6.10 illustre le domaine physique étudié. Dans le but d’analyser la méthode de MC, les simulations suivantes prennent en compte les propriétés des milieux citées dans la thèse de J. Prat [157] ; elles sont résumées dans le tableau 6.1.

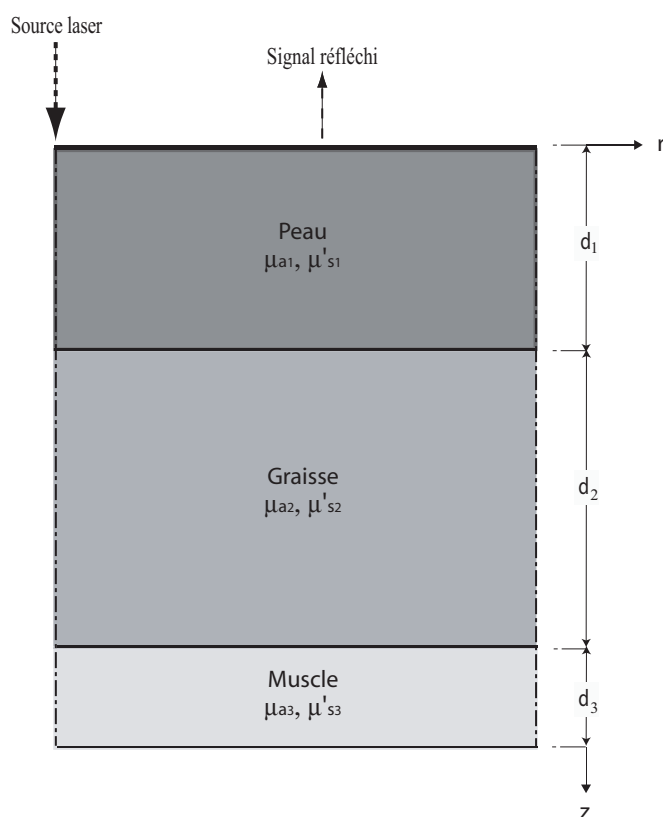


FIG. 6.10 – Modèle physique.

Les propriétés optiques du milieu ont été reportées pour une longueur d’onde de 850 nm. 50 millions de photons ont été nécessaires ici afin d’obtenir une variance correcte. Le temps d’exécution d’une simulation est d’environ 15 heures. La Figure 6.11 présente la réflectance ($z = 0$) résolue en temps détectée aux distances source-détecteur $r = 15$ mm et $r = 30$ mm. Les paires de courbes tracées en coordonnées semi-logarithmiques présentent un comportement très différent pour les temps courts, alors qu’elles se superposent pour les

TAB. 6.1 – Paramètres optiques (PO) utilisés pour les simulations suivantes ($g = 0,9$).

Tissu	d (mm)	μ_a (mm^{-1})	μ'_s (mm^{-1})
Peau	2	0,012	1,75
Graisse	1-3-8	0,001	0,8
Muscle	∞	0,0156	0,894

temps supérieurs à 2500 ps. Trois simulations différentes ont été exécutées, les paramètres optiques considérés sont reportés dans le tableau 6.1, seule l'épaisseur d_2 de la couche de graisse varie de 1, 3 et 8 mm. Cette variation de l'épaisseur du tissu adipeux chez l'homme est fidèle aux travaux décrits dans [158, 159]. Le comportement de chaque courbe (Figure 6.11) révèle un important changement de pente pour chaque épaisseur de graisse. Plus la couche de tissu adipeux est épaisse, plus la pente s'accroît. Il y a donc une relation directe entre la pente du profil semi-logarithmique temporel et l'architecture du tissu. Pour plus de détails sur l'étude de l'influence de la couche de tissus adipeux, le lecteur se reportera aux références [55, 158, 159] qui nous ont permis de valider notre modèle de MC.

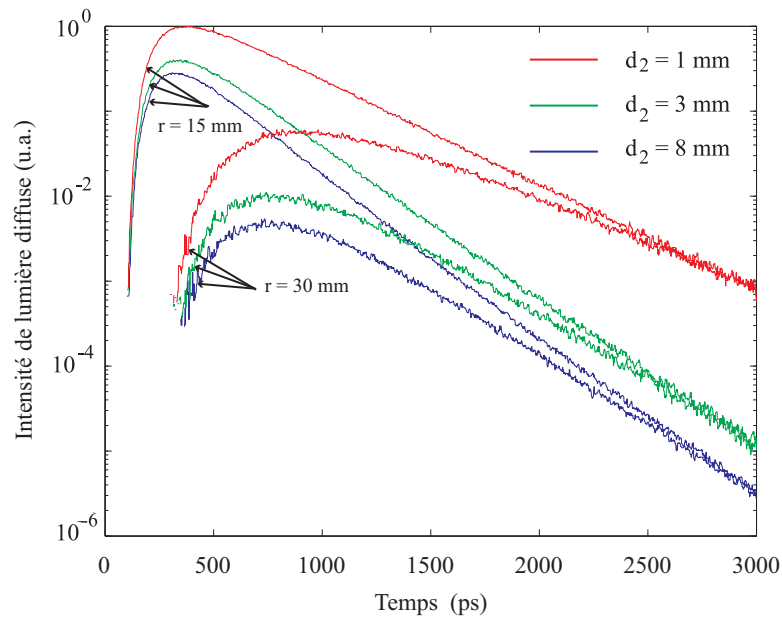


FIG. 6.11 – Réflectance temporelle (représentation semi-logarithmique) mesurée à l'interface d'un milieu multicouche (peau, graisse et muscle) pour trois épaisseurs différentes de graisse d_2 et pour deux distances source-détecteur : 15 et 30 mm. Les propriétés optiques correspondantes sont reportées dans le tableau 6.1.

L'analyse suivante reprend les caractéristiques des simulations précédentes avec $d_2 = 3$ mm. Dans le cas où la lumière atteint les détecteurs situés à 15 ou 30 mm de la source, les trajectoires des photons détectés sont enregistrées afin d'obtenir le profil de distribution spatiale dans le plan r - z . Le chemin moyen parcouru par les photons est représenté par les "banana's shapes" des Figures 6.12(a) et (b). Nous remarquons que certains photons sont guidés le long de l'interface peau/graisse. Peu de photons détectés à 15 mm de la source se sont propagés à travers le muscle. En effet, la Figure 6.12(a) montre que la plupart de ces photons ont été diffusés dans la graisse uniquement et n'atteignent pas la couche inférieure. En revanche, les photons recueillis à 30 mm de la source (Figure 6.12(b)) ont traversé le muscle plus en profondeur, fournissant ainsi davantage d'information sur le milieu exploré. C'est pourquoi, les mesures effectuées à des distances élevées permettent d'analyser de façon plus significative les structures multicouches. Or, la faiblesse de MC est mise en évidence par cette expérience. Plus la distance de séparation entre la source et le détecteur est élevée plus la variance des signaux simulés par MC est importante.

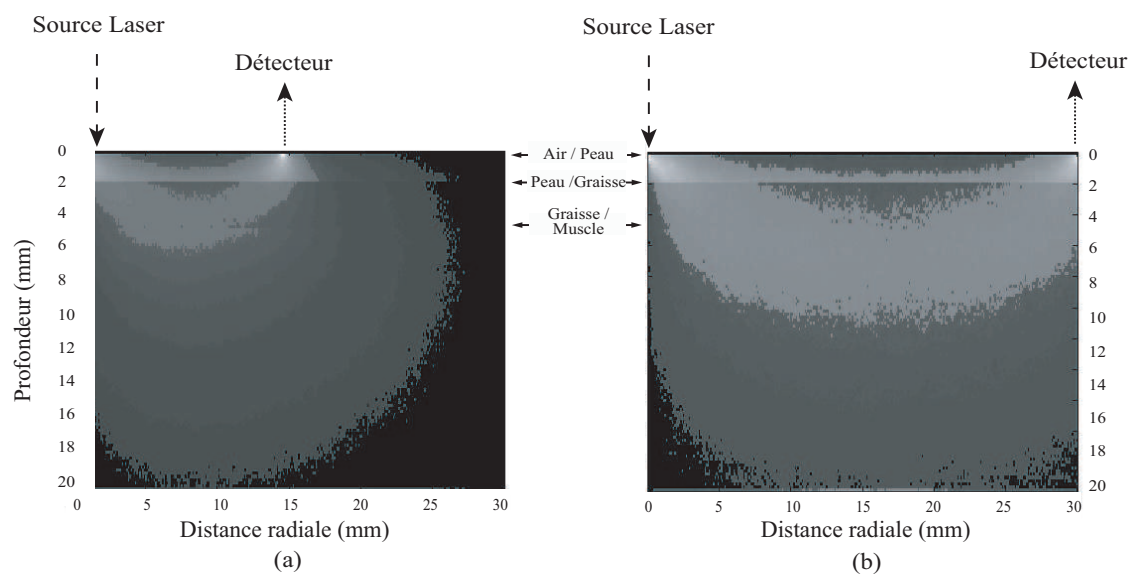


FIG. 6.12 – Parcours moyens des photons (banana's shapes) détectés à une distance source-détecteur de 15 mm (a) et 30 mm (b).

La Figure 6.13 reporte les différentes statistiques de la simulation décrite ci-dessus. Seulement 4 à 5 % des photons atteignent les détecteurs situés entre 20 et 30 mm. Les résultats présentés sur la Figure 6.13 sont identiques que le modèle simule la propagation d'1 million ou 50 millions de photons et quelle que soit l'épaisseur de la couche de graisse.

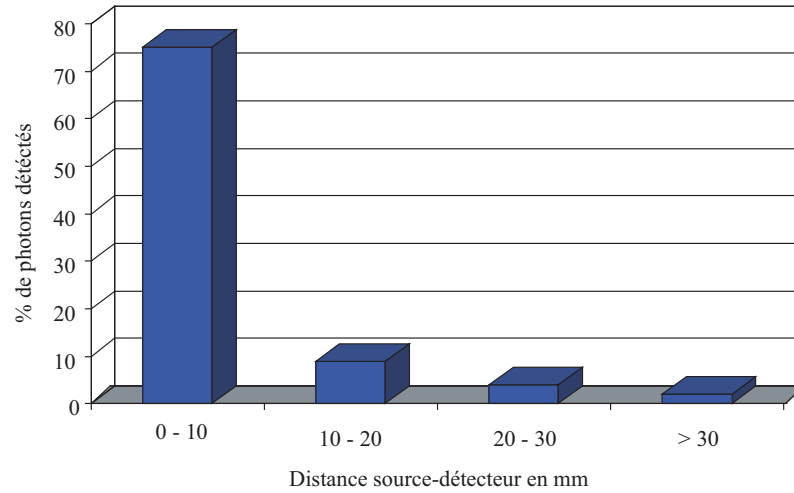


FIG. 6.13 – Histogramme du pourcentage de photons détectés en réflectance en fonction de la position de la fibre détectrice. Note : 10 % des photons sont totalement absorbés au sein du milieu.

Tous les résultats présentés dans cette section montrent que MC est une méthode de simulation de la propagation de la lumière fiable et efficace, notamment pour de faibles distances entre le point d'illumination et le détecteur. Cependant, l'inconvénient majeur de la méthode de MC est mis en avant par les différentes simulations présentées. En effet, l'aspect statistique de cette technique exige dans certains cas de simuler la propagation de dizaines de millions de paquets de photons et demande donc des temps de calcul très longs. Une technique de simulation plus rapide pourrait remédier à ce problème. C'est pourquoi nous proposons dans la section suivante d'étudier les avantages des méthodes hybrides. Toutefois, la méthode de MC classique est considérée comme une technique de validation d'autres méthodes de résolution du problème direct.

6.3 Résolution en fréquence de l'intensité lumineuse simulée par la méthode de MC hybride

Bien que la méthode de MC ait de nombreux avantages, l'aspect statistique de cette technique exige de simuler la propagation de millions de photons et les temps de calculs sont extrêmement longs. C'est pourquoi, nous proposons ici une autre approche numérique capable de pallier les inconvénients de l'approximation de la diffusion : il s'agit de la méthode de MC hybride. Cette dernière permet d'associer la rapidité de calcul de l'équation de la diffusion et l'efficacité de la méthode de MC classique pour de courtes distances source-détecteur. Wang et Jacques [160] furent les premiers à proposer ce modèle hybride pour des simulations résolues spatialement. Alexandrakis *et al.* [141] ont ensuite proposé des solutions dans le domaine fréquentiel.

Notre étude, ici, a pour objectif de comparer deux méthodes de modélisations numériques hybrides dans le cas d'une résolution en fréquence. La première méthode, encore appelée méthode de MC hybride, repose sur des simulations numériques statistiques dans les zones proches des interfaces et de la source laser, et sur l'approximation de la diffusion dans les autres zones. La deuxième méthode s'appuie sur l'équation de transfert radiatif (ETR) au voisinage de la source laser et sur l'approximation de la diffusion (AD) dans les autres zones [161, 162]. **Ce travail a été réalisé en collaboration avec le laboratoire de physique de l'université de Kuopio en Finlande et nous tenons à remercier en particulier Tanja Tarvainen.** Ces résultats ont fait l'objet de deux publications dans des revues à comité de lecture [163, 164] et d'une communication orale en congrès [165].

6.3.1 Modèle couplé ETR-AD

L'équipe de recherche pilotée par Marko Vauhkonen a développé la méthode couplée ETR-AD que nous allons décrire brièvement. Le modèle couplé ETR-AD, voir Figure 6.14, exige de diviser le domaine biologique en deux sous-domaines. L'ETR est utilisée pour modéliser la propagation lumineuse dans le sous-domaine Ω_{RTE} pour lequel l'approximation de la diffusion n'est pas valide (près de la source et des limites du domaine, et lorsque le milieu est peu ou non diffusant). L'approximation de la diffusion est, quant à elle, utilisée comme modèle direct dans le sous-domaine Ω_{AD} . L'ETR et l'équation de la diffusion sont couplées à l'interface Γ entre les deux sous-domaines. Le modèle ETR-AD peut être résolu par la méthode des éléments finis et son efficacité a déjà été montrée dans plusieurs études [161, 162].

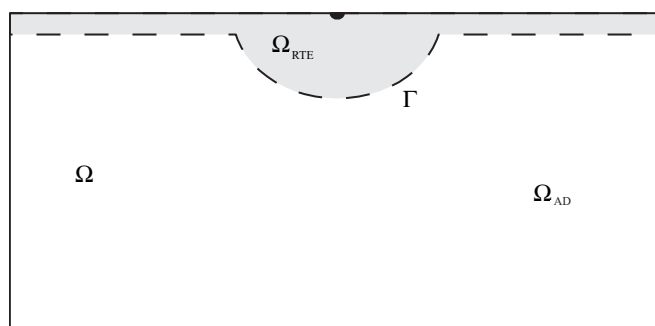


FIG. 6.14 – Illustration du domaine physique Ω modélisé par la méthode couplée ETR-AD. La source est située au centre. L'ETR est appliquée dans le sous-domaine Ω_{RTE} (gris); l'équation de la diffusion est utilisée dans le sous-domaine Ω_{AD} (blanc); l'interface Γ sépare les sous-domaines ETR et AD (ligne pointillée).

6.3.2 Application de MC hybride à un milieu homogène rectangulaire

L'idée principale de la méthode de MC hybride est de considérer que le faisceau laser est converti en une source isotrope lorsqu'il atteint la zone centrale du milieu. Cette zone est limitée par deux plans critiques définis aux profondeurs respectives $z_c = mfp$ où mfp (*mean free path*) représente la distance moyenne avant qu'il y ait interaction entre le photon et le milieu trouble, et $d - z_c$ où d est l'épaisseur du milieu rectangulaire tissulaire (Figure 6.15). En dehors de la zone centrale, la théorie de la diffusion est inefficace. Aussi, nous simulons la propagation des paquets de photons par la méthode de MC classique jusqu'à ce qu'ils atteignent cette zone. L'étape de MC permet d'enregistrer la réflectance R_{mc} ainsi que la matrice d'absorption de l'énergie des paquets de photons par le milieu.

A la fin de l'étape de MC classique, les termes de la matrice d'absorption enregistrée sont convertis par l'étape d'approximation de la diffusion décrite ci-dessous. Ce processus permet de convertir le faisceau laser en une source isotrope distribuée grâce à la relation de similarité $\mu'_s = \mu_s (1 - g)$ et enfin, de calculer R_{diff} comme décrit dans [160]. La somme des deux termes (R_{mc} et R_{diff}) donne la réflectance totale continue.

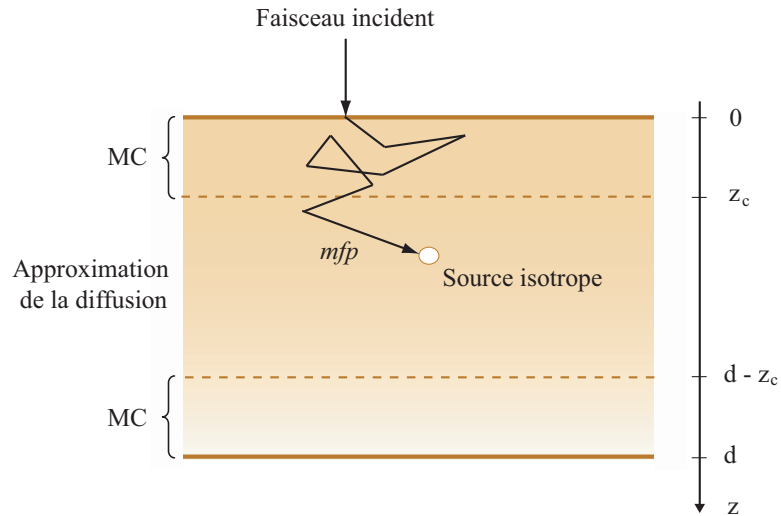


FIG. 6.15 – Illustration de MC hybride pour un milieu rectangulaire tissulaire.

6.3.3 Méthode de MC hybride pour un milieu bicouche semi-infini

L'idée principale est identique à l'application précédente, seulement la théorie de diffusion diffère. Nous considérons que le plan critique est situé à la profondeur z_c telle que $z_c > d$ où d est l'épaisseur de la couche supérieure (voir Figure 6.16).

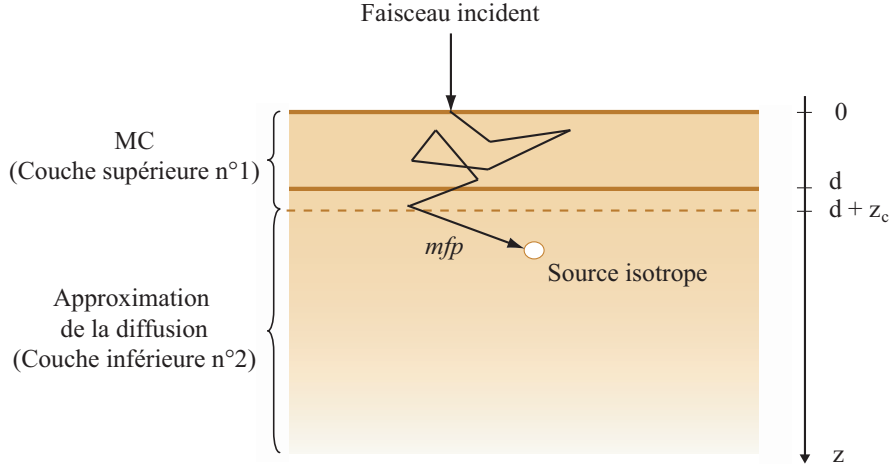


FIG. 6.16 – Illustration de MC hybride pour un milieu composé de deux couches.

La symétrie cylindrique du problème est exploitée pour réduire les variables spatiales x et y à une variable s en utilisant une transformée de Fourier bidimensionnelle. Une solution analytique de l'équation de diffusion, tenant compte des conditions limites extrapolées (voir paragraphe 5.3.2 pour les notations), est alors obtenue sous la forme :

$$\begin{aligned} \phi_1(s, z, \omega) &= \frac{\sinh[\alpha_1(z_b + z_0)]}{D_1 \alpha_1} \frac{D_1 \alpha_1 \cosh[\alpha_1(d + z)] + D_2 \alpha_2 \sinh[\alpha_1(d - z)]}{D_1 \alpha_1 \cosh[\alpha_1(d + z_b)] + D_2 \alpha_2 \sinh[\alpha_1(d + z_b)]} \\ &- \frac{\sinh[\alpha_1(z_0 - z)]}{D_1 \alpha_1} \quad \text{si } z < d \end{aligned} \quad (6.17)$$

où $\alpha_i = (D_i s^2 + \mu_{ai} + j\omega/v_m)/D_i$, $i = 1, 2$, v_m est la vitesse de la lumière dans l'ensemble du milieu, $\omega = 2\pi f$, f est la fréquence de modulation de la lumière incidente et $j = \sqrt{-1}$. De la même façon,

$$\phi_2(s, z, \omega) = Y_2 \{ Y_1 \cosh[\alpha_1(d - z)] + \sinh[\alpha_1(d - z)] \}, \quad \text{si } z \geq d \quad (6.18)$$

où :

$$Y_1 = -\tanh[\alpha_1(d + z_b)], \quad (6.19)$$

$$\begin{aligned} Y_2 &= \frac{1}{Y_1} \left(\frac{1}{\frac{1}{Y_1} - \frac{D_2 \alpha_2}{D_1 \alpha_1}} \left\{ \frac{1}{Y_1 D_2 \alpha_2} \sinh[\alpha_2(z - d)] \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \frac{1}{D_1 \alpha_1} \cosh[\alpha_2(z - d)] \right\} \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{D_2 \alpha_2} \sinh[\alpha_2(z - d)] \right) \end{aligned} \quad (6.20)$$

La matrice d'absorption $S(r_i, z_j)$ obtenue par l'étape préliminaire de MC, est normalisée pour que les paquets de photons dont l'énergie absorbée est enregistrée aux positions

(r_i, z_j) soient considérés comme des points sources isotropes :

$$S_{diff}(r_i, z_j) = \frac{S(r_i, z_j)}{2 \pi r_i dr dz N}, \quad i = 1, \dots, N_r, \quad j = 1, \dots, N_z \quad (6.21)$$

où N est le nombre de paquets de photons lancés au cours de la simulation de MC.

L'équation suivante définit $S_{diff}(s, z_j)$ par une intégration numérique par quadrature de Gauss-Laguerre [141, 166] :

$$S_{diff}(s, z_j) = \int_0^\infty S_{diff}(r, z_j) r J_0(s r) dr \quad j = 1, \dots, N_z \quad (6.22)$$

avec $S_{diff}(r, z_j)$ obtenu par une interpolation cubique naturelle [166] à tous les points dicrets de la quadrature et $J_0(s r)$ est la fonction de Bessel d'ordre zéro.

Enfin, la réflectance totale est donnée par une nouvelle intégration de Gauss-Laguerre :

$$R_{diff}(r) = \sum_{j=1}^{N_z} \int_0^\infty S_{diff}(s, z_j) \phi_i(s, z_j, \omega) s J_0(s r) ds \quad (6.23)$$

où $i = 1$ (Equation 6.17) si $z_j < d$, ou 2 (Equation 6.18) si $z_j \geq d$.

Finalement, lorsque la réflectance observée par MC classique et le résultat de l'équation 6.23 sont obtenus, les deux termes sont ajoutés pour obtenir la réflectance totale $R(r)$ pour une pulsation ω donnée :

$$R(r) = R_{mc}(r) + R_{diff}(r) \quad (6.24)$$

6.3.4 Résultats et discussions

Les résultats présentés sont extraits des travaux co-écrits avec Tanja Tarvainen [167–169]. Le problème direct est résolu avec un PC de 2,8 GHz et de 2 Go de mémoire RAM. Les modèles hybrides pour deux géométries distinctes sont considérés : un milieu biologique uniforme rectangulaire et un domaine bicouche rectangulaire. Les résultats sont comparés avec la méthode de MC classique et l'approximation de la diffusion. Les modèles MC classique et MC hybride sont tous deux implémentés en langage C standard. La propagation de un million de photons est simulée dans chacun de ces modèles.

Le modèle couplé ETR-AD est résolu par la méthode des éléments finis avec MATLAB 7.0 (R14), (The MathWorks, Inc.). Le domaine physique est divisé en deux parties : la résolution de l'ETR est appliquée dans les régions proches de la source et de l'interface supérieure, l'approximation de la diffusion est, quant à elle, utilisée dans le reste du domaine (voir Figure 6.17). L'interface Γ est située à 2 mm de l'interface supérieure et à 20 mm de la source.

Les premières simulations ont été menées sur un milieu rectangulaire 40 mm x 60 mm (voir Figure 6.17). La source lumineuse est alors située au centre de l'interface supérieure du domaine. Le coefficient d'absorption du milieu est $\mu_a = 0,0015 \text{ mm}^{-1}$ et le coefficient de diffusion, μ_s , est pris successivement égal à 0,2-1,2-2,4 mm^{-1} . Le facteur d'anisotropie de la fonction de Henyey-Greenstein est égal à $g = 0,5$. Dans toutes les simulations, il est admis que l'indice de réfraction des tissus biologiques vaut 1,4 sur l'ensemble du domaine étudié. La fréquence de modulation est fixée à $f = 100 \text{ MHz}$.

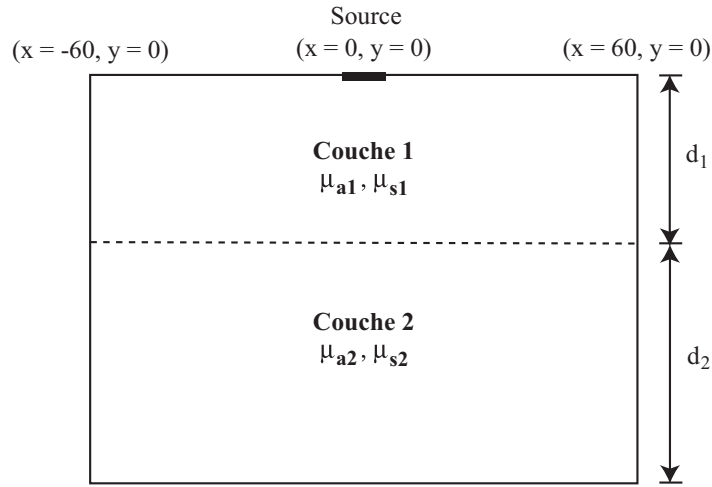


FIG. 6.17 – Caractéristiques du domaine physique.

L'amplitude et la phase des signaux simulés sont représentées en fonction de la distance source-détecteur sur la Figure 6.18. Les résultats de la méthode de MC hybride sont comparés avec ceux obtenus par la technique couplée ETR-AD et par les simulations de MC classique. Les signaux simulés par la théorie analytique de la diffusion sont également représentés Figure 6.18. Le modèle de l'approximation de la diffusion montre d'importantes erreurs relatives par rapport au modèle de MC classique, en particulier, pour de courtes distances source-détecteur et pour un milieu peu diffusant. Ces résultats résultent de la théorie de la diffusion qui n'est pas une bonne approximation dans les zones proche de la source et des interfaces. De plus, elle n'est valide que pour des milieux caractérisés par un coefficient de diffusion élevé. La première conclusion est que les modèles hybrides limitent considérablement les inconvénients de l'approximation de la diffusion.

Les courbes en pointillés noirs montrent les résultats obtenus par MC hybride lorsque la profondeur critique est $z_c = \frac{0,8}{\mu_a + \mu'_s}$. Les courbes en pointillées blancs représentent la phase et l'intensité lumineuse simulées pour $z_c = \frac{0,5}{\mu_a + \mu'_s}$, soit $z_c \approx mfp$. Deux valeurs de la profondeur du plan critique sont testées dans le cas où le coefficient de diffusion est le plus faible. Dans ce cas (Figure 6.18(a)), nous remarquons que la méthode de MC

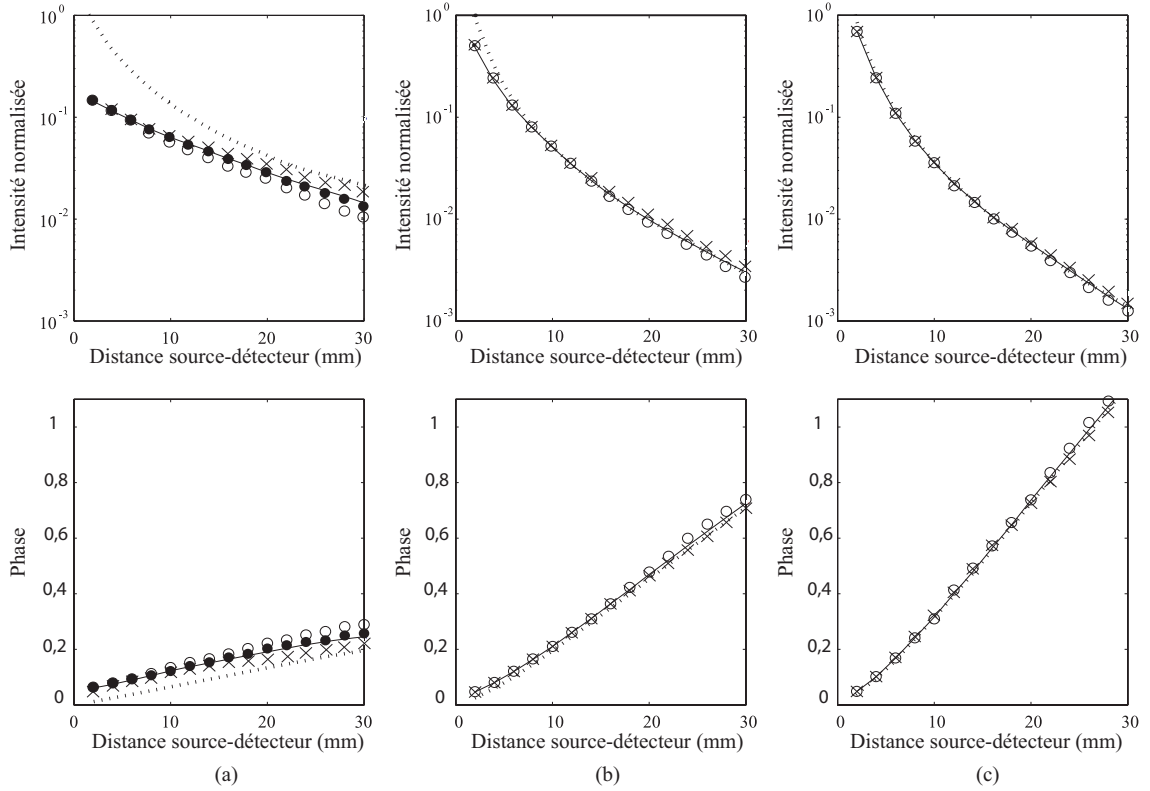


FIG. 6.18 – Amplitudes et phases des signaux de lumière diffuse simulés par la méthode classique de MC (continue), l’approximation de la diffusion (pointillés), la méthode de MC hybride (ronds; voir texte) et le modèle couplé ETR-AD (croix). Le coefficient de diffusion réduit du milieu tissulaire rectangulaire a été pris successivement égal à (a) 0,2, (b) 1,2, (c) 2,4 mm⁻¹, les autres propriétés optiques sont maintenues constantes.

hybride est plus fidèle à la méthode de MC classique pour une profondeur critique plus élevée. En effet, l’étape de MC dans le modèle hybride est alors plus longue et permet de s’affranchir davantage des inconvénients de l’approximation de la diffusion pour des milieux peu diffusants. Pour les autres cas d’études (b) et (c), la profondeur critique optimale est $z_c \approx mfp$. On peut remarquer que l’erreur entre les deux modèles hybrides diminue lorsque le coefficient de diffusion du milieu augmente.

Nous avons considéré un deuxième cas d’étude. Celui-ci comprend un milieu biologique constitué de deux couches afin de tester nos modèles hybrides sur des domaines physiques plus réalistes. Dans les simulations ci-dessous, l’épaisseur de la couche supérieure a été fixée à 10 mm, celle de la seconde couche à 70 mm (Figure 6.17). L’amplitude et la phase des signaux de lumière diffuse ont été calculées avec $\mu_{a1} = 0,017 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_{s1} = 3,5 \text{ m}^{-1}$, $\mu_{a2} = 0,0015 \text{ mm}^{-1}$ et $\mu_{s2} = 0,2-1,2-2,4 \text{ mm}^{-1}$. Les autres propriétés sont restées identiques à celles définies dans l’exemple précédent. Les résultats sont indiqués sur la Figure 6.19. Afin d’éviter les effets de bord, les simulations ont été exécutées pour un milieu de 80 mm x 60 mm. Les caractéristiques de la méthode de MC hybride restent

valables. Seule la profondeur critique a été définie par $(d_1 + \frac{\alpha}{\mu_{a2} + \mu'_{s2}})$ avec d_1 l'épaisseur de la couche supérieure et $\alpha = 0,5$ ou $0,8$.

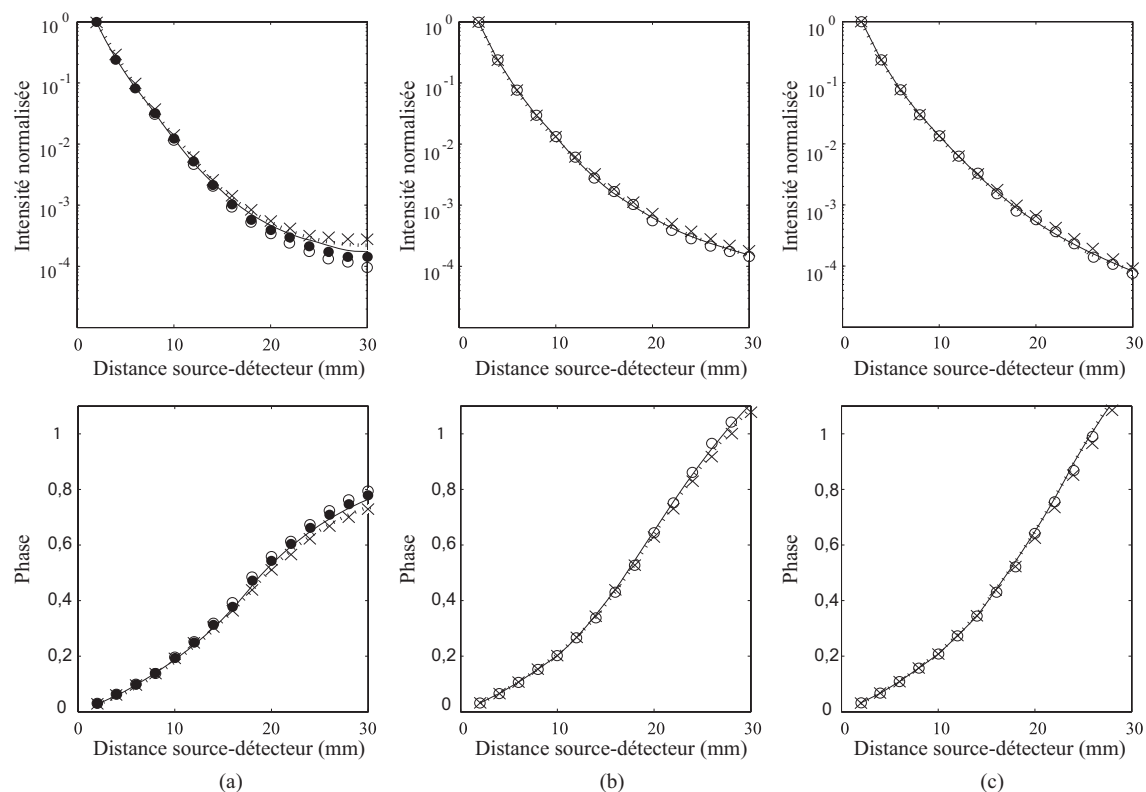


FIG. 6.19 – Intensités normalisées et phases des signaux de lumière diffuse simulés par la méthode classique de MC (continue), l'approximation de la diffusion (pointillés), la méthode de MC hybride (ronds) et le modèle couplé ETR-AD (croix) pour un milieu biologique bicouche. Le coefficient de diffusion réduit de la couche inférieure a été pris successivement égal à (a) 0,2, (b) 1,2, (c) 2,4 mm⁻¹.

Ce deuxième cas d'étude nous permet de confirmer les conclusions précédentes. Les résultats obtenus par les deux modèles hybrides sont validés par comparaison avec la méthode de MC classique. La précision des résultats augmente avec le coefficient de diffusion (de gauche à droite sur la Figure 6.19). Nous notons, de plus, que les modèles hybrides donnent des résultats satisfaisants dans les zones proches de la source, alors que les calculs dans ces zones constituent l'inconvénient majeur de l'approximation de la diffusion classique. La précision des deux modèles hybrides diffère pour les milieux les plus faiblement diffusants.

Une modification de la profondeur critique permet d'améliorer les performances de la méthode de MC hybride. En effet, plus z_c est élevée, plus la précision est meilleure mais plus les temps de simulations sont longs. Bien que dans la plupart des cas la précision des deux modèles hybrides soit proche de la méthode de MC, nous pouvons comparer les

temps de calculs pour chacune des méthodes. Le nombre de paquets de photons générés était de un million, à la fois pour la méthode de MC classique, et pour la méthode de MC hybride. Ce paramètre influence les temps de calculs. Cependant, ces derniers sont insensibles aux propriétés optiques dans le cas des deux méthodes hybrides. En revanche, pour MC classique, les valeurs des coefficients optiques modifient grandement ces temps comme nous l'avons vu au paragraphe 6.2.2. En effet, lorsque le coefficient d'absorption est bien plus faible que le coefficient de diffusion, les temps de simulations augmentent. Ceci est dû à l'allongement du trajet parcouru par les photons avant qu'ils ne soient absorbés complètement. Les temps de calculs moyens pour les simulations de MC pures sont d'environ 1 heure, alors qu'ils ne sont que de quelques secondes pour les méthodes hybrides : 50 à 60 s pour le modèle ETR-AD pour les deux géométries, et 30 s pour la méthode MC-AD pour la plus faible valeur de z_c (120 s pour la plus grande). Le challenge réside maintenant dans le choix d'un compromis entre temps de calcul et précision des résultats tout en gardant comme objectif de résoudre le problème direct de manière efficace et rapide afin d'améliorer considérablement les méthodes de résolution du problème inverse.

6.4 Intensité lumineuse issue d'un milieu contenant une inclusion fluorescente et résolue en temps par la méthode de MC

Dans cette quatrième section, nous proposons d'intégrer le processus de fluorescence dans l'algorithme de simulation. Le but de notre étude est également de pouvoir simuler la présence de tumeurs dans les tissus biologiques. Aussi, nous souhaitons pouvoir inclure une hétérogénéité fluorescente au sein du milieu étudié et en déduire la mesure de l'intensité de fluorescence résolue en temps. La méthode de MC hybride n'est pas optimale pour ce genre de cas d'étude. En effet, elle reste basée sur une description analytique de l'équation de la diffusion. L'étude de milieux à géométrie complexe est donc délicate à mettre en oeuvre et n'apporte pas d'avantage par rapport à la résolution par la méthode de MC classique. De plus, l'étude de la modélisation de la fluorescence dans le domaine temporel peut être résolue par la méthode de MC classique. Plusieurs équipes de recherche utilisent les modélisations de MC pour simuler le transport de la lumière en fluorescence dans des milieux troubles mais essentiellement pour des analyses spatiales [170, 171], fréquentielles [172, 173] ou spectrales [174, 175]. Seuls les travaux de Mycek *et al.* présentent une description temporelle des signaux de fluorescence [136, 176]. Nous nous proposons également d'intégrer le processus de fluorescence dans l'algorithme de MC classique afin d'établir un modèle d'analyse temporelle.

6.4.1 Intégration du processus de fluorescence

En partant des bases décrites dans la section 6.2, l'intégration du phénomène de fluorescence nécessite de définir deux probabilités importantes :

- la probabilité qu'un photon soit absorbé par un fluorophore sans émission de fluorescence :

$$p_{f1} = \frac{\mu_a}{\mu_{ax} + \mu_{af} + \mu_{sx}} \quad (6.25)$$

- la probabilité qu'un photon soit "converti" en photon fluorescent :

$$p_{f2} = \frac{\mu_{af}}{\mu_{ax} + \mu_{af} + \mu_{sx}} \quad (6.26)$$

Ainsi, chaque photon débute son parcours dans le milieu biologique en tant que photon d'excitation. Puis, avant chaque processus de diffusion du photon (Figures 6.1 et 6.20), nous générons un nouveau nombre aléatoire, ξ , dont la valeur comprise entre 0 et 1 est comparée avec une valeur seuil $\kappa = 1 - \exp(-\mu_{af}s)$. κ représente la probabilité qu'un photon d'excitation soit absorbé par un fluorophore sur une certaine distance de propagation s par interprétation de la loi Beer-Lambert. Deux situations sont possibles :

- si $\xi \geq \kappa$, le photon est absorbé sans émission de fluorescence, il continue son chemin en suivant le processus d'absorption et de diffusion comme tout autre photon d'excitation. La quantité d'énergie alors cédée au milieu est déterminée par $\Delta w = w \cdot p_{f1}$. Le poids du paquet de photons est mis à jour tel que $w = w - \Delta w$.
- si $\xi < \kappa$, alors le photon d'excitation est réémis et marqué comme photon fluorescent ou photon d'émission. Son poids est mis à jour tel que $w = \phi_f(w - \Delta w)$ avec $\Delta w = w \cdot p_{f2}$ et ϕ_f le rendement quantique d'émission de fluorescence.

Par définition, le temps de vie des fluorophores ou le temps de relaxation, τ_f , est le temps passé par les électrons à l'état excité. Les électrons subissant une relaxation non radiative sont pris en compte par le terme ϕ_f . Les électrons qui subissent une relaxation radiative émettent des photons fluorescents avec un retard t_r à intégrer dans le vecteur temporel de la simulation tel que :

$$t_r = -\tau_f \ln(\xi') \quad (6.27)$$

avec ξ' une nouvelle variable aléatoire dont la valeur est comprise entre 0 et 1. Le photon fluorescent continue ensuite à se propager en suivant les lois d'absorption, de diffusion, de réflexion et de transmission régies par les propriétés optiques relatives à la longueur d'onde d'émission de fluorescence λ_m . En revanche, la fluorescence secondaire n'est pas prise en compte dans notre modèle de simulation par MC, c'est-à-dire qu'un photon marqué comme fluorescent ne peut pas réémettre plusieurs fois. L'étude de la fluorescence secondaire a été développée récemment dans la thèse d'Emilie Pery [94].

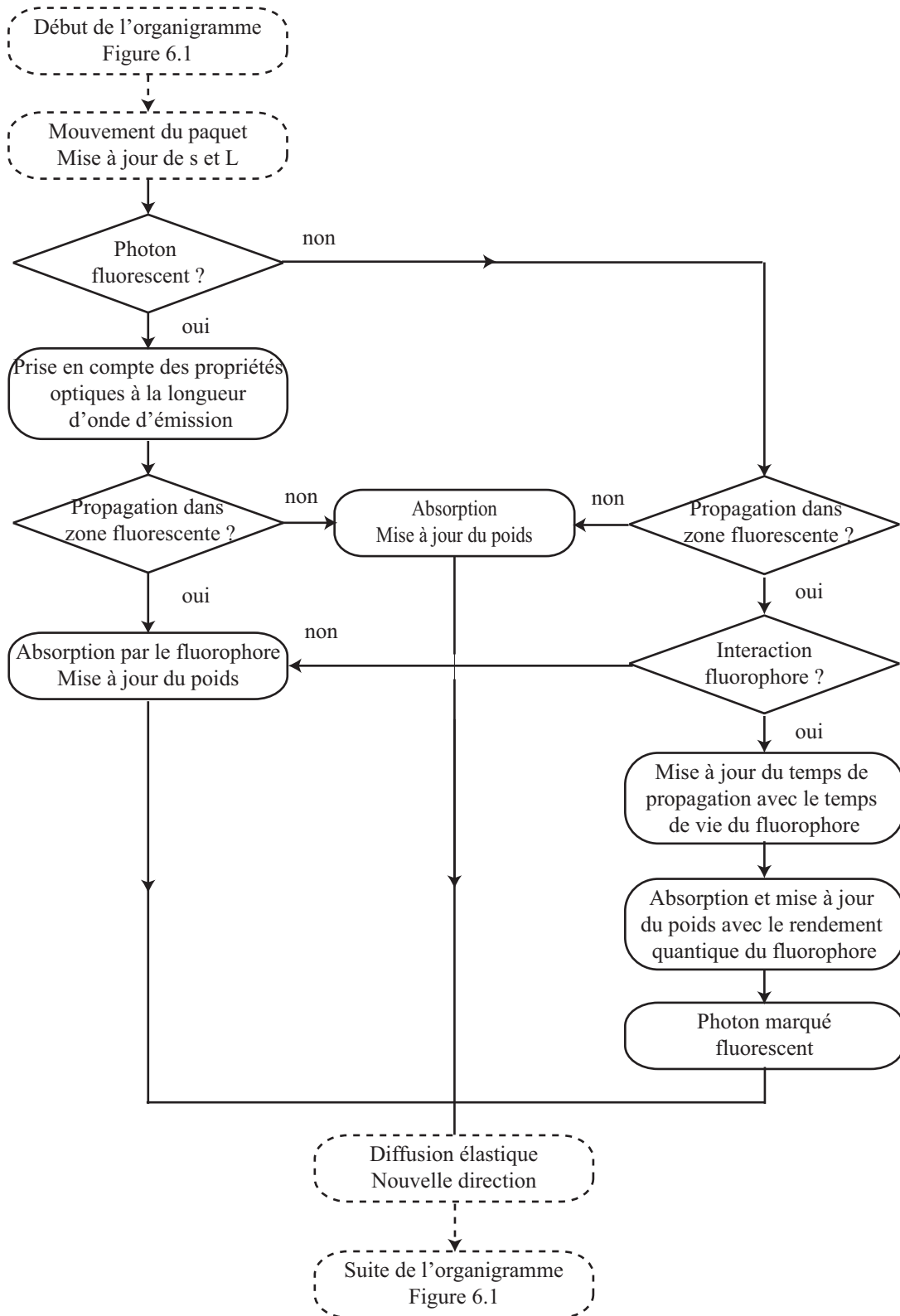


FIG. 6.20 – Intégration du processus de fluorescence dans l'algorithme de MC.

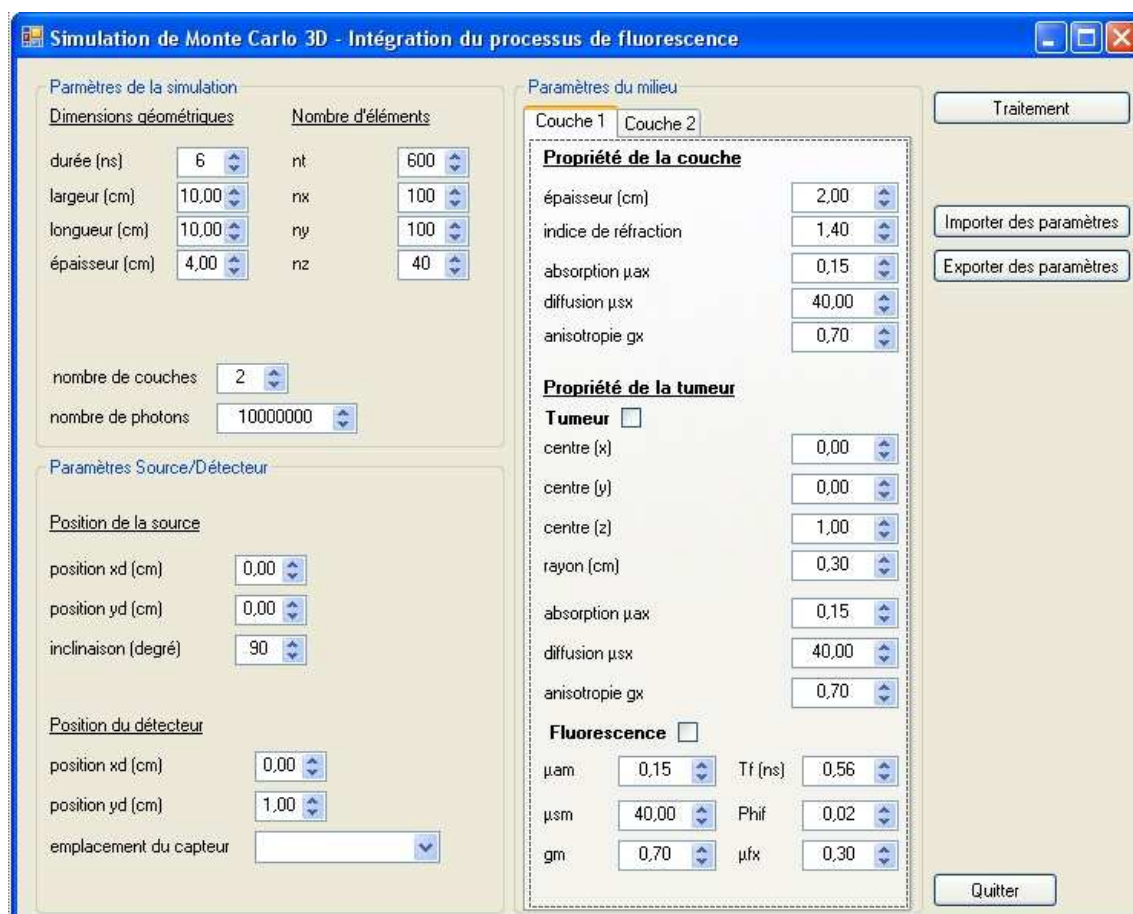


FIG. 6.21 – Interface de paramétrage des simulations de MC.

Le graphe 6.20 schématise l'intégration du processus de fluorescence dans l'algorithme de MC précédemment décrit sur la Figure 6.1. Le programme développé en langage C simule donc la trajectoire des photons dans un milieu multicouches en trois dimensions en suivant les différentes étapes de l'algorithme. Afin de faciliter le paramétrage des données de simulations, une interface a été développée en C# et compilée en code managé exécuté sous le Framework .NET (Figure 6.21). L'interface développée sous l'environnement Visual Studio permet ainsi :

1. de saisir toutes les données nécessaires au traitement
2. d'offrir les fonctions d'importation et d'exportation de valeurs saisies
3. de faire appel au module développé en langage C (Figures 6.1 et 6.20) et d'exécuter le traitement de MC

Les nombreuses caractéristiques de simulation, aisément paramétrables grâce à l'intégration de l'interface, sont reportées dans le tableau 6.2.

TAB. 6.2 – Caractéristiques paramétrables pour une simulation de MC.

Paramètres de la simulation
<ul style="list-style-type: none"> – Nombre de photons – Temps de propagation de la simulation et nombre de pas de temps élémentaires – Dimensions du milieu étudié (matrice 3D) et dimensions de la maille élémentaire – Nombre de couches analysées
Paramètres Source-Récepteur
<ul style="list-style-type: none"> – Position et angle d'inclinaison de la source en surface – Position du (des) récepteur (s) définie par ses coordonnées et choix multiple : ponctuel ou global, en transmittance et ou réflectance. La réception des photons pour une position x_d, y_d du récepteur se fait pour une ouverture numérique infinie avec une fibre de 0,01 mm de diamètre [171, 172]
Paramètres du milieu trouble. Pour chacune des couches sélectionnées par un onglet :
<ul style="list-style-type: none"> – Epaisseur de la couche – Propriétés optiques à la longueur d'onde d'excitation – Possibilité de considérer la présence de fluorophores uniformément distribués dans la couche et de définir leurs caractéristiques et les propriétés optiques de la couche à la longueur d'onde d'émission – Possibilité de considérer une hétérogénéité sphérique fluorescente ou non au sein de la couche. Selon le cas, on peut définir : la position du centre de la sphère et son rayon, les propriétés optiques de l'objet à la longueur d'onde d'excitation, les caractéristiques des fluorophores, les propriétés optiques de l'hétérogénéité à la longueur d'onde d'émission

6.4.2 Simulations numériques mises en oeuvre

Afin d'illustrer les résultats obtenus par le modèle de MC dans lequel est intégré le processus de fluorescence, nous proposons trois simulations différentes. Le domaine étudié est un volume de 64 cm^3 dans lequel est distribuée $1 \mu\text{M}$ de fluorophores de type ICG (voir section 2.4.3). Les simulations se réfèrent à différentes propriétés optiques caractéristiques des tissus mammaires et des tumeurs associées (voir tableau A.1). La technique de mesure en réflectance est utilisée, c'est-à-dire que le récepteur est placé à 10 mm de la source, sur la même surface. La position de la source est donc $(0,0,0)$ et celle du récepteur $(0,10,0)$ selon le système (x, y, z) . Le domaine et ses différentes configurations sont illustrés sur la Figure 6.22. La taille de la zone fluorescente varie selon les expériences. La première expérience (Figure 6.22(a)) considère une distribution homogène des fluorophores à l'intérieur du volume. Ensuite, nous étudions une zone de fluorescence réduite à une couche de 6 mm d'épaisseur située entre les plans $z = 7$ et 13 mm (Figure 6.22(b)). Enfin, la zone fluorescente est limitée à une sphère de 6 mm de diamètre centrée en $(0,0,10)$ (Figure 6.22(c)).

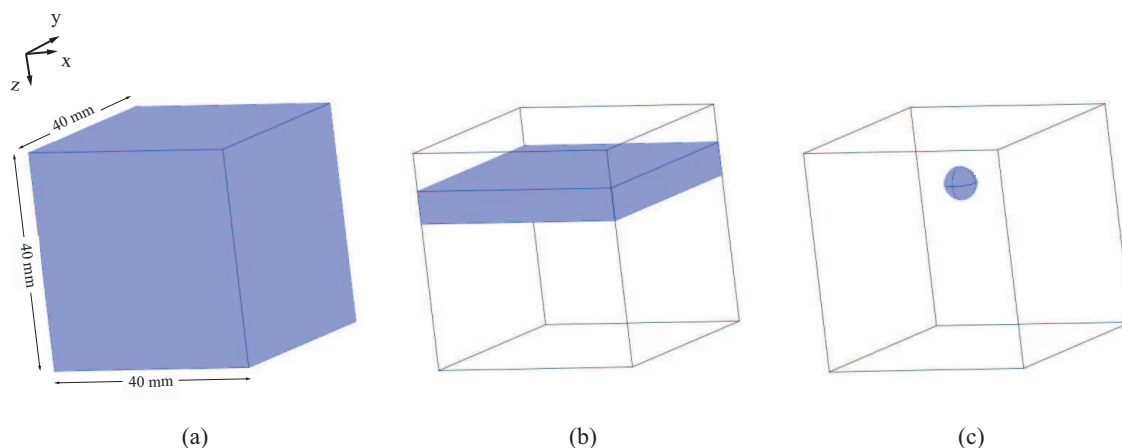


FIG. 6.22 – Représentations physiques du volume de 64 cm^3 dans lequel est distribuée $1 \mu\text{M}$ de fluorophores de type ICG (zones bleues). Les paramètres optiques sont $\mu_{ax} = \mu_{am} = 0,15 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_{sx} = \mu_{sm} = 40 \text{ cm}^{-1}$ et $g_x = g_m = 0,7$.

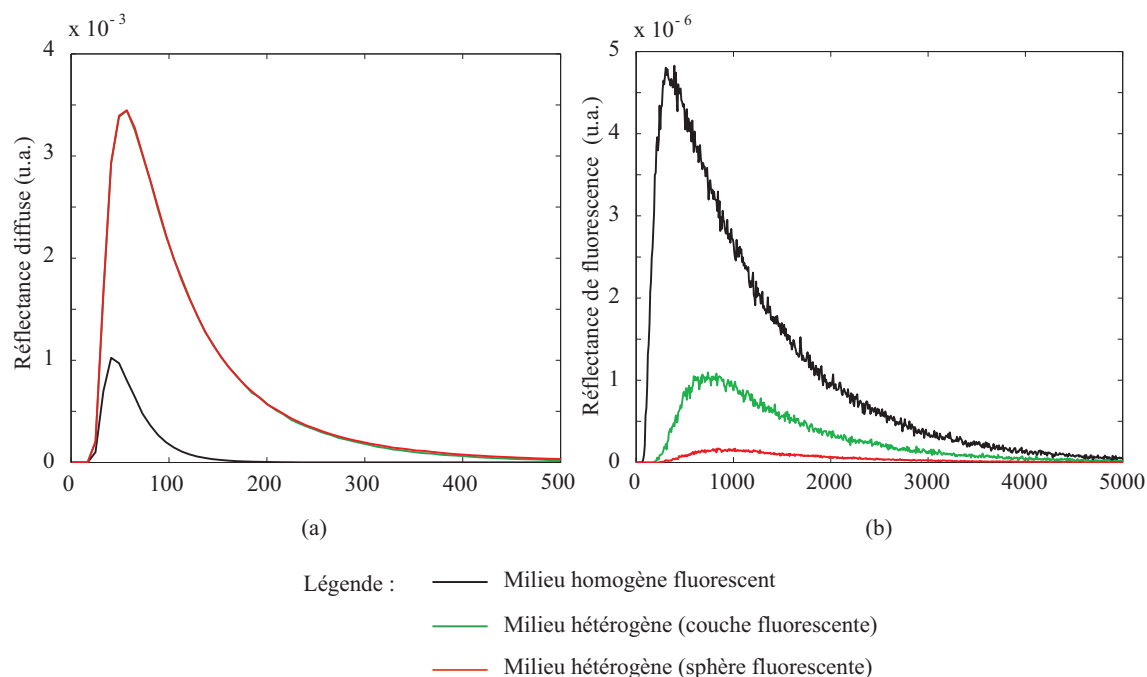


FIG. 6.23 – Réflectances diffuse (a) et fluorescente (b) simulées pour un milieu fluorescent homogène (Figure 6.22(a)), un milieu contenant une couche fluorescente (Figure 6.22(b)) et un milieu contenant une sphère fluorescente (Figure 6.22(c)).

Les signaux de réflectance simulés par MC sont reportés sur la Figure 6.23. Le graphique (a) présente les profils temporels des photons non fluorescents détectés à 10 mm de la source. Le second graphe (b) comprend les trois signaux de réflectance fluorescente obtenus pour les trois cas d'étude décrits plus haut. Ces signaux simulés permettent d'observer l'influence de l'étendue de la zone fluorescente à l'intérieur du

milieu biologique. Nous remarquons que les mesures de réflectance diffuse n'apportent que peu d'informations car les profils temporels relevés dans le cas d'une distribution hétérogène de fluorophores dans sphère de $11,3 \text{ cm}^3$ ou dans le cas d'une distribution à l'intérieur d'une couche limitée à $9,6 \text{ cm}^3$, se superposent. En revanche, l'analyse des signaux de fluorescence montrent bien que leur intensité est proportionnelle à la taille de la zone fluorescente.

Cette analyse a pour but d'une part d'illustrer les possibilités du modèle de MC quant à la simulation du processus de fluorescence pour des géométries complexes et variées et d'autre part de mettre en évidence ses faiblesses. En effet, les résultats sont obtenus au bout d'environ 4 heures de calcul pour chaque cas d'étude. Peu de photons sont convertis en photons fluorescents au cours de la simulation (moins de 15 % des photons atteignant le détecteur), 30 millions de photons ont été nécessaires ici afin d'obtenir une variance correcte. L'étude avancée de l'influence de différents paramètres (position du détecteur, taille et position de la tumeur, concentration et distribution en fluorophores, dimension du milieu hôte...) exigerait des temps de calcul trop importants. Cependant, le modèle de MC est une méthode fiable qui "remplace" l'expérience. Elle servira donc dans la suite de la thèse de modèle de validation. Nous proposons donc de décrire, dans le chapitre 7, un modèle de résolution plus rapide du problème direct (la méthode des éléments finis) afin de mener une analyse complète de la sensibilité des signaux de fluorescence dans le chapitre 8.

Chapitre 7

Méthode des éléments finis

Sommaire

7.1	Rappels sur la méthodes des éléments finis	86
7.2	Formulation de la théorie de la diffusion	87
7.2.1	Forme variationnelle par la méthode de Galerkin	87
7.2.2	Discrétisation de la formulation faible	88
7.2.3	Assemblage et intégration du temps	89
7.3	Stratégie de maillage proposée	90
7.4	Validation du modèle réalisé	92
7.4.1	Description du problème physique	93
7.4.2	Raffinement du maillage	93
7.4.3	Pas de temps de la simulation	95
7.4.4	Méthode de résolution	96

Depuis l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, la simulation numérique déterministe a remplacé l'expérimentation directe trop coûteuse et longue à mettre en oeuvre. Le chapitre 6 a présenté les avantages de la méthode de MC qui lui permettent de se "substituer" à l'expérimentation. Toutefois celles-ci (l'expérimentation et la méthode statistique de MC) ne sont plus, la plupart du temps, qu'un moyen de vérification des calculs effectués sur machine par les méthodes numériques déterministes. Sur le plan mathématique, la simulation numérique est fondée sur la résolution d'équations aux dérivées partielles conduisant à l'obtention de solutions approchées. Il existe de nombreuses méthodes d'approximation qui ont été développées pour résoudre le problème direct ; citons, à titre illustratif, la méthode des différences finies, la méthode des volumes finis et les méthodes spectrales.

Ces techniques numériques sont plébiscitées par rapport aux méthodes analytiques ou semi-analytiques dans le cas où la modélisation de géométries complexes est nécessaire. La première équipe de recherche qui a développé la méthode des éléments finis pour résoudre le problème direct en tomographie optique est Arridge *et al.* [140, 174, 175]. La méthode

des éléments finis (*finite element method* : FEM en anglais) est ensuite devenue une technique de référence pour modéliser la distribution hétérogène des propriétés optiques dans les milieux troubles [173, 177], bien que la méthode des différences finies (*finite difference method* : FDM en anglais) [178, 179], des volumes finis (*finite volume method* : FVM en anglais) [180] et des éléments de frontières (*boundary element method* : BEM en anglais) [181, 182] soient quelques fois utilisées pour des applications spécifiques.

La méthode des éléments finis semble être la mieux adaptée à l'investigation de structures bi- ou tridimensionnelles complexes. Ce modèle est aussi très utilisé dans l'industrie, en particulier en aéronautique, dans l'industrie automobile et en météorologie. Le domaine biomédical fait également appel à la méthode des éléments finis pour des études en biomécanique cardiovasculaire [183, 184]. Cette méthode est intéressante dans de nombreux domaines d'applications par sa souplesse d'utilisation, notamment au niveau de la caractérisation des domaines d'études et de la définition de ses conditions aux limites. Dans ce chapitre, nous exposons la démarche utilisée pour implémenter notre modèle direct en fluorescence résolu en temps. Nous décrivons successivement la formulation de la théorie de la diffusion, la stratégie de maillage utilisée et les critères de validation du modèle.

7.1 Rappels sur la méthodes des éléments finis

La méthode consiste à rechercher une solution approchée sous la forme d'un champ global \tilde{F} défini par morceaux sur des sous-domaines du domaine global Ω . Les P sous domaines Ω_i sont définis tels que :

$$\bigcup_{i=1}^P \Omega_i = \Omega \quad \text{et} \quad \tilde{\Omega}_i \cap \tilde{\Omega}_j = 0 \quad \forall i \neq j \quad (7.1)$$

où $\tilde{\Omega}_i$ désigne l'intérieur de Ω_i . Les familles de champs locaux \tilde{f}_i ou globaux \tilde{F} sont les espaces des fonctions d'interpolation de l'élément ou du domaine respectivement. Plusieurs points, les noeuds, sont choisis arbitrairement dans chaque sous domaine. La solution globale est une approximation de ce champ par interpolation des valeurs nodales. La qualité de la solution approximée dépend de la division en sous domaines (nombre et dimensions des éléments), du choix de la famille des champs locaux (généralement polynomiaux) et des conditions de continuité imposées aux frontières. Pour résoudre un problème par la méthode des éléments finis, nous procédons donc par étapes successives :

1. Le problème physique est décrit par une équation différentielle ou aux dérivées partielles. L'équation est satisfaite en tout point du domaine Ω et les conditions limites sont définies sur la frontière $\partial\Omega$.
2. Le système différentiel est mis sous sa forme intégrale. Il s'agit de la formulation

variationnelle du problème, appelée également formulation faible.

3. Le domaine Ω est divisé en sous domaines, les mailles. On construit ainsi le maillage du problème.
4. On procède à la discrétisation du problème en déterminant les valeurs aux noeuds des éléments.
5. Enfin, la résolution proprement dite consiste à construire la solution approchée à partir des valeurs nodales.

7.2 Formulation de la théorie de la diffusion

7.2.1 Forme variationnelle par la méthode de Galerkin

La méthode des éléments finis (MEF) est utilisée ici pour résoudre le problème physique décrit par la théorie de la diffusion. La première étape consiste à décrire le système d'équations 5.30 sous sa forme variationnelle [140, 174, 175]. L'objectif est d'exprimer les fonctions de densité d'excitation et d'émission de fluorescence (respectivement ϕ_x et ϕ_m) par une solution approximative (ϕ_x^h et ϕ_m^h) du système 5.30. Par soucis de clarté, nous généraliserons le développement par une description matricielle du système telle que :

$$\underline{\mathbf{k}} \underline{\phi} - \underline{\nabla}^T (\underline{\mathbf{D}} \underline{\nabla} \underline{\phi}) = \underline{\mathbf{Q}} \quad (7.2)$$

où les variables soulignées représentent des matrices. De la même façon, l'équation des conditions aux limites 5.29 devient :

$$\underline{\phi} + \underline{\mathbf{n}}^T (2\underline{\mathbf{A}} \underline{\mathbf{D}} \underline{\nabla}) \underline{\phi} = \underline{\mathbf{0}} \quad (7.3)$$

avec les définitions matricielles suivantes :

$$\underline{\mathbf{k}} = \begin{bmatrix} \frac{1}{v} \frac{\partial}{\partial t} + \beta_x & 0 \\ 0 & \frac{1}{v} \frac{\partial}{\partial t} + \beta_m \end{bmatrix} \quad \underline{\phi} = \begin{bmatrix} \phi_x \\ \phi_m \end{bmatrix} \quad \underline{\nabla} = \begin{bmatrix} \underline{\nabla} & \underline{\mathbf{0}} \\ \underline{\mathbf{0}} & \underline{\nabla} \end{bmatrix}$$

$$\underline{\mathbf{D}} = \begin{bmatrix} D_x \underline{\mathbf{I}} & \underline{\mathbf{0}} \\ \underline{\mathbf{0}} & D_m \underline{\mathbf{I}} \end{bmatrix} \quad \underline{\mathbf{Q}} = \begin{bmatrix} Q_x \\ Q_m \end{bmatrix} \quad \underline{\mathbf{n}} = \begin{bmatrix} \underline{\mathbf{n}} & \underline{\mathbf{0}} \\ \underline{\mathbf{0}} & \underline{\mathbf{n}} \end{bmatrix}$$

En remplaçant la solution exacte $\underline{\phi}$ par la solution approximative $\underline{\phi}^h$ dans le système 7.2, nous obtenons :

$$\underline{\mathbf{k}} \underline{\phi}^h - \underline{\nabla}^T (\underline{\mathbf{D}} \underline{\nabla} \underline{\phi}^h) - \underline{\mathbf{Q}} = \underline{\mathfrak{R}} \quad (7.4)$$

où \mathfrak{R} représente l'erreur résiduelle de l'approximation. Pour la suite, nous définissons l'ensemble des fonctions intégrables par :

$$L^3(\Omega) := \left\{ u \mid \int_{\Omega} |u|^3 d\Omega < \infty \right\} \quad (7.5)$$

et l'espace de Hilbert par :

$$H_g^1(\Omega) := u \in L^3(\Omega) \mid \frac{\partial u}{\partial x}, \frac{\partial u}{\partial y}, \frac{\partial u}{\partial z} \in L^3(\Omega), u|_{\partial\Omega} = g \quad (7.6)$$

La formulation faible par la méthode de Galerkin du système 7.2 est obtenue par minimisation de l'intégrale sur l'ensemble du domaine Ω du produit de l'erreur résiduelle avec une fonction test $u \in H_0^1$, soit sous forme matricielle

$$\underline{u} = \begin{bmatrix} u_{xx} & u_{xm} \\ u_{mx} & u_{mm} \end{bmatrix}$$

d'où :

$$\int_{\Omega} \left[\underline{u}(\underline{k} - \underline{\nabla}^T \underline{D} \underline{\nabla}) \phi^h d\Omega - \underline{u} \underline{Q} d\Omega \right] = 0 \quad (7.7)$$

En utilisant la formule de Green [185] :

$$\int_{\Omega} v \nabla \gamma \cdot \nabla u d\Omega = - \int_{\Omega} \gamma \nabla u \cdot \nabla v d\Omega + \int_{\partial\Omega} v \gamma \nabla u d(\partial\Omega) \quad (7.8)$$

où $\partial\Omega$ représente les frontières du milieu, l'équation 7.7 devient :

$$\int_{\Omega} \underline{D} \underline{\nabla} \phi^h \underline{\nabla} \underline{u} d\Omega - \int_{\partial\Omega} \underline{u} \underline{D} \phi^h d(\partial\Omega) + \int_{\Omega} \underline{k} \phi^h \underline{u} d\Omega = \int_{\Omega} \underline{u} \underline{Q} d\Omega \quad (7.9)$$

Enfin, en incluant les conditions aux limites 7.3, l'équation 7.9 devient :

$$\int_{\Omega} \underline{D} \underline{\nabla} \phi^h \underline{\nabla} \underline{u} d\Omega + \int_{\partial\Omega} \frac{1}{2A} \phi^h \underline{u} d(\partial\Omega) + \int_{\Omega} \underline{k} \phi^h \underline{u} d\Omega = \int_{\Omega} \underline{u} \underline{Q} d\Omega \quad (7.10)$$

7.2.2 Discrétisation de la formulation faible

La discrétisation de la formulation faible revient à exprimer la solution approchée des fonctions de densité d'excitation et d'émission de fluorescence par une combinaison linéaire de fonctions polynomiales telle que :

$$\phi_{x,m}^h = \sum_{i=1}^M \phi_{i;x,m} u_i \in X^h \subset H^1(\Omega), \quad (7.11)$$

où X^h est un espace de Hilbert regroupant l'ensemble des fonctions $u_i \mid i = 1 \dots N$. Le domaine physique Ω est divisé en P éléments joints par M noeuds ($N_i, i = 1 \dots M$). La

formulation la plus simple est utilisée ici : $u_i(N_j) = \delta_{ij}$ ($i, j = 1 \dots M$). Nous pouvons donc écrire l'équation 7.10 sous sa forme faible discrète :

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^M \int_{\Omega} u_j \sum_{i=1}^M (\underline{k} - \nabla^T \underline{D} \nabla) \phi_i u_i d\Omega \\ + \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega} u_j \sum_{i=1}^M \frac{1}{2A} \phi_i u_i d(\partial\Omega) = \sum_{j=1}^M \int_{\Omega} u_j \underline{Q} d\Omega \end{aligned} \quad (7.12)$$

Plus simplement, nous obtenons l'équation matricielle suivante :

$$\left[A(D_{x,m}) + B(\beta_{x,m}) + C + D \frac{\partial}{\partial t} \right] \phi_{x,m}^h = E_{x,m} \quad (7.13)$$

avec :

$$A_{i,j} = \int_{\Omega} D_{x,m} \nabla u_i \nabla u_j d\Omega \quad (7.14)$$

$$B_{i,j} = \int_{\Omega} \beta_{x,m} u_i u_j d\Omega \quad (7.15)$$

$$C_{i,j} = \int_{\partial\Omega} \frac{1}{2A} u_i u_j d(\partial\Omega) \quad (7.16)$$

$$D_{i,j} = \frac{1}{v} \int_{\Omega} u_i u_j d\Omega \quad (7.17)$$

$$E_j = \int_{\Omega} Q_{0x,0m} u_j d\Omega \quad (7.18)$$

$$\phi_{x,m}^h = \left[\phi_1^h(t), \dots, \phi_M^h(t) \right]^T \quad (7.19)$$

$$(7.20)$$

7.2.3 Assemblage et intégration du temps

L'assemblage est l'opération qui consiste à construire le système d'équations 7.13 à résoudre. La méthode de résolution peut être directe ou itérative. L'assemblage de la méthode de Galerkin permet d'obtenir un système linéaire et symétrique. L'approximation ϕ_k^h (indifféremment ϕ_{xk}^h ou ϕ_{mk}^h) pour la $k^{\text{ème}}$ source peut alors être calculée par la décomposition directe de Choleski à partir du système :

$$\phi_k^h = \left[A(D) + B(\beta) + C + D \frac{\partial}{\partial t} \right]^{-1} E \quad (7.21)$$

La dernière étape consiste à résoudre ϕ^h en tant que fonction du temps :

$$\left[A(D) + B(\beta) + C \right] \int_{t_n}^{t_{n+1}} \phi^h(t) dt + D \int_{t_n}^{t_{n+1}} \frac{\partial \phi^h(t)}{\partial t} dt = \int_{t_n}^{t_{n+1}} E(t) dt \quad (7.22)$$

Pour cela, une intégration pondérée est appliquée à l'équation 7.22 afin d'obtenir le schéma aux différences finies d'Euler tel que :

$$\begin{aligned} \left[\theta A(D) + \theta B(\beta) + C + \frac{1}{\Delta t} D \right] \phi_{n+1}^h + \\ \left[(1 - \theta) A(D) + (1 - \theta) B(\beta) + C - \frac{1}{\Delta t} D \right] \phi_n^h = \theta Q_{n+1} + (1 - \theta) Q_n \end{aligned} \quad (7.23)$$

Si $\theta = 0$, on retrouve le schéma d'Euler explicite ; si $\theta = 1$ celui d'Euler implicite. Dans notre cas, nous utilisons le schéma de Crank-Nicolson [186] avec $\theta = \frac{1}{2}$ qui présente une meilleure stabilité. Nous résolvons donc un problème à chaque pas de temps, en partant d'un instant initial. La résolution de chaque pas de temps exige donc un calcul itératif avec tous les problèmes que celui-ci impose : stabilité, convergence et choix de critère d'arrêt. Cette étape est assurée par des logiciels appelés solveurs. Une fois le problème bien défini, le solveur s'exécute sans intervention extérieure. Toutefois, le paramétrage du pas de temps par l'utilisateur est d'une importance cruciale sur la qualité de l'approximation par la méthode des éléments finis. Nous illustrons ce point dans la section 7.4.

Plusieurs solveurs sont commercialisés. Nous pouvons citer à titre illustratif FlexPDE [187, 188] et COMSOL Multiphysics [189]. Ces deux logiciels proposent une formulation discrète par la méthode de Galerkin et un contrôle automatique de l'intégration temporelle par la méthode DASSL (*Differential Algebraic System Solver* en anglais). Le solveur DASSL est basé sur la méthode d'itération de Newton [190, 191].

Enfin, un opérateur \aleph permet ensuite d'obtenir la solution recherchée F^k pour la $k^{\text{ème}}$ source telle que $F^k = \aleph[\phi_{x,m}^k]$ où $\phi_{x,m}^k$ est la solution de l'équation 7.21 pour la $k^{\text{ème}}$ source. Par exemple, si la solution recherchée est la réflectance diffuse R_x^k alors l'opérateur de mesure \aleph reprend l'expression 5.26. Pour plus de détails sur les différents opérateurs de mesure, nous invitons le lecteur à se reporter à l'article [191].

7.3 Stratégie de maillage proposée

Toute résolution d'un problème par les éléments finis doit débiter par la création du maillage représentant le domaine d'étude. Cette étape est souvent délicate car la qualité de l'approximation par éléments finis dépend fortement de la structure du maillage. Comme nous l'avons vu, l'idée fondamentale de la méthode des éléments finis est de discrétiser le problème en décomposant le domaine à étudier Ω en sous-domaines appelés éléments ou mailles tels que nous les avons définis par l'équation 7.1. Les logiciels d'éléments finis (FlexPDE et COMSOL Multiphysics) proposent trois types de mailles : selon la nature du problème et les ressources disponibles, nous aurons recours à des éléments linéiques (1D), surfaciques (2D) ou volumiques (3D).

Chaque maille comporte un certain nombre de noeuds. Les valeurs du champ ϕ^h que l'on cherche à déterminer en ces points constituent les valeurs nodales, les inconnues du système. Les géométries les plus simples fixent les noeuds aux sommets de l'élément ; dans ce cas il s'agit d'éléments linéaires. Si nous définissons des éléments de degré supérieur, des noeuds supplémentaires sont ajoutés sur les arrêtes ; nous parlons alors d'éléments quadratiques (voir Figure 7.1). Augmenter le nombre d'éléments ou le degré de ces éléments permet d'affiner la solution, mais augmente le nombre de degrés de liberté de la structure, et sera donc plus coûteuse en temps de calculs. Un compromis doit donc être trouvé entre résolution et temps de calcul.

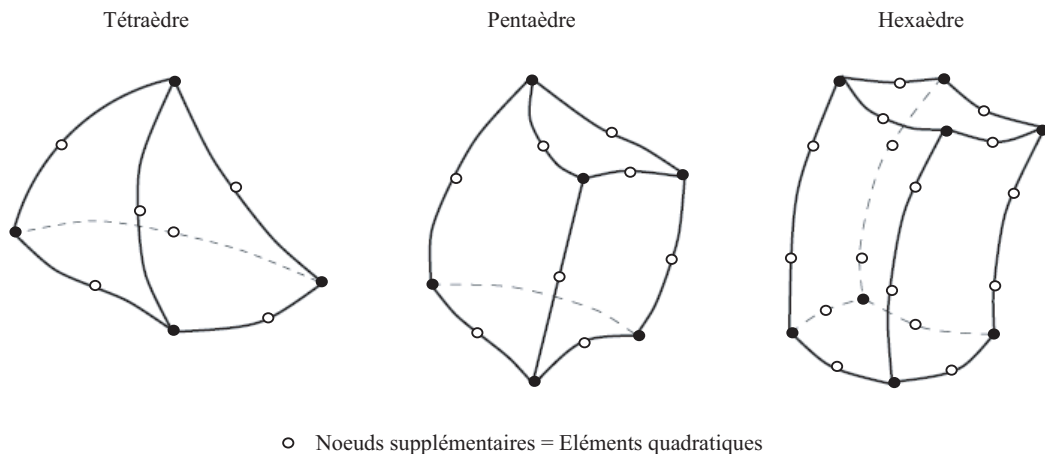


FIG. 7.1 – Illustration des principaux éléments volumiques.

La plupart des logiciels propose des algorithmes de maillages automatiques. La méthode la plus courante est l'algorithme de Delaunay qui permet de mailler un domaine en triangles ou en tétraèdres. Cette méthode garantit une faible distorsion des éléments. En effet, le rapport de la plus grande dimension sur la plus petite, appelée distorsion, doit être compris entre 1 et 5. En revanche, le maillage ne doit pas être excessivement resserré car plus le maillage est fin et plus le temps de calculs est coûteux. La stratégie de maillage devient alors délicate ; il s'agit d'affiner le maillage dans les zones significatives (axe de la source lumineuse, interfaces de mesure, régions caractéristiques ...) et d'appliquer un maillage plus grossier ailleurs. L'utilisateur devra donc spécifier un maillage de manière semi-automatique basé sur la triangulation de Delaunay. Le logiciel COMSOL Multiphysics permet de visualiser la qualité du maillage selon un critère purement géométrique (voir Figure 7.2). La section suivante propose des exemples d'optimisation du maillage afin de valider le modèle de résolution numérique du système d'équations couplées de la théorie de la diffusion 7.2.

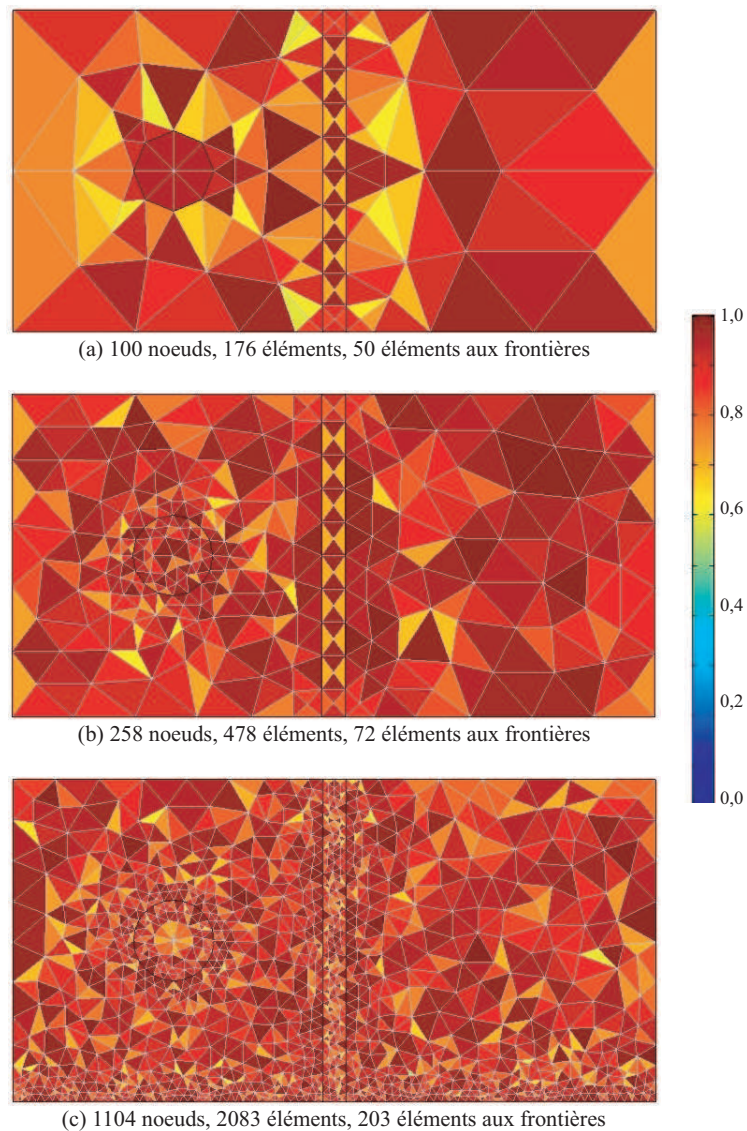


FIG. 7.2 – Visualisation de la qualité du maillage surfacique de Delaunay selon des critères géométriques avec COMSOL Multiphysics.

7.4 Validation du modèle réalisé

Le modèle de résolution du problème direct par la méthode des éléments finis semble être le mieux adapté à l'investigation de structures complexes. Les solveurs numériques permettent aisément d'appliquer le modèle à un problème physique. Toutefois, le paramétrage du pas de temps et la construction d'un maillage stratégique sont d'une importance cruciale sur la qualité de l'approximation. Dans cette section, nous décrivons un exemple d'optimisation de ces critères par comparaison avec les résultats obtenus par la méthode de MC. MC sert donc de méthode de validation de la résolution par éléments finis.

7.4.1 Description du problème physique

Les simulations numériques suivantes ont été conduites sur un modèle physique de 40 mm x 80 mm contenant une cible fluorescente de base circulaire de 6 mm de diamètre située à 10 mm de profondeur sous la surface supérieure. Les coefficients d'absorption et de diffusion du milieu ambiant ont été fixés à $\mu_{ax} = \mu_{am} = 0,015 \text{ mm}^{-1}$ et $\mu'_{sx} = \mu'_{sm} = 1,2 \text{ mm}^{-1}$ (couple PO_2 du tableau 8.1). Les profils de fluorescence temporels sont obtenus pour un marqueur de type ICG distribué uniformément avec une concentration de $1 \mu\text{M}$ à l'intérieur de l'inclusion. La technique de mesure en réflectance est utilisée, c'est-à-dire que le récepteur est placé à 5 mm de la source, sur la même surface. La position de la source est donc (40, 0) et celle du récepteur (45, 0) selon le système (x, z) . L'inclusion est centrée au point (40, 10). La Figure 7.3 illustre le problème physique dans son ensemble. Nous ne présentons ici qu'un seul exemple à titre illustratif, cependant le modèle a été validé pour différentes configurations de domaine et plusieurs types d'inclusions et de fluorophores.

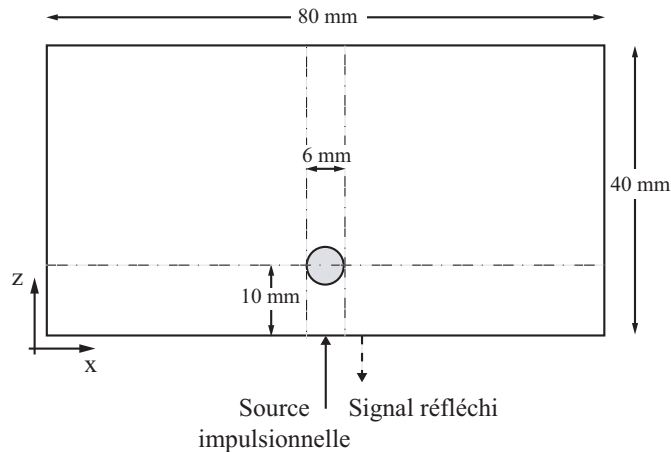


FIG. 7.3 – Description du domaine physique et du système de coordonnées.

7.4.2 Raffinement du maillage

Afin d'optimiser le maillage du domaine, nous proposons cinq configurations différentes représentées sur la Figure 7.4. Les configurations (a) et (b) sont obtenues de façon automatique à partir de la technique de triangulation de Delaunay. Trois sous-domaines sont définis de façon grossière : la cible fluorescente, l'axe du faisceau laser (2 mm de largeur) et les tissus environnants. L'algorithme distingue 686 mailles et 315 noeuds pour la configuration (a) et 1040 éléments et 549 noeuds pour la configuration (b). Le maillage est ensuite successivement raffiné sur les zones stratégiques. La configuration (c) présente un maillage resseré le long de l'axe du faisceau laser et au sein de l'inclusion. Sur les configurations (d) et (e), le raffinement du maillage près de l'interface de mesure est également pris en compte. Les caractéristiques précises des cinq configurations sont

reportées dans le tableau 7.1.

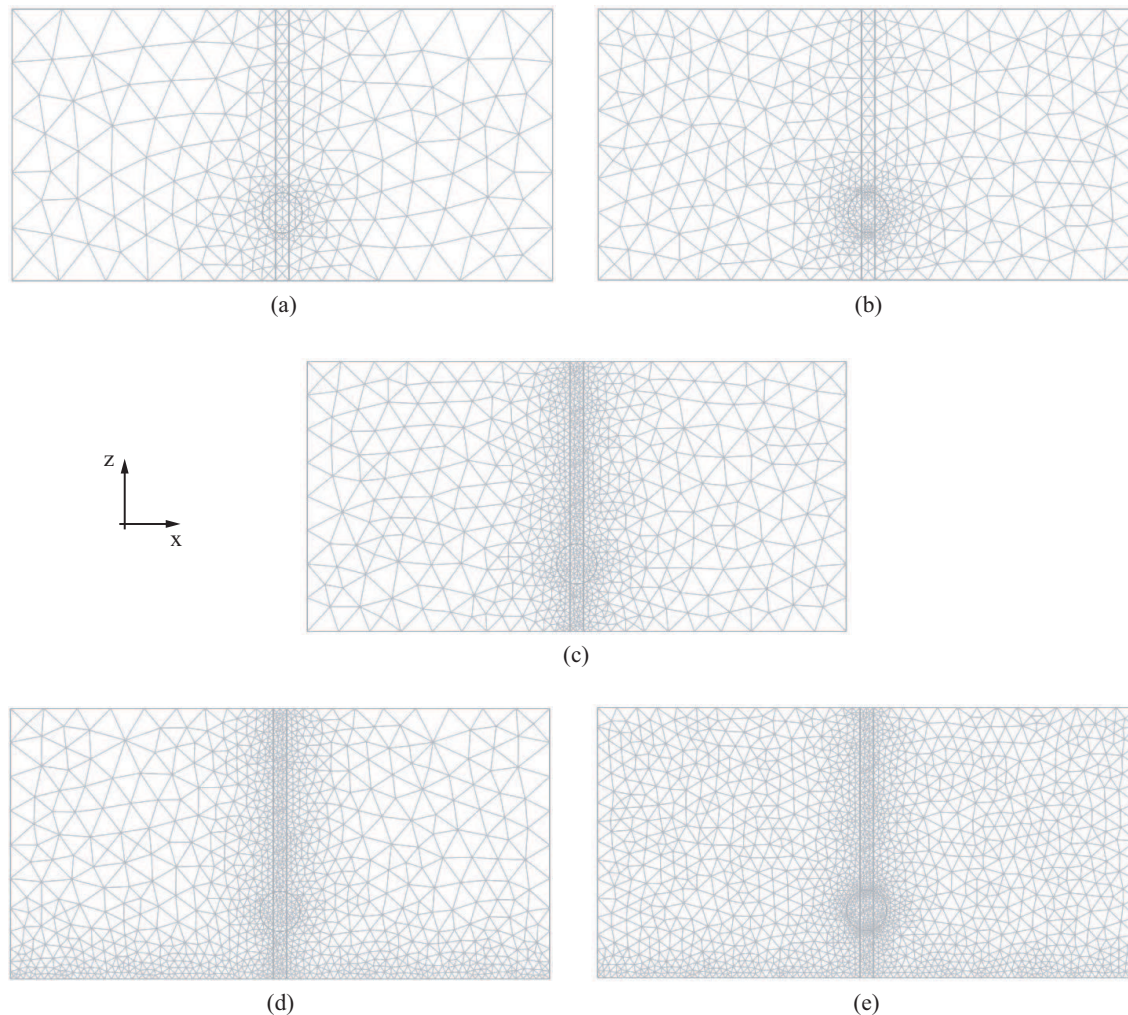


FIG. 7.4 – Configurations du maillage surfacique de Delaunay selon les critères reportés dans le tableau 7.1.

Les intensités de lumière diffuse et fluorescente résolues en temps sont reportées sur la Figure 7.5. Enfin, le tableau 7.1 résume les temps de simulation. Le temps de propagation de chaque simulation est fixé à 2000 ps et le pas de temps est 0,1 ps (voir section suivante). Le maillage optimal est donc représenté par la configuration (d) : une densité de 1 le long de l'axe du faisceau, près du point de mesure et dans la zone fluorescente et un maillage grossier ailleurs. Cette configuration peut être reportée quels que soient les paramètres optiques et géométriques du problème à étudier. Les nombres de noeuds et d'éléments différeront selon les dimensions du domaine mais les caractéristiques de maillage resteront optimales. Une densité plus élevée dans les zones stratégiques ne feraient qu'augmenter le temps de calcul sans améliorer la qualité de l'approximation. En effet, nous remarquons que les configurations (d) et (e) se superposent sur la Figure 7.5.

TAB. 7.1 – Caractéristiques des maillages présentés sur la Figure 7.4.

Configuration	a	b	c	d	e
Nombre de noeuds	315	549	883	1197	1758
Nombre de mailles	586	1040	1698	2266	3370
Nombre d'éléments aux frontières	96	124	170	230	266
Qualité minimale des éléments	0,7021	0,5163	0,6450	0,6450	0,6393
Ratio de surface de l'élément	0,0070	0,0034	0,0067	0,0071	0,0101
Taille maximale (facteur d'échelle)	1,5	1	1	1	0,55
Taux de croissance des éléments	1,4	1,3	1,3	1,3	1,25
Facteur de courbure	0,4	0,3	0,3	0,3	0,25
Rafinement de l'axe du faisceau			x	x	x
Rafinement de la zone fluorescente			x	x	x
Rafinement près de l'interface de mesure				x	x
Temps de simulation (s)	105	108	137	152	212

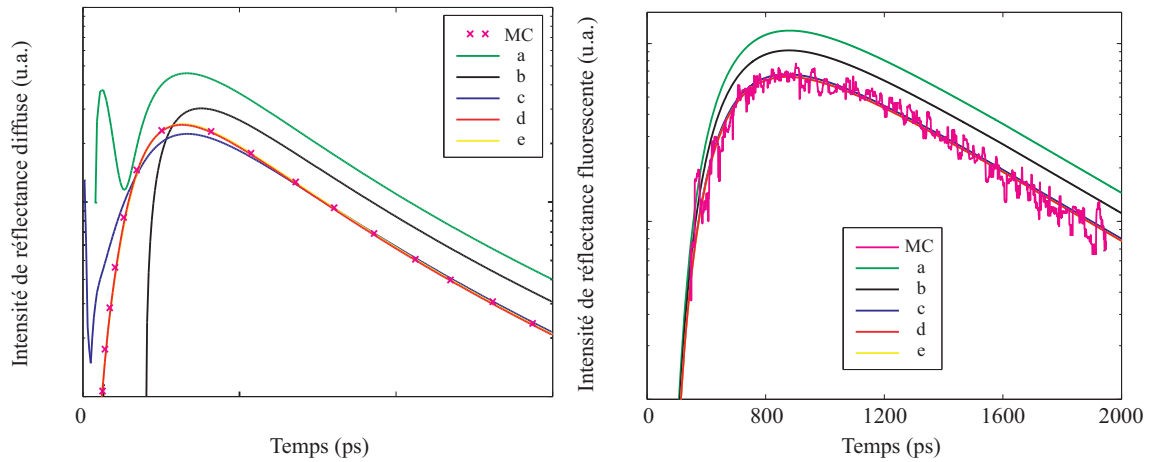


FIG. 7.5 – Intensités de réflectance diffuse (à gauche) et fluorescente (à droite) simulées pour différentes configurations de maillage.

7.4.3 Pas de temps de la simulation

Afin de mettre en évidence l'importance du pas de temps dans la qualité de l'approximation par la méthode des éléments finis, nous proposons de reprendre la configuration de maillage de la Figure 7.4(d). Les simulations sont exécutées avec un pas de temps de 0,1, 1 et 10 ps, les temps de calculs des simulations sont respectivement 152, 86 et 20 s. La Figure 7.6 présente les signaux simulés résolus en temps. Il ressort donc que la méthode des éléments finis doit être appliquée avec un pas de temps de 0,1 ps afin d'obtenir une

approximation correcte avec un compromis temps de calcul/qualité du résultat optimal.

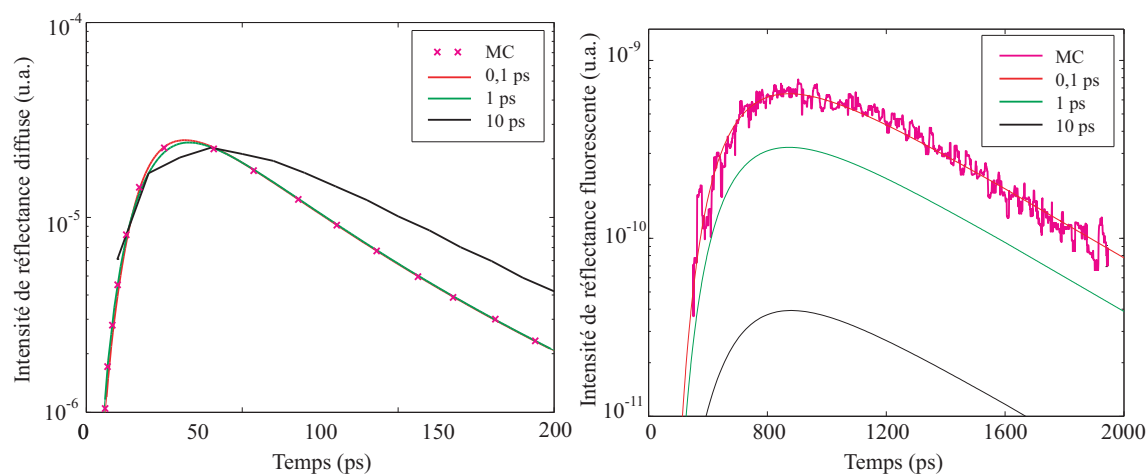


FIG. 7.6 – Intensités de réflectance diffuse (à gauche) et fluorescente (à droite) simulées pour différentes configurations du pas de temps.

7.4.4 Méthode de résolution

Les solveurs automatiques proposent différentes méthodes de résolution du problème direct. Les taux de convergence sont identiques, seuls les temps de calculs diffèrent. Le tableau 7.2 présente brièvement les méthodes disponibles et les différents temps de calculs associés à la simulation optimale du problème décrit dans cette section. Pour plus de détails, le lecteur se reportera aux références citées dans le tableau 7.2. La méthode la plus rapide à l'exécution est la méthode de résolution directe de Cholesky que nous avons citée dans la section 7.2.

TAB. 7.2 – Méthodes.

Méthode de résolution	Technique	Temps (s)	Référence
Sparse linear solver (TAUCS)	Factorisation directe de Cholesky	152	[192]
Generalized minimal residual solver (GMRES)	Minimisation itérative du résidu sur l'espace de Krylov	173	[193, 194]
Unsymmetric multifrontal method (UMFPACK)	Factorisation de Gauss par méthode multifrontale séquentielle	178	[195, 196]
Sparse object oriented linear equations solver (SPOOLES)	Parallélisation de la factorisation directe de la matrice creuse	202	[197]

Chapitre 8

Intensité de fluorescence résolue en temps issue d'un milieu hétérogène : étude de la sensibilité par la méthode des éléments finis

Sommaire

8.1	Influence de la profondeur de l'objet fluorescent	99
8.2	Sensibilité de la concentration en fluorophores	100
8.3	Etude de différentes formes d'inclusion	103
8.4	Profil de distribution non uniforme	105
8.5	Différents marqueurs fluorescents	107
8.6	Influence de la fluorescence résiduelle	110
8.7	Tableau récapitulatif de l'influence des différents paramètres	116

Ce chapitre est consacré à l'étude de la sensibilité des signaux de fluorescence résolus en temps en faisant varier différents paramètres structurels et informels. Les résultats présentés dans les sections 8.1 à 8.5 ont fait l'objet d'une publication en revue à comité de lecture [198]. La section 8.6 a également été présentée dans un article [199] et lors d'une communication orale en congrès international [200].

La méthode utilisée tout au long du chapitre pour décrire le problème direct est la méthode des éléments finis 2D. Afin de simuler la propagation de la lumière diffuse et fluorescente dans les tissus biologiques, plusieurs simulations ont été mises en place à partir d'un modèle de dimensions 80 mm x 40 mm, selon les coordonnées x - z . Une tumeur est simulée et insérée dans le milieu étudié (voir Figure 8.1). Le détecteur est situé à 10 mm de la source caractérisée par une impulsion de 1 ps de lumière uniforme de 2 mm de diamètre.

Comme décrit précédemment (voir Chapitre 7), afin d'appliquer la méthode des éléments finis, trois régions d'intérêt ont été définies et illustrées sur la Figure 8.1(b). Le domaine est représenté par un maillage de 4549 noeuds et 2232 éléments. Enfin, les coefficients d'absorption et de diffusion ont été choisis afin de respecter au mieux les caractéristiques optiques des tissus mammaires pour des longueurs d'ondes comprises entre 600 et 900 nm. Les tissus mammaires sont des milieux hétérogènes constitués de tissu adipeux, de tissu glandulaire et de tissu conjonctif fibreux. Aussi, les paramètres optiques pris en compte pour les différentes simulations se basent sur des valeurs moyennes reportées dans le tableau 8.1. L'écart de Stokes¹ étant faible, la différence entre les coefficients d'excitation et d'émission peut être négligée, *i.e.* $D_x = D_m$, $\mu_{ax} = \mu_{am}$ et $\mu'_{sx} = \mu'_{sm}$. Le facteur d'anisotropie a été fixé à la valeur 0,7 et l'indice de réfraction est défini à 1,4.

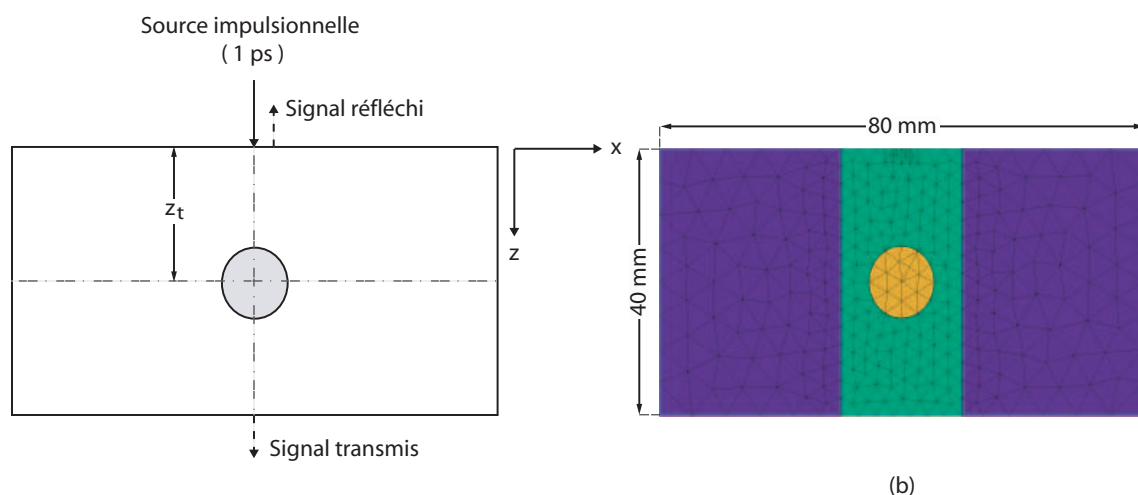


FIG. 8.1 – (a) Description du domaine physique et du système de coordonnées. (b) Représentation du maillage de 4549 noeuds et 2232 éléments.

TAB. 8.1 – Paramètres optiques (PO) utilisés pour nos simulations.

	μ_a (mm^{-1})	μ'_s (mm^{-1})
PO_1	0,003	1,7
PO_2	0,015	1,2
PO_3	0,03	0,7
PO_4	0,03	1,7

La concentration de fluorophores contenus dans l'inclusion, C exprimée en μM , est introduite par $\mu_{fx,m} = 2,3.C.\epsilon_{fx,m}$, où ϵ_{fx} et ϵ_{fm} ($\text{M}^{-1}.\text{mm}^{-1}$) sont respectivement les coefficients d'extinction du type de fluorophore aux longueurs d'ondes d'excitation et

¹Différence de longueurs d'onde entre les spectres d'absorption et d'émission d'un fluorophore (voir section 2.4).

d'émission de fluorescence. Certains photons fluorescents seront ré-absorbés par la cible elle-même, nous considérons donc que $\epsilon_{fm} = \epsilon_{fx}/2$. Trois types de fluorophores vont être utilisés dans la suite de ce chapitre. Il s'agit de l'ICG, du Cy5.5 et du HPPH-car dont les caractéristiques ont été décrites dans la section 2.4 et le tableau 2.11. Dans la suite du chapitre, seront indifféremment évoqués les termes d'inclusion, de cible ou d'objet fluorescent pour décrire la modélisation de fluorophores distribués au sein d'une lésion tumorale.

8.1 Influence de la profondeur de l'objet fluorescent

Les premières simulations reportent l'intensité de fluorescence détectée à l'interface air-tissu du milieu trouble et provoquée par des fluorophores Cy5.5 distribués uniformément à l'intérieur de l'inclusion. Dans ces conditions, $\mu_{fx} = \mu_{fm} = 0$ dans les tissus environnants, tandis que $\mu_{fx} = 0,0575 \text{ mm}^{-1}$ et $\mu_{fm} = 0,02875 \text{ mm}^{-1}$ au sein de l'inclusion. Ces valeurs correspondent à une concentration en fluorophores de $1 \mu\text{M}$. Les simulations ont été menées successivement pour des objets de diamètres différents (2 et 6 mm), localisés à différentes profondeurs z_t .

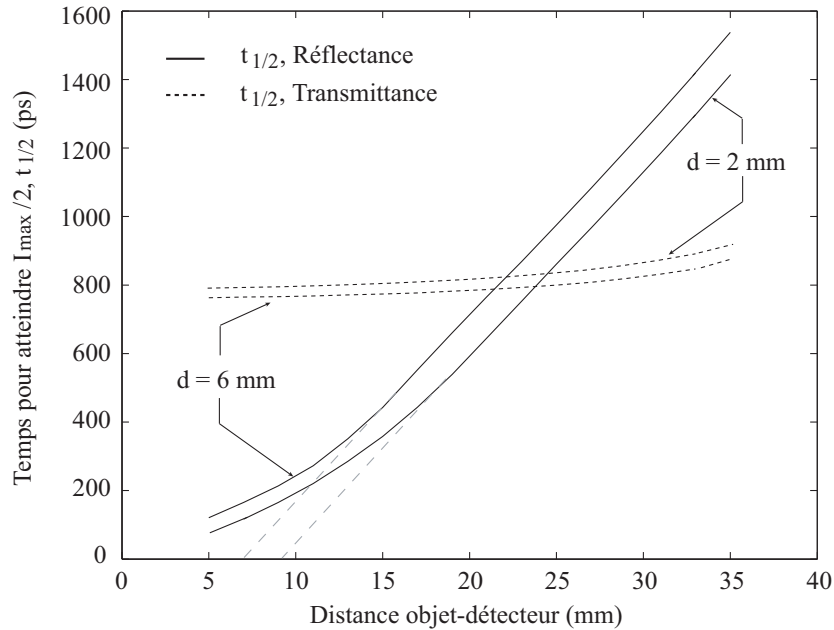


FIG. 8.2 – Mesure du temps de demi-montée, $t_{1/2}$ en fonction de la position en profondeur d'un objet fluorescent (deux diamètres différents sont considérés : 2 mm et 6 mm).

La Figure 8.2 montre le temps, noté $t_{1/2}$, nécessaire pour atteindre la moitié de l'intensité maximale de fluorescence en fonction de la profondeur de l'inclusion. La valeur du $t_{1/2}$ du signal réfléchi en surface est extrêmement sensible à la profondeur de l'inclusion fluorescente et augmente de façon linéaire pour des profondeurs supérieures à 15 mm. Les variations du $t_{1/2}$ pour des diamètres de 2 et 6 mm ont des profils similaires. La différence

entre ces deux profils s'explique par le fait que le $t_{1/2}$ est relevé en fonction de la distance entre le centre de l'inclusion et le détecteur, soit z_t (voir Figure 8.1). Par conséquent, pour des positions du centre fixes, faire varier le diamètre de la cible revient à modifier la distance entre le détecteur et la surface supérieure de l'objet, soit $z_t - d/2$. Les résultats obtenus confirment ceux décrits dans [201, 202]. De plus, l'influence des coefficients d'absorption et de diffusion sur la mesure du $t_{1/2}$ est reportée sur la Figure 8.3. Ces résultats montrent que la valeur du $t_{1/2}$ d'un signal de fluorescence mesuré en surface donne des informations sur la position en profondeur de l'inclusion fluorescente.

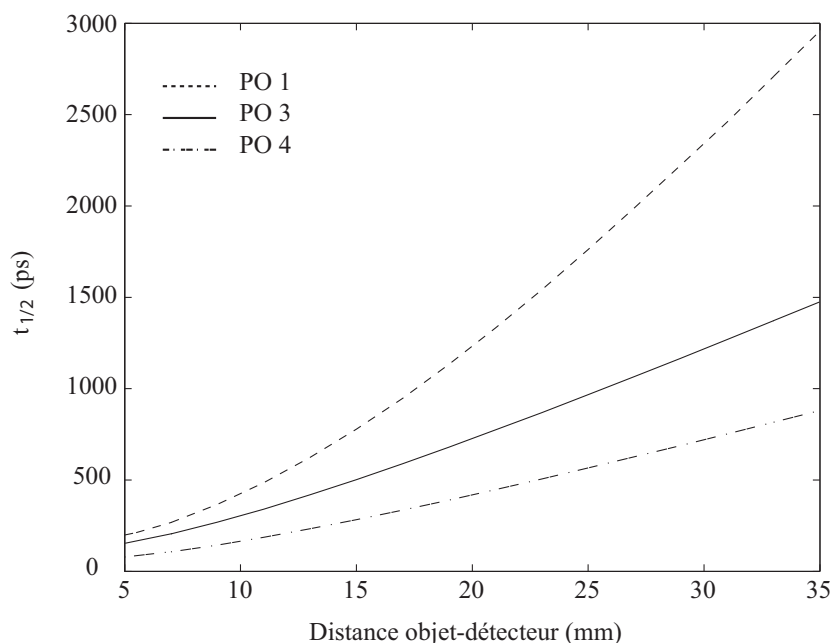


FIG. 8.3 – Temps de demi-montée, $t_{1/2}$, du signal de fluorescence mesuré en réflectance en fonction de la profondeur d'une tumeur de 6 mm de diamètre pour trois couples de coefficients d'absorption et de diffusion différents : PO_1 , PO_3 et PO_4 (voir Tableau 8.1).

8.2 Sensibilité de la concentration en fluorophores

Les Figures 8.4(a) et (b) montrent, pour différentes profondeurs z_t de la cible, que le profil d'intensité de fluorescence est fortement influencé par la concentration en fluorophores. Pour cette étude, les paramètres pris en compte sont le couple PO_2 décrit dans le tableau 8.1. Est analysée, ici, l'influence de la concentration en Cy5.5 variant de 0 à 5 μM . Jusqu'à 5 μM , la condition de validité de l'approximation de diffusion, *i.e.* $\mu'_{sx} \ll (\mu_{ax} + \mu_{fx})$, reste valide. Les Figures 8.4(a) et (b) mettent en évidence les concentrations effectives pour lesquelles les signaux de fluorescence réfléchis et transmis atteignent respectivement leur maximum d'intensité.

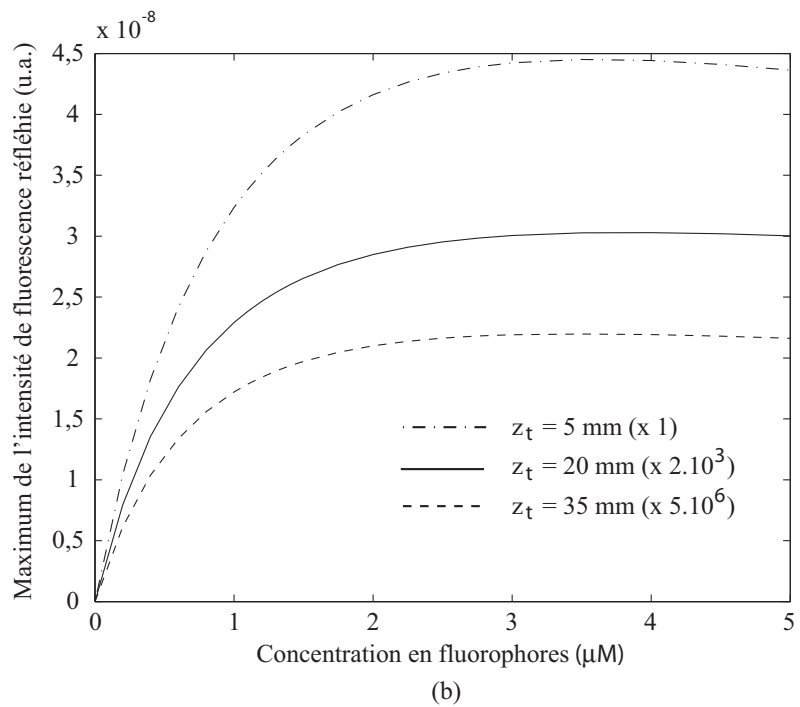
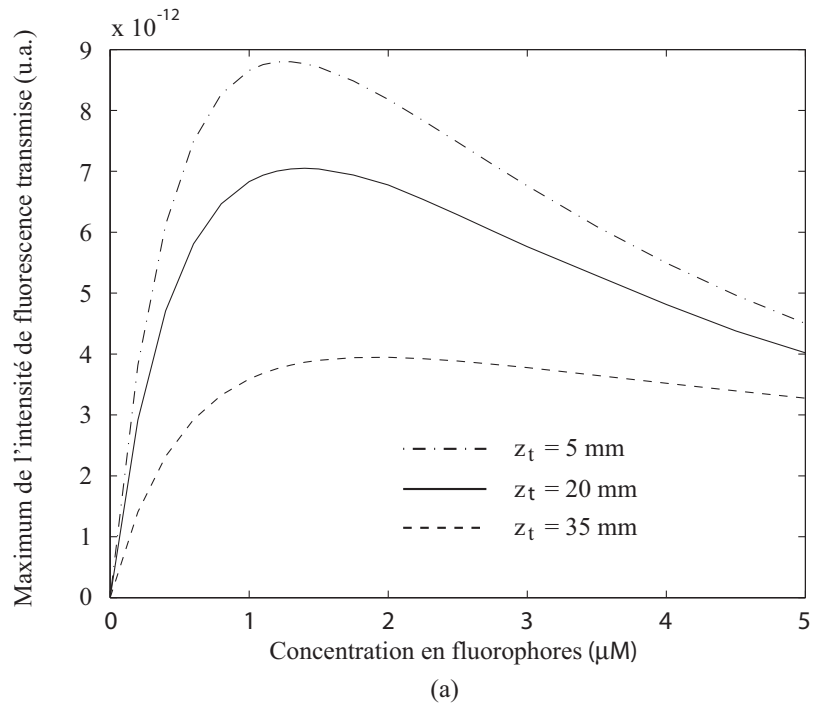
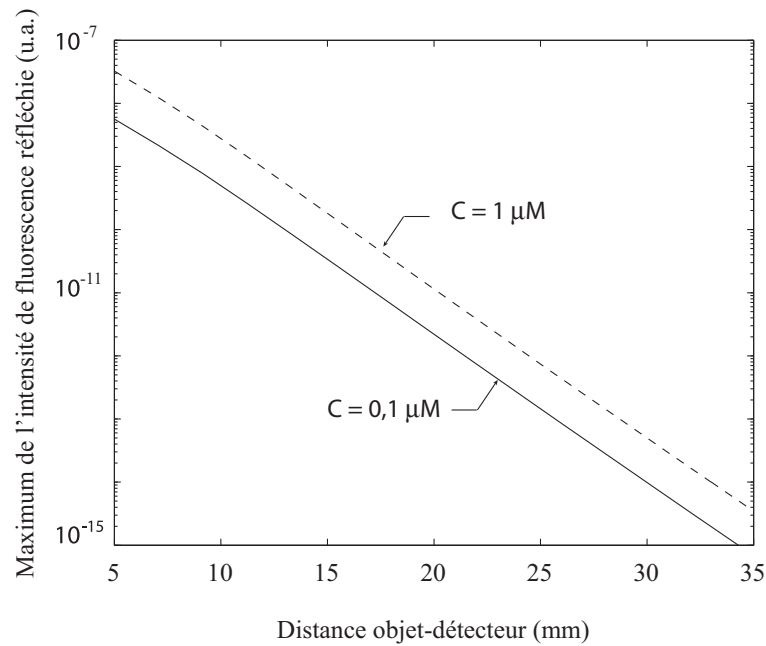
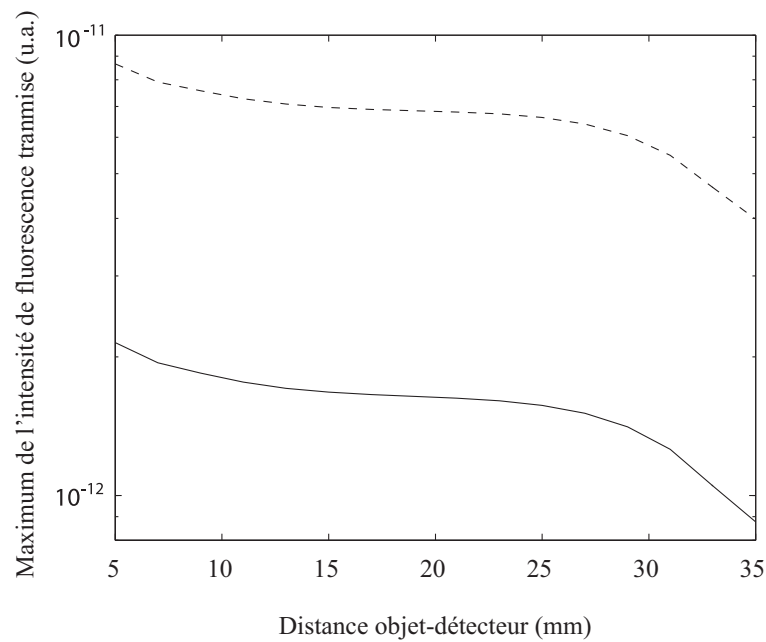


FIG. 8.4 – Variation du maximum d'intensité fluorescente mesurée en transmittance (a) et en réflectance (b) en fonction de la concentration en fluorophores pour trois positions différentes en profondeur d'une inclusion de 6 mm de diamètre. z_t la position du centre de l'inclusion suivant l'axe z . Les simulations sont exécutées avec $\mu_{ax} = \mu_{am} = 0,015 \text{ mm}^{-1}$, $\mu'_{sx} = \mu'_{sy} = 1,2 \text{ mm}^{-1}$.



(a)



(b)

FIG. 8.5 – Variation du maximum d'intensité fluorescente mesurée en réflectance (a) et en transmittance (b) en fonction de la profondeur de la cible fluorescente. Les simulations sont exécutées avec les propriétés optiques décrites Figure 8.4. 1^{er} cas : $1 \mu\text{M}$ de Cy5.5 est distribuée uniformément dans la cible (traits pointillés) ; 2nd cas : $0,1 \mu\text{M}$ de fluorophores incluse dans la cible (traits pleins).

Le maximum de l'intensité transmise est alors rapidement atteint pour $C_{Tmax} = 1,2-1,3 \mu\text{M}$ puis décroît graduellement au delà de C_{Tmax} . Pour des concentrations supérieures à ce point maximum, le pouvoir d'absorption des fluorophores devient si important que peu de photons parviennent à s'échapper de l'inclusion. Le maximum de fluorescence réfléchi augmente progressivement jusqu'à une concentration de 3 à 4 μM puis décroît lentement. Cependant, la partie ascendante du profil de la courbe représentative dépend fortement des capacités d'absorption des fluorophores et des chromophores présents dans la tumeur. En effet, la partie ascendante tend vers un profil linéaire si $\mu_{fx} \ll \mu_{ax}$. Ce comportement est étroitement lié au couplage des équations 5.30(a) et 5.30(b).

La variation du maximum des signaux réfléchis et transmis en fonction de la distance entre la source et le centre de l'objet est illustrée sur les Figures 8.5(a) et (b). Deux concentrations en fluorophores sont prises en compte 0,1 μM d'une part et 1 μM d'autre part. Le maximum d'intensité réfléchi décroît exponentiellement avec la profondeur quelle que soit la concentration en fluorophores. En revanche, le maximum d'intensité de fluorescence transmise décroît lentement. Il devient supérieur au maximum de fluorescence réfléchi lorsque la cible est insérée dans la deuxième moitié du milieu observé ($z_t > 20 \text{ mm}$). Ce type de comportement est observé lorsque les fluorophores sont distribués uniformément à l'intérieur de l'inclusion.

8.3 Etude de différentes formes d'inclusion

Trois formes d'inclusions sont illustrées sur la Figure 8.6. L'étude présentée ici consiste à simuler l'influence de la forme de la tumeur en l'insérant dans le milieu biologique entre 10 et 14 mm le long de l'axe z . Les tumeurs étudiées sont respectivement de base circulaire (Figure 8.6(a)), de base carrée (Figure 8.6(b)) et de base en forme de "haricot" (Figure 8.6(c)). Cette dernière forme particulière fait référence à différentes études élaborées pour des applications en oncologie chirurgicale [203] et diagnostique [204, 205]. Les cas (a) et (b) présentent la même surface tandis que celle de l'inclusion (c) est inférieure aux précédentes. Les profils de lumière fluorescente relevés aux instants $t = 250 \text{ ps}$ et 1000 ps sont représentés sur les Figures 8.6(a) et (b). Les résultats simulés pour chacune des formes d'inclusion y sont reportés.

Nous notons que lorsque le temps de simulation s'écoule, les profils de fluorescence se centrent sur l'axe de l'objet-cible. Cependant, les intensités des trois profils diffèrent en début de simulation (Figure 8.7(a)) tandis qu'à 1000 ps , les profils des inclusions de volumes identiques se superposent (Figure 8.7(b)).

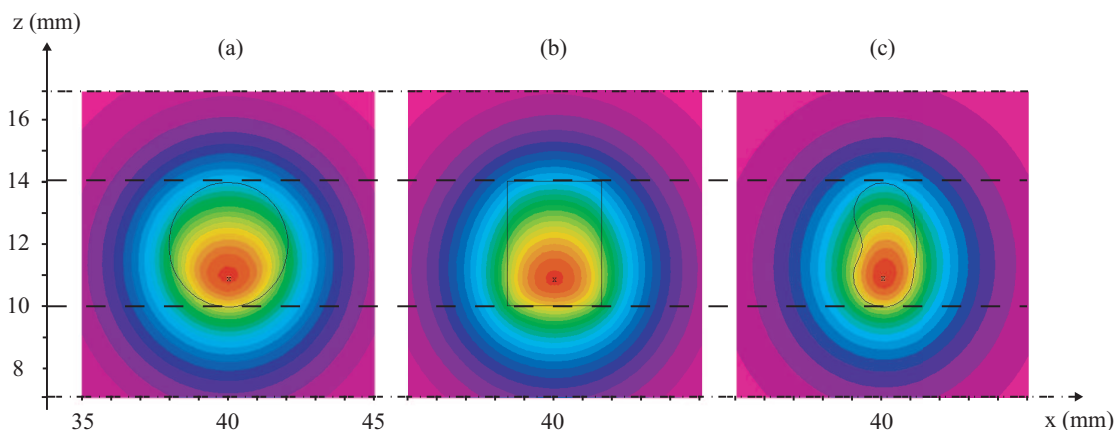


FIG. 8.6 – Densités de flux de photons fluorescents à la longueur d'onde d'émission simulés à l'instant $t = 250$ ps pour trois inclusions de formes différentes localisées entre 10 et 14 mm le long de l'axe z . La forme de l'inclusion est représentée en gris.

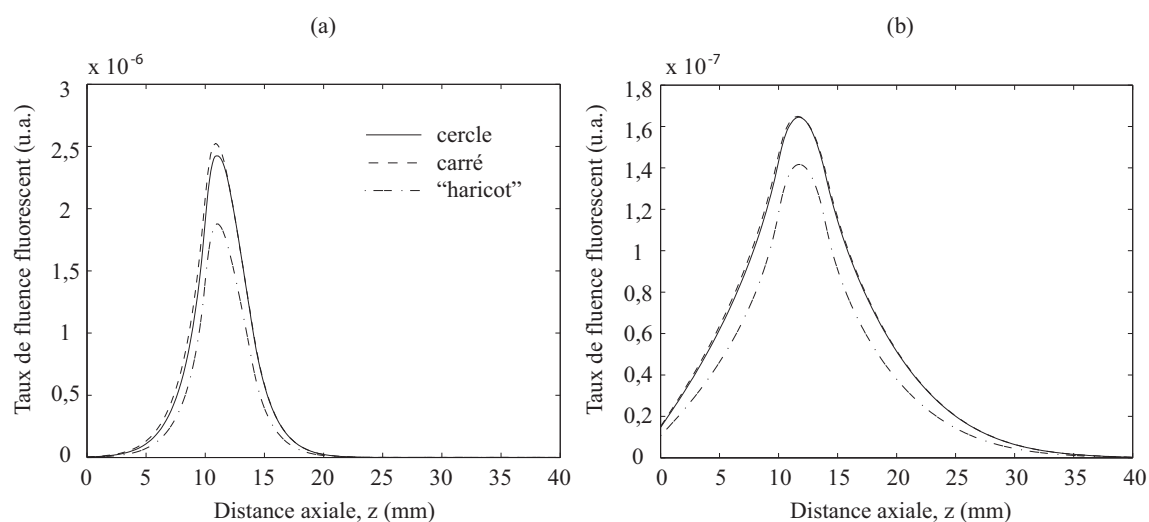


FIG. 8.7 – Profils du taux de fluence de fluorescence aux instants $t = 250$ ps (a) et $t = 1000$ ps (b) relevés pour les trois inclusions décrites sur la Figure 8.6.

Les signaux de fluorescence mesurés en réflectance et en transmittance sont représentés sur la Figure 8.8(a) et (b). Pour les trois cas d'étude, les temps $t_{1/2}$ sont identiques. Cette observation permet de conclure que la localisation en profondeur via la mesure du $t_{1/2}$ est indépendante de la forme de la cible. L'analyse des signaux transmis montrent en revanche que la mesure de leur intensité maximale donne une indication de la concentration en fluorophores (intensités maximales égales pour volumes égaux) mais ne donne aucune information particulière sur la forme de l'objet fluorescent. De plus, sur la Figure 8.8(a), les signaux de fluorescence mesurés en réflectance amènent à la même conclusion : l'intensité maximale diffère pour les trois formes étudiées. Elle est proportionnelle à la dimension de l'interface supérieure de l'objet fluorescent. En revanche, les signaux de fluo-

rescence mesurés en transmittance traduisent le volume des inclusions (Figure 8.8(b)). Par conséquent, pour une même concentration en fluorophores, le volume de l'objet fluorescent n'influence pas les signaux de transmittance. Il n'y a donc pas de perturbation sur la mesure du temps d'arrivée des premiers photons et sur la localisation en profondeur de l'objet-cible. En revanche, la dimension de la surface supérieure de l'objet influence les mesures en réflectance. Il serait alors judicieux de déterminer la largeur axiale de la cible avant de pouvoir en déduire sa position en profondeur. Ces caractéristiques de sensibilité seront à prendre en compte dans la résolution du problème inverse.

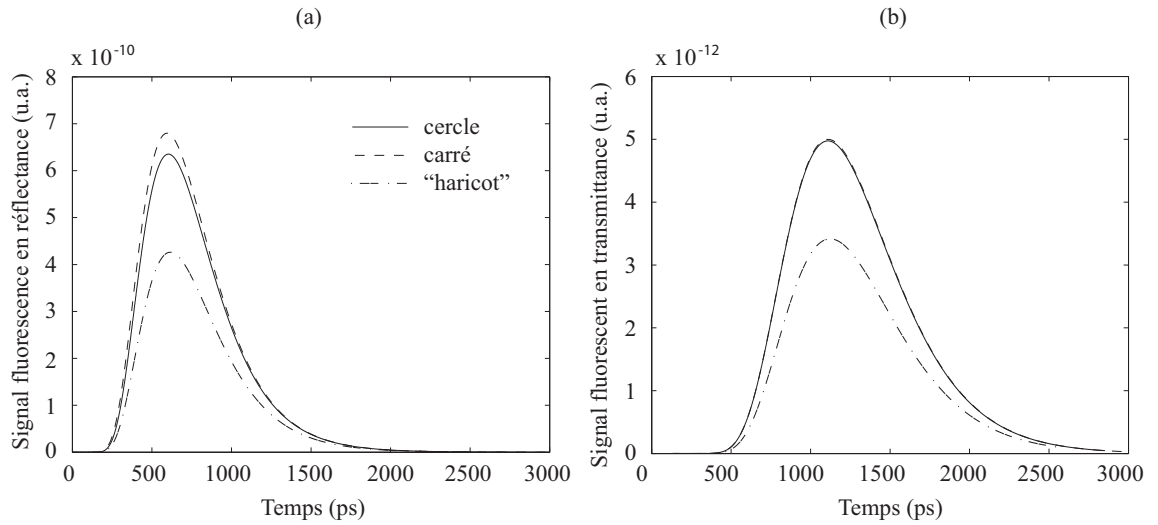


FIG. 8.8 – Réflectance (a) et transmittance (b) de fluorescence résolues temporellement dans le cas des trois inclusions décrites sur la Figure 8.6.

8.4 Profil de distribution non uniforme

Cette section est consacrée à l'étude de différents types de distribution des fluorophores au sein de l'objet. Les Figures 8.9(a), (b) et (c) montrent les contours x - z de la biodistribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores à la longueur d'onde d'excitation. La cible fluorescente est de base circulaire de 3 mm de diamètre localisée à la profondeur $z_t = 5$ mm. 1 μ M de Cy5.5 est distribuée à l'intérieur de la cible. Trois cas de biodistributions sont simulés et illustrés : uniforme (Figure 8.9(a)), gaussienne (Figure 8.9(b)) et périphérique (Figure 8.9(c)).

Comme reportés sur la Figure 8.10, les maxima des profils de fluorescences sont localisés près de la surface ($z = 4$ mm) à l'instant $t = 250$ ps et à $z = 10$ mm à l'instant $t = 1000$ ps (Figure 8.10). Nous notons principalement que les maxima de taux de fluence calculés pour les distributions périphériques et uniformes sont égaux entre eux et tous deux supérieurs à l'intensité maximale du profil gaussien.

Les signaux temporels de fluorescence transmis et réfléchis sont reportés sur les Fi-

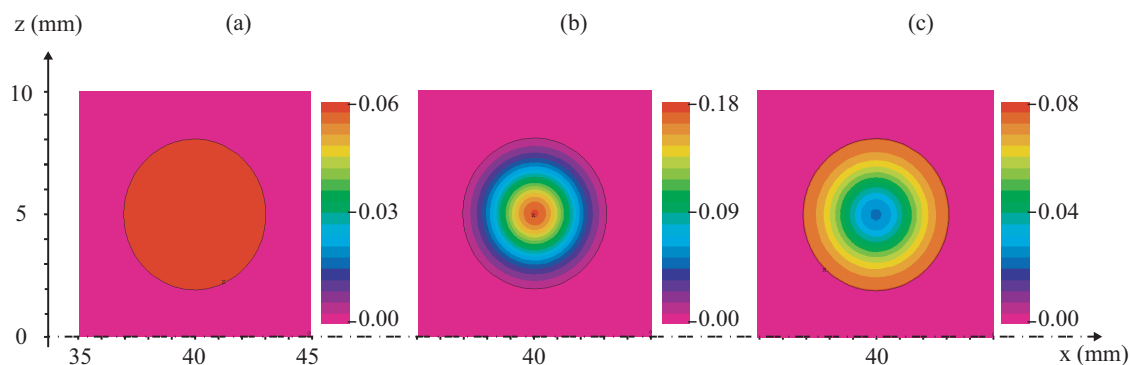


FIG. 8.9 – Trois cas de distributions en fluorophore au sein d’une inclusion de base circulaire de 3 mm de diamètre localisée à la profondeur $z_t = 5$ mm sous la surface supérieure. $1 \mu\text{M}$ de Cy5.5 est distribuée à l’intérieur de la cible. Les profils représentent les contours x - z de la biodistribution du coefficient d’absorption, μ_{fx} , des fluorophores pour une répartition uniforme (a), gaussienne (b) et périphérique (c).

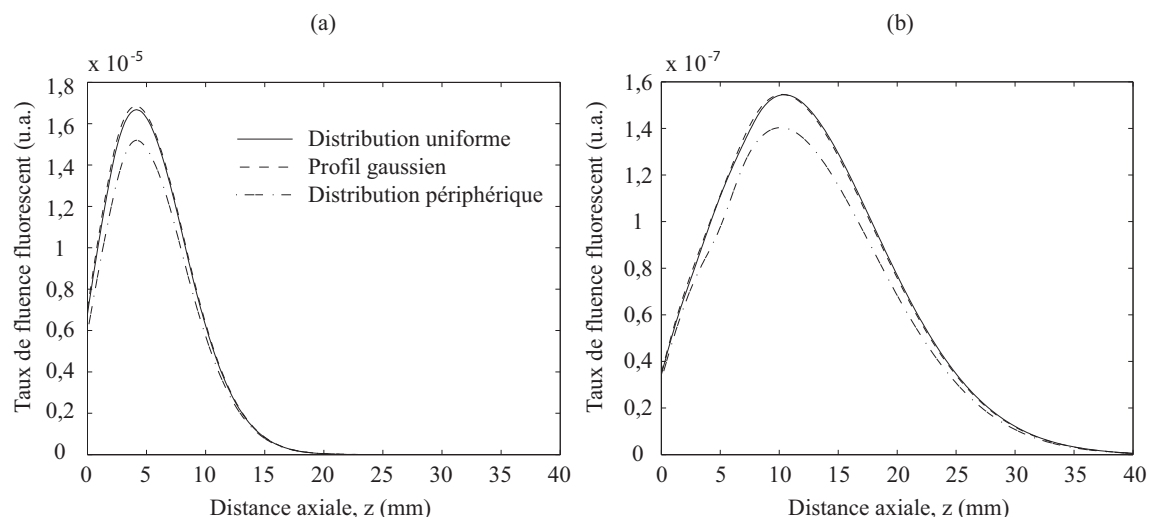


FIG. 8.10 – Profils du taux de fluence de fluorescence aux instants $t = 250$ ps (a) et $t = 1000$ ps (b) relevés pour les trois biodistributions décrites sur la Figure 8.8.

gures 8.11(a) et (b) respectivement. Les profils des intensités simulées sont donc sensibles non seulement à la concentration en fluorophores mais aussi à la manière dont ils sont distribués à l’intérieur de la tumeur. L’analyse de la Figure 8.11(a) montre que le nombre de photons fluorescents détectés à la surface est plus important dans le cas de la biodistribution gaussienne, puis uniforme et périphérique. Ceci peut s’expliquer par le fait que la concentration des fluorophores en périphérie de l’inclusion agit comme une “barrière” absorbante que peu de photons parviennent à traverser. Les résultats observés en transmittance sur la Figure 8.11(b) illustrent la même variation bien que l’écart entre les profils soit nettement moins prononcé.

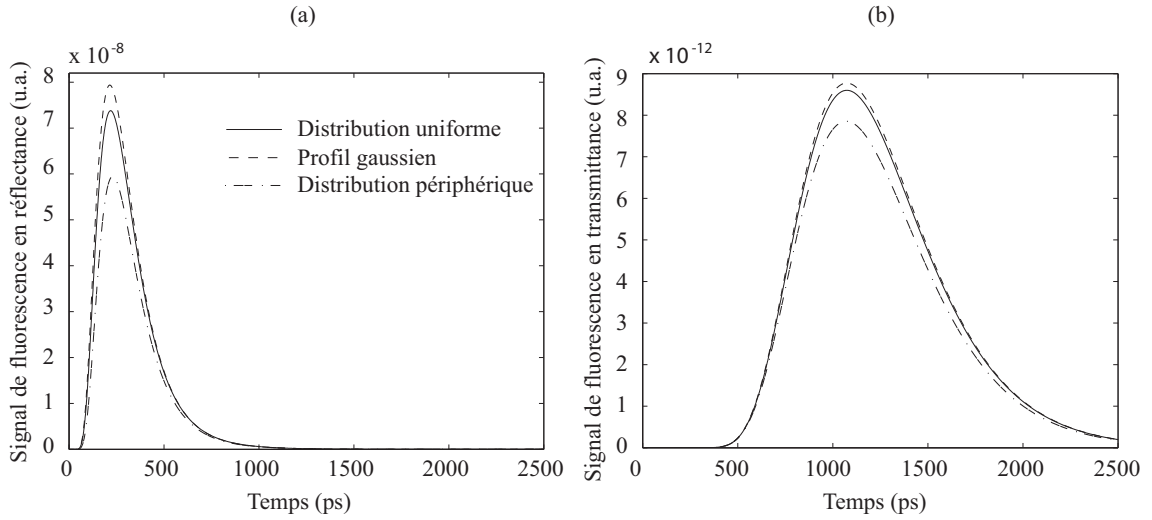


FIG. 8.11 – Réflectance (a) et transmittance (b) de fluorescence résolues temporellement dans le cas des trois distributions en fluorophores décrites sur la Figure 8.9.

8.5 Différents marqueurs fluorescents

Injecter des fluorophores qui se concentrent en une région précise n'est pas chose aisée. De plus, l'émission de fluorescence est sujette à différentes limitations dues au photoblanchiment ou à la saturation de l'état excité. Aussi, pour de faibles concentrations de fluorophores non toxiques, les signaux de fluorescence recueillis sont extrêmement faibles. Toutefois, cet inconvénient peut être réduit par un choix judicieux du type de fluorophores, notamment par un rendement quantique ϕ_f et un temps de vie τ_f appropriés à l'étude.

Jusqu'à présent, l'ensemble des simulations de ce chapitre ne prenaient pas en compte le temps de vie des fluorophores. Seules les réponses impulsionnelles des signaux de fluorescence étaient observées. Dans cette section nous pallions cette approximation. Nous présentons les résultats obtenus dans le cas d'un milieu trouble contenant une inclusion (6 mm de diamètre) localisée à différentes profondeurs. Les propriétés optiques du domaine sont décrites par le couple PO_2 (voir tableau 8.1). Afin de prendre en compte le temps de vie des fluorophores dans la réponse simulée, nous appliquons l'opération de convolution 5.36. Dans un premier temps, la réponse impulsionnelle ainsi que la réponse modifiée par la considération du temps de vie sont représentées sur la Figure 8.12. Elles sont simulées avec une distribution uniforme de 1 μM de fluorophores Cy5.5 à l'intérieur de la cible. La valeur du temps de vie moyen de ce type de fluorophore est 1 ns. Les résultats obtenus montrent que le temps de vie est directement révélé par la pente descendante du profil de fluorescence et par le décalage temporel de la courbe. Ce comportement coïncide avec l'étude [206].

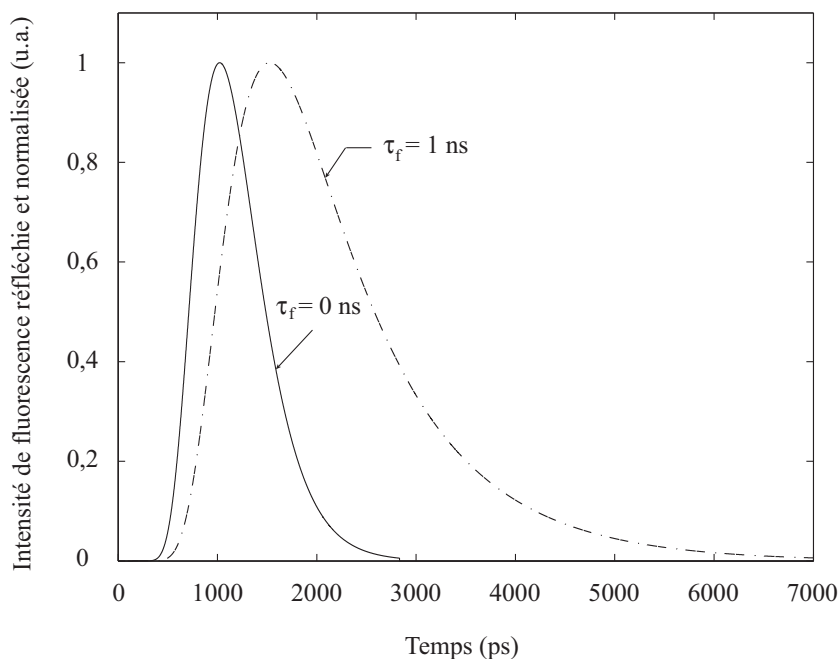
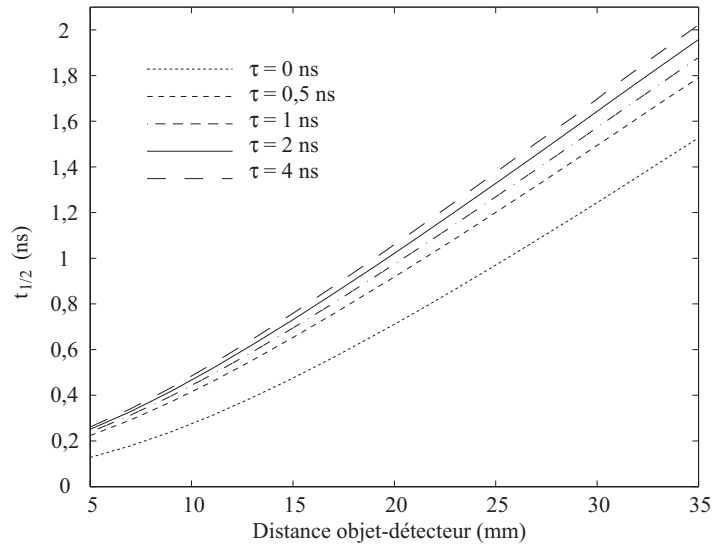


FIG. 8.12 – Réponse impulsionnelle ($\tau_f = 0$) et intensité de fluorescence ($\tau_f = 1$ ns) simulées pour $1 \mu\text{M}$ de fluorophores Cy5.5 distribués uniformément dans une inclusion située au centre d'un milieu trouble.

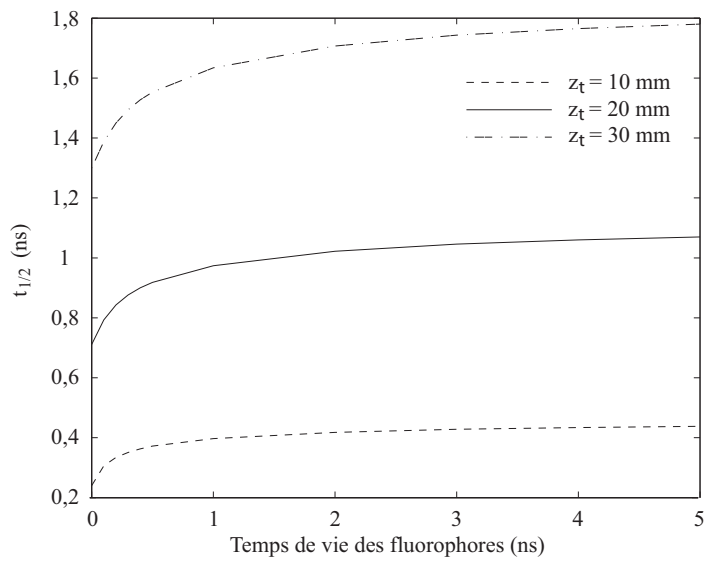
Le temps de vie influence également le temps de demi-montée, $t_{1/2}$. La Figure 8.13(a) illustre, à ce titre, la variation du $t_{1/2}$ en fonction de la profondeur de l'inclusion et ce pour cinq valeurs différentes du temps de vie des fluorophores (0-0,5-1-2-4 ns). Inversement, la variation du temps de demi-montée est reportée sur la Figure 8.13(b) en fonction du temps de vie des fluorophores et ce, pour trois positions distinctes de la cible. Nous notons l'évolution logarithmique de la valeur du temps de demi-montée en fonction du temps de vie.

Le rendement de fluorescence est aussi un paramètre photophysique important dans le choix stratégique du type de fluorophores. En effet, les équations de la diffusion 5.30 sont couplées par le terme de la source fluorescente (équation 5.35) qui est directement proportionnelle au rendement quantique, ϕ_f , des fluorophores. Les effets conjoints de la considération du temps de vie et du rendement quantique sont illustrés par la Figure 8.14. Les profils de fluorescence temporels sont obtenus pour trois types de marqueurs différents (Cy5.5, ICG et HPPH-car) distribués uniformément avec une concentration de $1 \mu\text{M}$ à l'intérieur d'une inclusion de 6 mm de diamètre située au centre du milieu biologique. Les intensités sont simulées en respectant les caractéristiques des trois types de fluorophores décrites dans le tableau 2.3. Nous observons logiquement que plus le rendement quantique est bas (0,20, 0,15 et 0,016 pour Cy5.5, HPPH-car et ICG respectivement), plus le signal de fluorescence mesuré est faible. De plus, l'opération de convolution entre la réponse impulsionnelle et l'expression exponentielle du temps de vie influence les profils temporels

comme le montre la visualisation logarithmique de la Figure 8.14. Afin de recueillir un signal de fluorescence conséquent, il convient de choisir un fluorophore avec un rendement quantique le plus élevé possible et un temps de vie de l'ordre de celui du Cy5.5.



(a)



(b)

FIG. 8.13 – Variation du temps de demi-montée $t_{1/2}$ en fonction de la profondeur de l'inclusion pour quatre valeurs du temps de vie des fluorophores (a) et variation du $t_{1/2}$ en fonction du temps de vie des fluorophores pour trois positions distinctes de la cible (b).

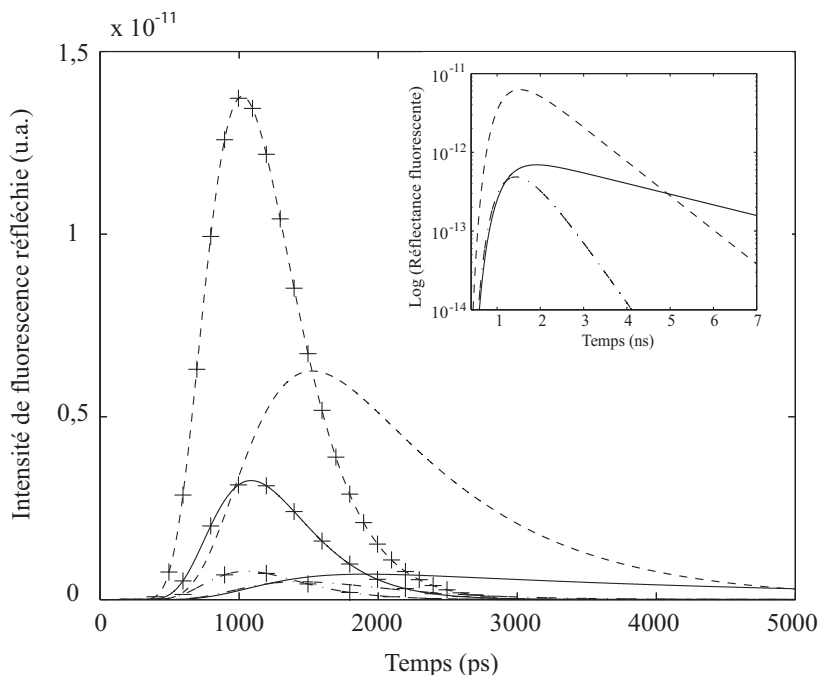


FIG. 8.14 – Intensité de fluorescence résolue en temps pour trois marqueurs fluorescents : Cy5.5 (- -), HPPH-car (lignes continues) et ICG (-.). Les courbes pondérées par des croix représentent les réponses impulsives des signaux tandis que les autres courbes prennent en considération les valeurs moyennes des temps de vie des fluorophores : 1 ns, 3,2 ns et 0,56 ns, pour les marqueurs Cy5.5, HPPH-car et ICG respectivement.

8.6 Influence de la fluorescence résiduelle

Cette section est consacrée à l'étude du phénomène de fluorescence résiduelle dû au transport des fluorophores exogènes par la voie sanguine. Les simulations numériques suivantes ont été conduites sur un modèle physique de 80 mm x 40 mm contenant une unique cible fluorescente avec une distribution "parfaite" en son sein ou avec un rapport de contraste de fluorescence entre la cible et les tissus environnants de 10 : 1 ou 100 : 1. L'inclusion de base en forme de "haricot" (voir Figure 8.15) est localisée à différentes profondeurs comprises entre 10 et 30 mm. Les coefficients d'absorption et de diffusion du milieu ambiant ont été fixés à $\mu_{ax} = \mu_{am} = 0,015 \text{ mm}^{-1}$ et $\mu'_{sx} = \mu'_{sm} = 1,2 \text{ mm}^{-1}$ (couple PO2 du tableau 8.1), afin de simuler la structure des tissus mammaires pour une longueur d'onde d'excitation de 710 nm. Le fluorophore utilisé pour les simulations est le Cyanine 5.5 (Cy5.5) dont les rapports de répartition étudiés sont décrits dans le tableau 8.2.

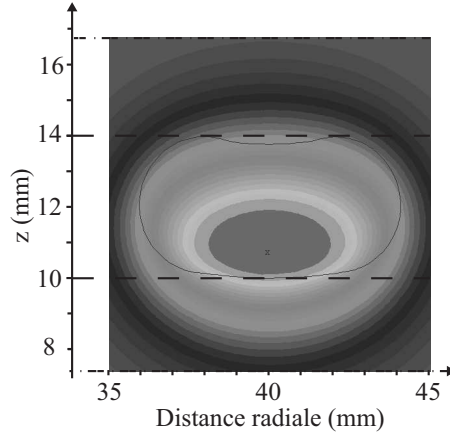


FIG. 8.15 – Contour r - z de la densité de photons fluorescents à la longueur d’onde d’émission à $t = 1,5$ ns pour une inclusion localisée entre 10 et 14 mm en profondeur dans le cas d’une concentration parfaite des fluorophores au sein de la tumeur.

TAB. 8.2 – Coefficients d’absorption des fluorophores de la cible et du milieu ambiant à l’excitation et à l’émission.

Fluorophores - cible (mm^{-1})		Ratio	Agents environnants (mm^{-1})	
μ_{fx}	μ_{fm}		μ_{fx}	μ_{fm}
0,0575	0,0287	100 : 1	$5,75 \cdot 10^{-4}$	$2,87 \cdot 10^{-4}$
		10 : 1	$5,75 \cdot 10^{-3}$	$2,87 \cdot 10^{-3}$

La comparaison des taux de fluence simulés avec différents rapports de contraste cible : milieu environnant est présentée sur la Figure 8.16. La Figure 8.16(a) montre le cas idéal pour lequel tous les fluorophores se concentrent dans la tumeur, soit aucune fluorescence n’est provoquée par les tissus environnants. Chaque taux de fluence présente un pic distinct localisé à la position de la lésion. Sur la Figure 8.16(b), le signal est perturbé par la présence de fluorescence résiduelle de $0,01 \mu\text{M}$ dans le milieu ambiant. Le maximum des profils de fluorescence se situe au niveau de la position de la cible lorsqu’elle est localisée à 10, 15 ou 20 mm. Pour des profondeurs supérieures à 20 mm, le flux de photon fluorescent généré par le milieu ambiant est plus important. Par conséquent, la détection de la tumeur par des méthodes de localisation devient délicate voire impossible. De la même façon, la Figure 8.16(c) présente les résultats simulés sur un modèle physique où la concentration des fluorophores dans la tumeur est imparfaite avec un rapport de 10 : 1. Dans ce cas, les profils de fluorescence sont fortement influencés par la fluorescence résiduelle et se confondent pour des objets situés à 20 mm et plus. Une méthode permettant d’éliminer la fluorescence des tissus environnants consiste à soustraire deux signaux simulés pour une position source-détecteur identique. Cette technique a été utilisée avec succès en tomographie optique diffuse [207].

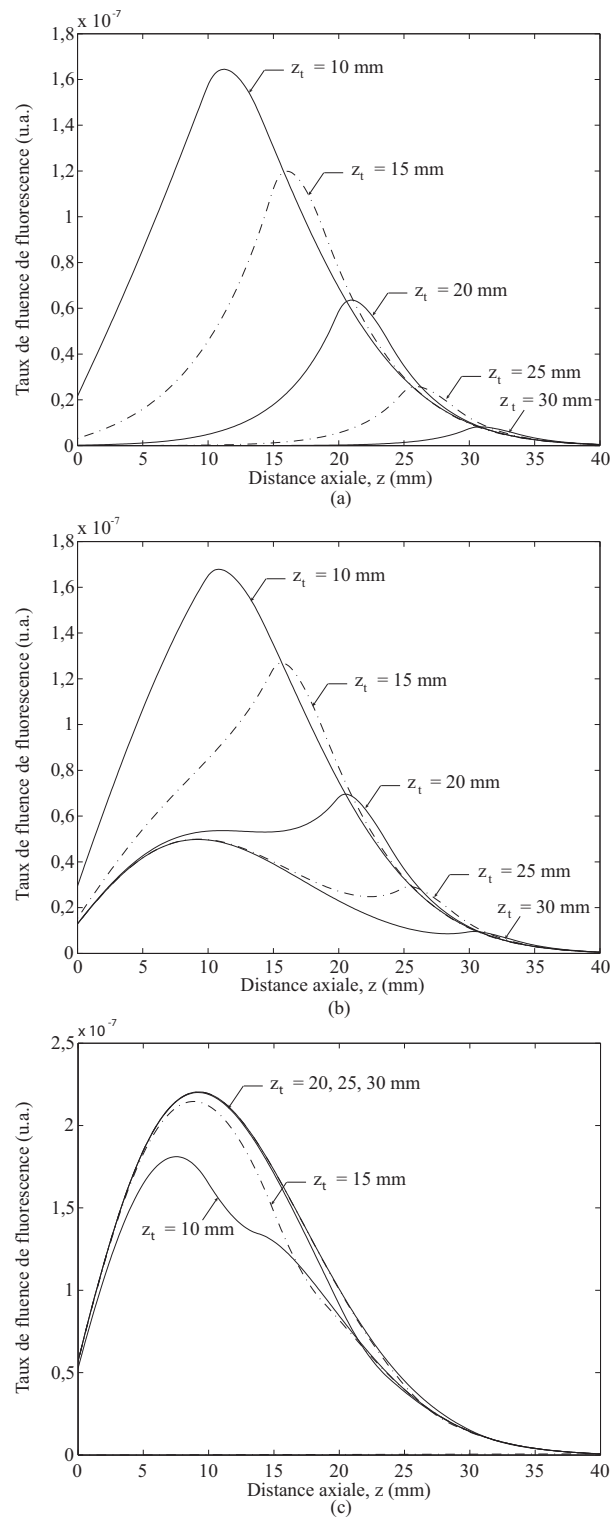


FIG. 8.16 – Profils de fluorescence selon la distance axiale à $t = 1,5$ ns pour différents rapports de contraste de fluorescence et pour des objets insérés dans le milieu biologique entre 10 et 30 mm en profondeur. $1 \mu\text{M}$ de Cy5.5 a été utilisée dans la cible, avec 0 (a), 0,01 (b), et 0,1 μM (c) dans les tissus environnants.

Les simulations suivantes ont permis de soustraire deux profils temporels : le premier est obtenu avec une lésion fluorescente insérée dans un milieu contenant également des fluorophores répartis de façon homogène ; le second signal temporel est calculé afin de simuler la mesure de la fluorescence résiduelle uniquement. En pratique clinique, la mesure du second signal serait effectuée “loin” de la source fluorescente. Les résultats obtenus par soustraction des deux cas de mesures sont ensuite comparés pour différents rapports de contraste.

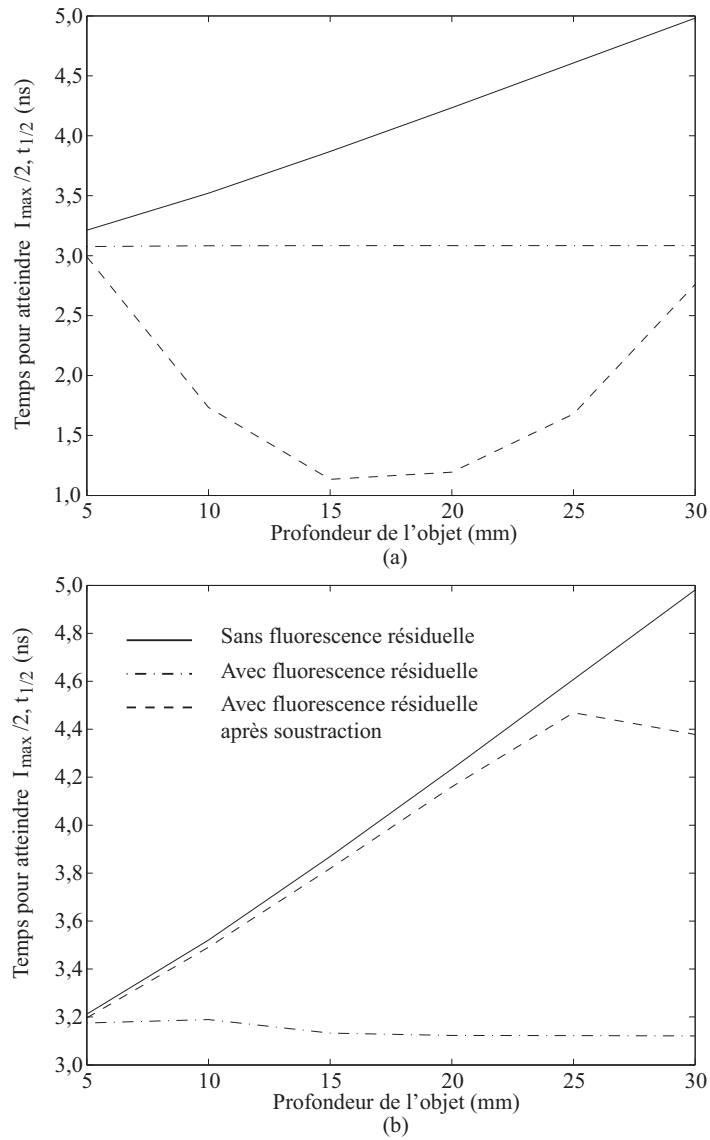


FIG. 8.17 – Graphe du temps de demi-montée des signaux de fluorescence en fonction de la profondeur de la cible avec deux rapports de contraste cible : milieu environnant, 10 : 1 (a) et 100 : 1 (b).

Sur la Figure 8.17, le temps de demi-montée, $t_{1/2}$, de l'intensité de fluorescence ré-émise est représenté en fonction de la profondeur de la cible fluorescente. L'étude du $t_{1/2}$ permet d'extraire des informations *a priori* sur la position de l'objet (voir section 8.1). Sur la Figure 8.17, les courbes “-.” sont les graphes du $t_{1/2}$ des intensités de fluorescence simulées avec la présence de fluorescence résiduelle. Les simulations sont testées pour des propriétés optiques correspondant aux rapports de contraste 10 : 1 et 100 : 1 reportés dans le tableau 8.2. Les résultats sont représentés sur les Figures 8.17(a) et 8.17(b) respectivement. Les courbes en trait continu sont les données obtenues pour une distribution parfaite à l'intérieure de l'objet à détecter. Enfin, les courbes pointillées font référence aux résultats obtenus après soustractions des deux profils précédents. Nous remarquons clairement que pour un rapport de 10 : 1, la méthode de soustraction ne permet pas d'éliminer la contribution des tissus environnants. Cependant, en prenant un rapport de contraste plus élevé (Figure 8.17(b)), nous retrouvons, après soustraction, la courbe $t_{1/2}$ simulée dans le cas idéal lorsque l'objet fluorescent est inséré à moins de 25 mm en profondeur (erreur inférieure à 2%).

Sur la Figure 8.18, le maximum du signal de fluorescence ré-émise est représenté en fonction de la position en profondeur de la cible. Les simulations reprennent les mêmes caractéristiques que celles décrites pour l'étude illustrée par la Figure 8.17. Le maximum de fluorescence est souvent analysé afin de déduire la concentration des fluorophores présents dans la cible tumorale (voir section 8.2). La Figure 8.18(a) montre que la technique de soustraction n'est pas efficace lorsque la fluorescence résiduelle est importante (rapport 10 : 1) tandis que la courbe du maximum de fluorescence est correctement reconstruite (erreur inférieure à 2%) avec un contraste de 100 : 1 (voir Figure 8.18(b)).

Ainsi, la méthode de soustraction utilisée afin de réduire l'importance des propriétés fluorescentes du milieu biologique environnant une cible tumorale a ses limites. L'extraction d'informations sur la position en profondeur et sur la concentration en fluorophores d'une lésion devient difficile à cause de la fluorescence résiduelle. Des recherches sont en cours afin de réduire ces difficultés grâce aux nanotechnologies. En effet, l'utilisation de nanostructures métalliques permettrait de modifier les caractéristiques intrinsèques des fluorophores [92, 93].

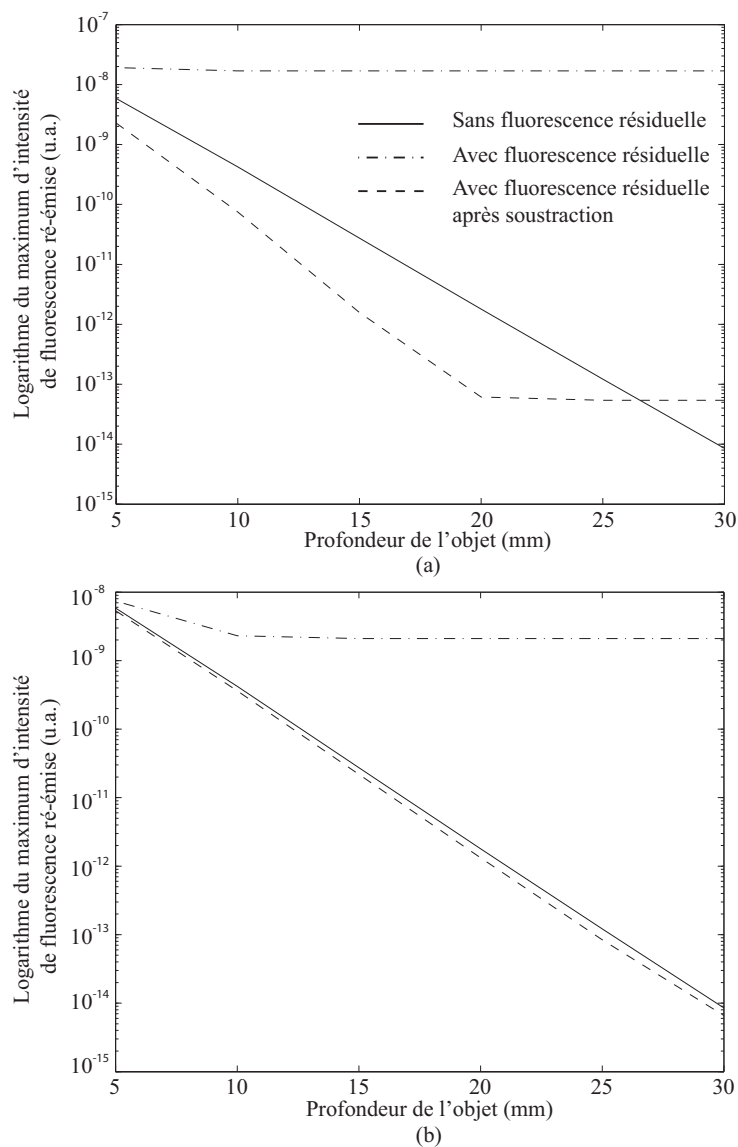


FIG. 8.18 – Représentation logarithmique du maximum d'intensité de fluorescence en fonction de la profondeur de l'objet avant et après soustraction avec les rapports de contraste : 10 : 1 (a) et 100 : 1 (b).

8.7 Tableau récapitulatif de l'influence des différents paramètres

Le tableau 8.3 reprend l'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre. Nous reportons, pour chaque étude, le paramètre significatif influencé par la variation étudiée. Nous indiquons également le type de mesure (réflectance ou transmittance) traduisant cette variation.

De plus, nous avons réalisé la première phase de conception d'un système expérimental comprenant : un protocole de mesure et la réalisation de fantômes biologiques (voir Annexe D). Nos futurs travaux permettront de confronter les résultats simulés décrits dans ce chapitre et les mesures expérimentales correspondantes. Cette validation expérimentale permettra d'obtenir de nouvelles informations sur la cinétique des fluorophores. Ainsi, elle complètera notre analyse de la sensibilité des signaux de fluorescence simulés par la méthode des éléments finis.

TAB. 8.3 – Tableau récapitulatif de l'influence des différents paramètres.

Variation	Paramètre significatif	Signal sensible à la variation
Profondeur de l'objet	Temps de demi-montée	Réflectance
Concentration en fluorophores	Intensité maximale	Réflectance
Dimension de l'interface supérieure de l'inclusion	Intensité maximale	Réflectance
Volume de l'objet à concentration égale	Intensité maximale	Transmittance
Profil de distribution	Intensité maximale	Réflectance et transmittance
Type de marqueur	Intensité maximale temps de demi-montée pente descendante	Réflectance et transmittance

Troisième partie

Résolution du problème inverse par optimisation non linéaire et applications

Chapitre 9

Résolution du problème inverse : théorie

Sommaire

9.1	Stratégies d'inversion en tomographie optique	120
9.1.1	Etat de l'art	120
9.1.2	Définition de la fonction objective	121
9.2	Méthodes d'optimisation non linéaire	123
9.2.1	Méthodes de Newton	124
9.2.2	Méthode des gradients conjugués	126
9.3	Spécifications des algorithmes implémentés	127
9.3.1	Informations <i>a priori</i>	127
9.3.2	Algorithme principal implémenté	128
9.3.3	Stratégie de redémarrage de l'algorithme des gradients conjugués	130
9.3.4	Adaptation du maillage	132

Le modèle direct résolu par la méthode des éléments finis nous a permis, dans le chapitre 8, d'analyser le rôle joué par de nombreux paramètres comme la concentration en fluorophores, la fluorescence résiduelle dans le milieu hôte, la taille de l'objet diffusant... Il s'agit à présent d'asseoir le concept à partir de la résolution du problème inverse en visant en première intention la détection de lésions tumorales précoces.

Comme nous l'avons précisé précédemment, l'algorithme de résolution inverse repose essentiellement sur la qualité, l'efficacité et la rapidité du problème direct. Cependant, le choix de la stratégie d'inversion influe également sur la qualité des images reconstruites. Nous présentons dans ce chapitre l'état de l'art du problème inverse en tomographie optique avant de décrire les deux méthodes de résolution non linéaires que nous avons implémentées : la méthode de Gauss-Newton et la méthode des gradients conjugués.

9.1 Stratégies d'inversion en tomographie optique

9.1.1 Etat de l'art

Le problème inverse en tomographie optique est non linéaire, ce qui suppose généralement une résolution itérative [208] pour laquelle différentes approches peuvent être envisagées. L'objectif général de la méthode de résolution consiste à reconstruire une cartographie des paramètres (μ_a, μ'_s) dans le cas de la tomographie diffuse et μ_{af} et/ou τ_f pour la tomographie de fluorescence. Plusieurs stratégies d'inversion ont été appliquées depuis 1990. Nous pouvons classer ces différentes approches en quatre catégories distinctes : les méthodes statistiques (random walk, filtrage de Kalman, modèle Bayésien...), les méthodes analytiques déterministes (rétroprojection, perturbation, développement de Taylor, transformée de Laplace...), les techniques algébriques (calculs de dérivées, ART...) et non linéaires (Levenberg-Marquardt, calcul du gradient, méthodes de Newton...). Nous présentons dans les tableaux 9.1 et 9.2 une liste non exhaustive des études principales qui ont été menées. Pour chaque étude, le domaine de résolution ainsi que les méthodes utilisées pour résoudre les problèmes direct et inverse sont précisées. Le terme "fantôme" indique que les données initiales sont obtenues expérimentalement, les milieux troubles étant simulés par des fantômes expérimentaux (voir Annexe D).

TAB. 9.1 – Etat de l'art en tomographie optique diffuse.

Année	Auteur	Domaine	Problème direct	Problème inverse
1990	Singer <i>et al.</i> [209]	Continu	Chaîne de Markov	Perturbation
1991	Arridge <i>et al.</i> [210]	Fréquentiel	Diffusion	Perturbation
1993	Graber <i>et al.</i> [211]	Fréquentiel	MC	Perturbation
1995	O'Leary <i>et al.</i> [212]	Fréquentiel	Diffusion	Perturbation
1996	Jiang <i>et al.</i> [213]	Fréquentiel	FEM - Fantôme	Taylor
1997	Colak <i>et al.</i> [214]	Continu	Analytique - Fantôme	Rétroprojection
1997	Walker <i>et al.</i> [215]	Fréquentiel	Fantôme	Rétroprojection
1998	Arridge <i>et al.</i> [216]	Temporel	FEM	Gradient
2000	Jiang <i>et al.</i> [217]	Continu	Fantôme	Newton
2000	Kolehmainen <i>et al.</i> [218]	Fréquentiel	FEM	Modèle Bayésien
2000	Gaudette <i>et al.</i> [219]	Fréquentiel	Diffusion	ART - SIRT
2001	Hayakawa <i>et al.</i> [220]	Fréquentiel	MC	Perturbation
2002	Prat [157]	Temporel	MC	Simplex
2003	Huang <i>et al.</i> [221]	Fréquentiel	FEM - Fantôme	Gradient

TAB. 9.2 – Etat de l'art en tomographie optique de fluorescence.

Année	Auteur	Domaine	Problème direct	Problème inverse
1996	O'Leary <i>et al.</i> [222]	Fréquentiel	Diffusion	ART
1997	Chang <i>et al.</i> [223]	Continu	MC	Gradient
1997	Paithankar <i>et al.</i> [224]	Fréquentiel	FDM	Newton
1997	Wu <i>et al.</i> [225]	Temporel	Fantôme	Laplace
1998	Jiang <i>et al.</i> [226]	Fréquentiel	FEM	Levenberg-Marquardt
1999	Chernomordik <i>et al.</i> [227]	Continu	Random walk	Random walk
1999	Roy <i>et al.</i> [228]	Fréquentiel	FEM	Newton modifié
2001	Ntziachristos <i>et al.</i> [229]	Continu	Born Rytov	ART
2002	Eppstein <i>et al.</i> [230]	Fréquentiel	FDM	Modèle Bayésien
2003	Klose <i>et al.</i> [231]	Continu	FDM	Quasi Newton
2003	Sevick-Muraca <i>et al.</i> [232]	Fréquentiel	FEM	Filtre de Kalman
2004	Quan <i>et al.</i> [233]	Temporel	MC	Rétroprojection
2004	Godavarty <i>et al.</i> [234]	Fréquentiel	Fantôme	Modèle Bayésien
2005	Lam <i>et al.</i> [235]	Temporel	Diffusion	Méthode algébrique
2005	Milstein <i>et al.</i> [236]	Temporel	Diffusion	Modèle Bayésien
2006	Laidevant [237]	Temporel	Diffusion	Analytique

9.1.2 Définition de la fonction objective

Dans le chapitre 4, nous avons introduit le caractère mal posé du problème inverse en tomographie optique, au sens où au moins une des trois conditions n'est pas vérifiée : existence, unicité et stabilité de la solution. En effet, l'existence et l'unicité sont les deux conditions classiques pour la résolution d'équation. L'existence peut souvent être assurée en élargissant l'ensemble des solutions. L'unicité d'un problème inverse peut être obtenue en résolvant le problème pour un grand choix d'estimation initiale. La stabilité est une condition liée au problème physique. Elle signifie qu'une petite perturbation sur les données observées n'entraîne qu'une faible erreur sur la solution. Malheureusement, cette condition n'est jamais vérifiée dans le cas de la tomographie optique. Pour un tel problème d'optimisation mal posé et non linéaire, la méthode de résolution adéquate est itérative. Le principe général du processus d'optimisation est représenté Figure 9.1.

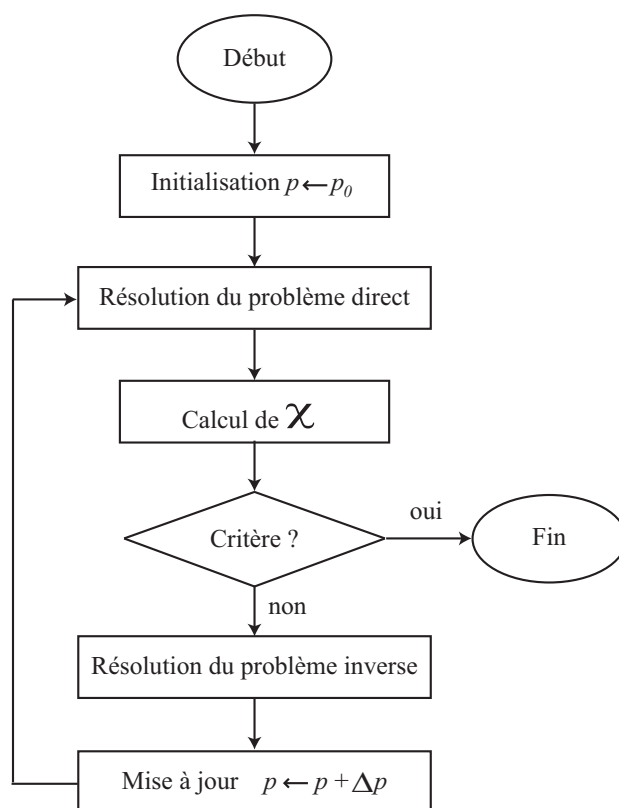


FIG. 9.1 – Principe général du processus d’optimisation : χ est la fonction objective, p les paramètres du modèle à optimiser, p_0 les valeurs initiales et Δp la variation calculée à chaque itération. Les critères d’arrêt sont décrits dans la section 9.3.

Il s’agit de définir les paramètres p d’un modèle optimal par la minimisation d’une fonction objective ou fonction coût, notée χ . χ représente la fonction des écarts entre les données mesurées et les données simulées à partir du modèle à ajuster telle que :

$$\chi(p) = \frac{1}{2} \|z - F(p)\|^2 \quad (9.1)$$

F est l’opérateur du problème direct, $p = (p_1, \dots, p_N)^T \in \mathfrak{R}^N$ est la quantité d’intérêt et $z = (z_1, \dots, z_M)^T \in \mathfrak{R}^M$ représente les données mesurées. L’algorithme de résolution itérative d’un problème non linéaire est alors décrit par différentes étapes comme illustré sur la Figure 9.1 :

1. un modèle initial est résolu par le problème direct à partir de p_0 . Dans la suite de notre étude, le problème direct est résolu par la méthode des éléments finis,
2. le vecteur de mise à jour Δp_n pour l’itération n est ensuite évalué par la méthode d’optimisation choisie,
3. un nouveau modèle est établi tel que $p_{n+1} = p_n + \Delta p_n$,
4. on réitère les deux étapes précédentes jusqu’à ce que la fonction objective atteigne un minimum.

Le nombre d'itérations nécessaires pour minimiser la fonction objective dépend de la non linéarité du problème, de la stratégie d'inversion et du modèle initial choisis. Les itérations sont souvent contrôlées par le critère de fin de Morozov [238]. Ce principe de divergence force les itérations à se poursuivre tant que la fonction objective est supérieure à ϵ , une valeur de tolérance fixée par l'utilisateur (typiquement de l'ordre de 1.10^{-5}).

9.2 Méthodes d'optimisation non linéaire

Les méthodes d'optimisation non linéaires ont l'avantage de présenter une convergence rapide à proximité d'un minimum mais sont très sensibles aux choix du modèle de départ et aux minima locaux. Les méthodes stochastiques n'exigent pas le calcul de dérivées mais demandent une étape importante de calibration ce qui requiert de nombreuses résolutions du problème direct et par conséquent de longs efforts et temps de calculs. Les méthodes d'optimisation non linéaires par calcul de dérivées semblent donc être la meilleure approche dans le cas d'études présentant un grand nombre de paramètres inconnus. Il s'agit de méthodes de descente caractérisant le vecteur de mise à jour Δp_n par une direction de descente d_n et un pas de descente α_n tel que :

$$\Delta p_n = \alpha_n d_n \quad (9.2)$$

Les stratégies d'inversion se différencient par le choix de d_n et α_n . Tandis que des méthodes élaborées convergent en peu d'itérations mais exigent le calcul de gradients et de dérivées secondes, d'autres approches plus simples convergent plus lentement. Nous décrivons dans cette partie la méthode de Newton et ses variantes ainsi que les techniques basées sur le calcul de gradients. Les approches évoquées dans ce chapitre reposent sur le calcul de nombreuses dérivées. Aussi, la définition préalable de quelques grandeurs s'imposent.

Tout d'abord, le gradient $\nabla\chi$ de la fonction objective est défini par :

$$\nabla\chi = \frac{\partial\chi}{\partial p_i} \quad (9.3)$$

p_i est le $i^{ème}$ paramètre recherché tel que $p = (p_1, \dots, p_N)^T \in \mathfrak{R}^N$ et N représente le nombre de degrés de liberté choisis pour le domaine étudié. Ainsi, sous sa forme discrète, $\nabla\chi$ est un vecteur de longueur N . La matrice Hessienne H_χ est la dérivée seconde de la fonction objective telle que :

$$H_\chi = \frac{\partial^2\chi}{\partial p_i \partial p_j} \in \mathfrak{R}^N \times \mathfrak{R}^N \quad (9.4)$$

Enfin, la matrice jacobienne J est définie par :

$$J = \frac{\partial F_k}{\partial p_i} \quad (9.5)$$

avec $j = 1, 2 \dots M$. Sous sa forme discrète, J est une matrice de dimensions $M \times N$ avec M le nombre de mesures et N le nombre de degrés de liberté de p .

De plus, à partir de l'expression de la fonction objective 9.1, nous introduisons, par souci de clareté, la variable $v(p) = z - F(p)$ telle que :

$$\chi(p) = \frac{1}{2} \|v(p)\|^2 \quad (9.6)$$

Dans la suite du développement, nous considérons que F admet des dérivées premières et secondes continues dans l'espace de Hilbert, alors F^{-1} existe localement au voisinage de p . Enfin, nous posons le développement en série de Taylor de $\chi(p)$:

$$\chi(p + \Delta p) = \chi(p) + \nabla\chi \Delta p + \frac{1}{2} H_\chi \Delta p^2 + O(\|\Delta p\|^3) \quad (9.7)$$

9.2.1 Méthodes de Newton

Dans un contexte d'optimisation, la recherche du minimum de la fonctionnelle χ peut être ramenée à la recherche du point qui annule son gradient à l'itération courante $n + 1$. Nous pouvons poser à partir des équations 9.6 et 9.7 :

$$\nabla\chi(p_{n+1}) = v'(p_n) + v''(p_n) \Delta p_n = 0 \quad (9.8)$$

c'est-à-dire :

$$\begin{aligned} \Delta p_N &= -[v''(p)]^{-1} v'(p) \\ p_{n+1} &= p_n - H_{\chi_n}^{-1} \nabla\chi_n \end{aligned} \quad (9.9)$$

La méthode de Newton standard [217, 224] exige de connaître la matrice Hessienne et le gradient de la fonction objective 9.6. Le calcul de dérivées secondes étant généralement difficile, la méthode de Newton est rarement utilisée sous la forme présentée dans l'équation 9.9. La méthode de Gauss-Newton (GN) ou Quasi Newton (QN) permet de remplacer la matrice Hessienne par une approximation du premier ordre fonction de la matrice Jacobienne. La méthode de cette variante consiste tout d'abord à exprimer le Hessien H_χ par [239] :

$$\begin{aligned} H_\chi &= v'(p) v'(p) + v''(p) v(p) \\ &= F'(p) F'(p) + \sum_{i=1}^k F_i''(p) (z_i - F_i(p)) \end{aligned} \quad (9.10)$$

Lorsque que la fonction χ tend vers le minimum recherché :

$$\sum_{i=1}^k F_i''(p) (g_i - F_i(p)) \approx 0 \quad (9.11)$$

alors la fonction objective 9.7 devient :

$$\begin{aligned}
 \chi(p + \Delta p) &= \chi(p) + \chi'(p)\Delta p + \frac{1}{2}\chi''(p)\Delta p^2 & (9.12) \\
 &= \chi(p) + (v'(p) v(p)) \Delta p + \frac{1}{2} (v'(p) v'(p)) \Delta p^2 \\
 &= \chi(p) + F'(p) (z - F(p)) \Delta p + \frac{1}{2} F'(p) F(p) \Delta p^2
 \end{aligned}$$

En posant $\nabla\chi = 0$, nous avons :

$$\Delta p \cdot \nabla\chi = F'(p) (z - F(p)) + \Delta p F'(p) F'(p) = 0 \quad (9.13)$$

d'où :

$$\Delta p = [F'(p) F'(p)]^{-1} F'(p) (z - F(p)) \quad (9.14)$$

avec $[F'(p) F'(p)]^{-1}$ la formulation inverse de $F'(p)$ de Moore Penroe [240]. Nous obtenons ainsi la forme itérative de Gauss Newton [231] :

$$\begin{aligned}
 \Delta p_{GN} &= [J^T J]^{-1} J^T (z - F(p)) & (9.15) \\
 p_{n+1} &= p_n + \Delta p_{GN}
 \end{aligned}$$

Une méthode alternative consiste à approximer le terme de dérivée seconde de l'équation 9.10 par αI où α est une constante positive et I est la matrice identité. Cette approximation remplace donc l'hypothèse 9.11 par :

$$\sum_{i=1}^k F_i''(p)(g_i - F_i(p)) \approx \alpha I \quad (9.16)$$

Comme présentée par l'équation 9.12, la fonction objective devient :

$$\begin{aligned}
 \chi(p + \Delta p) &= \chi(p) + (v'(p) v(p)) \Delta p + \frac{1}{2} (v'(p) v'(p) + \alpha I) \Delta p^2 & (9.17) \\
 &= \chi(p) + F'(p) (z - F(p)) \Delta p + \frac{1}{2} (F'(p) F(p) + \alpha I) \Delta p^2
 \end{aligned}$$

De la même manière, en posant $\nabla\chi = 0$:

$$\Delta p \cdot \nabla\chi = F'(p) z - F'(p) F(p) + (F'(p) F'(p) + \alpha I) \Delta p = 0 \quad (9.18)$$

le vecteur de mise à jour Δp devient :

$$\Delta p = [F'(p) F(p) + \alpha I]^{-1} F'(p) (z - F(p)) \quad (9.19)$$

Nous obtenons ainsi la forme itérative de la méthode de Levenberg-Marquardt [241, 242] :

$$\begin{aligned}\Delta p_{LM} &= [J^T J + \alpha_n]^{-1} J^T (z - F(p)) \\ p_{n+1} &= p_n + \Delta p_{LM}\end{aligned}\tag{9.20}$$

La méthode de Levenberg-Marquardt consiste en fait à amorcer le processus d'optimisation comme la méthode classique de plus grande pente puis d'évoluer progressivement vers une formulation de Gauss au fil des itérations. Elle permet également de contrôler la stabilité de la solution et de limiter le caractère mal posé du problème inverse en régularisant le système par la méthode de Tikhonov [216, 218, 237] telle que :

$$\chi(p_{n+1}) = \frac{1}{2} \|z - F(p_n)\|^2 + \alpha_n A(p_n)\tag{9.21}$$

où $A(p_n) \geq 0$ et $\alpha_n > 0$. Le choix le plus commun pour $A(p_n)$ est de la forme quadratique suivante [216, 237] :

$$A(p_n) = \|L(p_n - \hat{p}_n)\|^2\tag{9.22}$$

avec L l'opérateur de régularisation ($L = I$ pour le schéma de Tikhonov classique) et \hat{p}_n est une estimation *a priori* de p_n . Le choix du paramètre de régularisation est aussi stratégique. La valeur du paramètre de contrôle α_n est discutée par Bakushinskii [243] et généralement calculée de manière itérative par :

$$\alpha_n = p_n - p_0\tag{9.23}$$

où p_0 est le vecteur-solution initial. Beaucoup d'études ont été menées à ce sujet. Nous ne développerons pas ce point ici. Pour plus de détails, nous invitons le lecteur à se reporter aux articles [244–246].

9.2.2 Méthode des gradients conjugués

L'algorithme non linéaire des gradients conjugués (NGC) est considéré comme étant un des processus d'optimisation les plus efficaces. Les méthodes de type Newton sont réputées pour exiger une grande capacité de mémoire et la complexité de calcul augmente considérablement (de manière quadratique) avec le nombre de paramètres recherchés. Pour de larges problèmes, c'est-à-dire un nombre élevé de degrés de liberté, le calcul de la matrice Hessienne est coûteuse. Les méthodes de gradients conjugués évitent le calcul direct de la matrice Hessienne. L'augmentation du temps et de la complexité de calcul est linéaire en fonction du degré de liberté. Cependant, la recherche des directions de descente optimales est moins efficace. Les méthodes NGC convergent lentement. Le nombre d'itérations nécessaires pour atteindre une convergence globale est plus élevé pour les techniques NGC comparés à celles de Newton. Néanmoins, la complexité de calcul de chaque itération étant

moindre, la convergence globale pour de larges problèmes est plus rapide. Une comparaison précise des méthodes appliquées à la tomographie de fluorescence résolue en temps est décrite dans le chapitre 10. Nous nous attelons ici à présenter les techniques d'optimisation non linéaires basées sur le calcul du gradient de la fonction objective uniquement. Les développements suivant sont inspirés de l'ouvrage [247].

La direction de descente initiale (voir équation 9.2) est $d_0 = -\nabla\chi(p_0)$ et les autres directions sont contruites à partir des directions précédentes par la technique d'algèbre linéaire posée par Gramm-Schmidt [248]. Les directions de descente des gradients conjugués sont calculées par :

$$d_{n+1} = -\nabla\chi_{n+1} + \beta_n d_n \quad (9.24)$$

Le pas β_n est fixé par le choix de la variante de l'algorithme des gradients conjugués. Les deux techniques les plus courantes sont l'algorithme de Polak-Ribière (PR) [249] et celui de Fletcher-Reeves (FR) [250] :

$$\beta_n^{PR} = \frac{\nabla\chi_{n+1}^T(\nabla\chi_{n+1} - \nabla\chi_n)}{\|\nabla\chi_n\|^2} \quad (9.25)$$

$$\beta_n^{FR} = \frac{\nabla\chi_{n+1}^T \nabla\chi_{n+1}}{\|\nabla\chi_n\|^2} \quad (9.26)$$

Les travaux menés par Powell [251] démontrent que la méthode de Fletcher-Reeves admet une convergence globale de meilleure qualité. Cependant, l'algorithme de Polak-Ribière est plus efficace dans plusieurs situations, notamment pour des études en tomographie optique diffuse [216, 221, 251]. C'est donc cette dernière que nous développerons pour résoudre le problème inverse en tomographie optique de fluorescence.

9.3 Spécifications des algorithmes implémentés

9.3.1 Informations *a priori*

Malgré des progrès considérables dans les techniques de modélisation et de reconstruction d'images, le caractère mal posé de l'imagerie optique limite l'efficacité des stratégies d'inversion et par conséquent la qualité des images reconstruites. Une façon d'améliorer la performance du processus de reconstruction est d'utiliser le maximum d'informations *a priori*. Des informations anatomiques peuvent être obtenues par l'association d'autres techniques d'imagerie telles que l'IRM [40, 252, 253] ou l'imagerie acoustique [221, 254–256]. Les éléments anatomiques fournis par ces techniques permettent alors d'améliorer le modèle physique et d'augmenter la stabilité du système. En effet, toutes les informations utilisées à bon escient afin de définir au mieux le problème direct permettront de simuler des données réalistes ce qui aura bien entendu pour conséquence d'améliorer l'efficacité du problème inverse et la résolution des images reconstruites [257, 258].

Par ailleurs, la stabilité du système peut également être améliorée par des processus de régularisation tels que la méthode de Tikhonov que nous avons évoquée dans la section précédente. Une autre approche exploitée par plusieurs chercheurs [218, 230, 234, 236] consiste à considérer le problème inverse selon un modèle Bayésien. Enfin, les quantités physiques recherchées par la résolution du problème inverse (typiquement (μ_a, μ'_s) dans le cas de la tomographie diffuse et μ_{af} et/ou τ_f pour la tomographie de fluorescence) peuvent être limitées par des contraintes de valeurs inférieures et supérieures. Un intervalle peut être considéré d'après notre connaissance préalable des caractéristiques des agents fluorescents (Tableaux 2.2 et 2.3) et des valeurs moyennes des paramètres optiques des tissus biologiques (Tableau A.1). L'utilisation de contraintes bornées permet d'éviter d'atteindre des valeurs aberrantes et accélérer l'algorithme d'optimisation.

9.3.2 Algorithme principal implémenté

Dans nos travaux, l'algorithme de résolution du problème inverse a été développé sous l'environnement Matlab. La version réalisée se base sur le principe de tomographie de fluorescence résolue en temps par la méthode des éléments finis en tant que modèle direct. L'organigramme 9.2 représente le processus détaillé de la résolution du problème inverse. L'algorithme principal reprend l'ensemble des étapes de l'organigramme. Nous présentons l'entête de la fonction d'optimisation non linéaire :

$$p = \text{optimnl}(\text{methode}, z, p_{inf}, p_{sup}, n_{max}, \epsilon, \epsilon_{dir}, \epsilon_{pas}); \quad (9.27)$$

Cette fonction prend en paramètres d'entrée les spécifications présentées dans le tableau 9.3 et retourne les quantités physiques recherchées par la résolution du problème inverse (typiquement μ_a et μ'_s dans le cas de la tomographie diffuse et μ_{af} pour la tomographie de fluorescence).

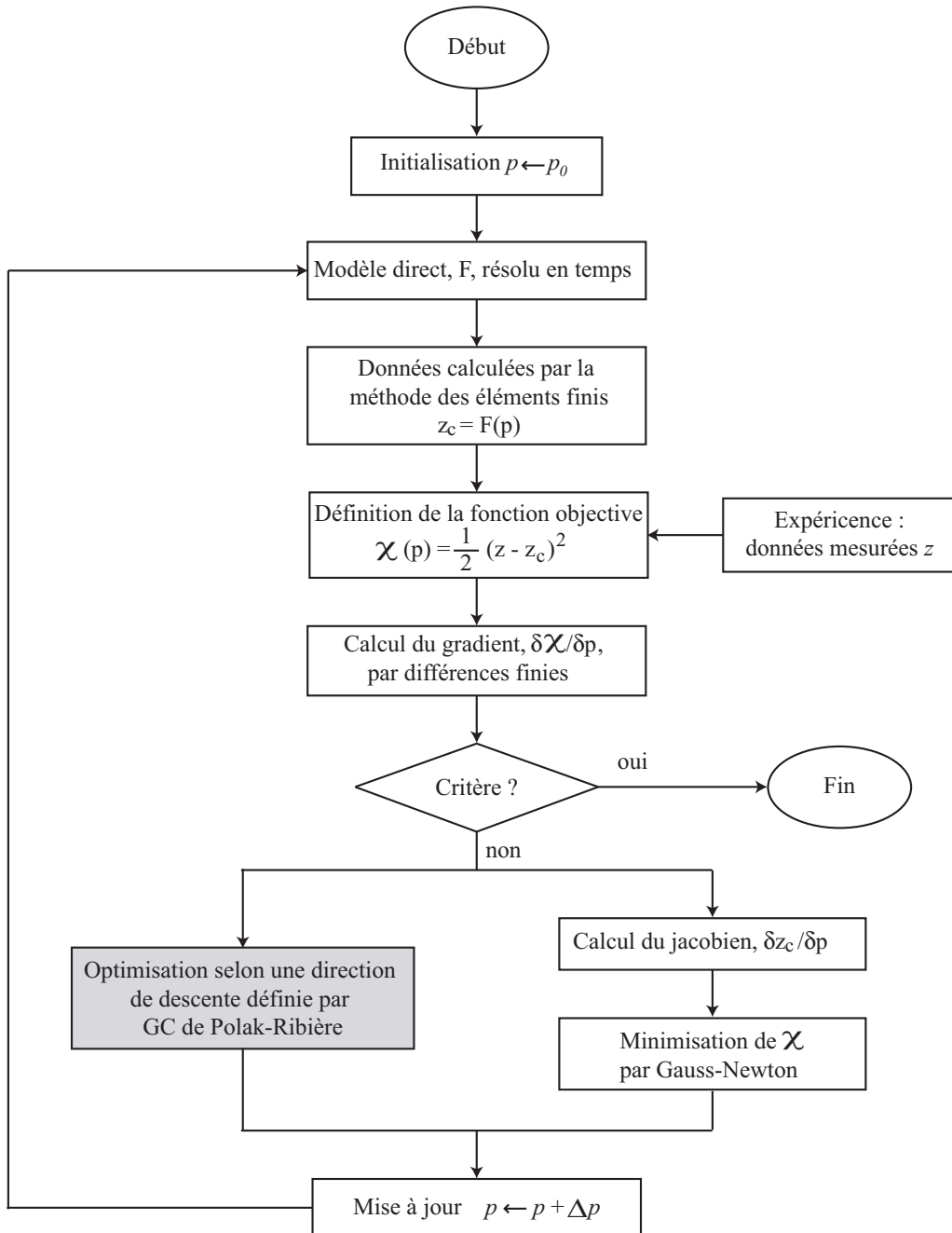


FIG. 9.2 – Processus d'optimisation détaillé.

TAB. 9.3 – Spécifications des entrées et sortie de la fonction d’optimisation *optimnl* 9.27.

Nom	Type	Description
ϵ	Réel positif	Facteur de tolérance global (critère d’arrêt)
ϵ_{dir}	Réel positif	Facteur de tolérance de recherche de direction de descente
ϵ_{pas}	Réel positif	Pas de descente maximal
n_{max}	Entier strictement positif	Nombre maximal d’itérations (critère d’arrêt)
<i>methode</i>	Chaîne de caractères : ‘gc’ ou ‘gn’	Choix de la méthode d’optimisation non linéaire : gradients conjugués ou Gauss-Newton
p, p_{inf}, p_{sup}	Vecteurs de réels positifs de longueur N , le nombre de degrés de liberté	Quantité physique d’intérêt, Contrainte de valeurs inférieures et supérieures de p
z	Vecteur de longueur M , le nombre de mesures	Données mesurées

9.3.3 Stratégie de redémarrage de l’algorithme des gradients conjugués

La stratégie de redémarrage de l’algorithme est une technique couramment employée par les procédures d’optimisation par la méthode des NGC [259]. Le but est de redémarrer une nouvelle itération en définissant une nouvelle direction de descente sous certaines contraintes. Cette étape est insérée dans l’organigramme 9.2 (partie grisée). Elle permet de rafraîchir l’algorithme en supprimant les données et en renouvelant l’itération si la direction d_{n+1} satisfait l’équation :

$$d_{n+1} = r_{n+1} + \beta_{n+1}d_n < \epsilon_{dir} \quad (9.28)$$

Typiquement, ϵ_{dir} est compris entre 1.10^{-3} et 1.10^{-5} , nous choisissons pour nos expériences une valeur de 1.10^{-4} . Cette étape permet de différencier les itérations majeures et mineures dans un processus d’optimisation par NGC. Une itération majeure est définie par une étape générant une nouvelle estimation de la solution, c’est-à-dire une étape validée. Une itération mineure est une étape “test” qui a été rejetée car la nouvelle direction de descente ne satisfait pas l’équation 9.28. De plus, si le processus exige plus de 20 itérations mineures successives, l’algorithme NGC est stoppé prématurément.

Les deux algorithmes d'optimisation développés sous Matlab sont résumés ci-dessous : NGC (1) et GN (2). Une comparaison précise des deux méthodes (Gauss-Newton et Polak-Ribière) est décrite dans le chapitre 10 où plusieurs cas d'étude sont présentés.

Algorithme 1 : Gradient conjugué de Polak-Ribière

```

1 Choisir  $p_0$ 
2  $d_0 = r_0 = -\nabla\chi(p_0)$ 
3 Poser  $n = 0$ 
4 Tant que  $\chi(p_n) > \epsilon$  et  $n < n_{max}$  faire
6   Trouver  $\alpha_n$  qui minimise  $F(p_n + \alpha_n d_n)$ 
7    $p_{n+1} = p_n + \alpha_n d_n$ 
8    $r_{n+1} = -\nabla\chi(p_{n+1})$ 
9    $\beta_{n+1} = \max\left(\frac{r_{n+1}^T(r_{n+1}-r_n)}{r_n^T r_n}, 0\right)$ 
10   $d_{n+1} = r_{n+1} + \beta_{n+1} d_n$ 
11  Si  $d_{n+1} < \epsilon_{dir}$  alors
12    | Aller à 6
13  Fin si
14  Si  $n_{mineure} > 20$  alors
15    | Quitter
16  Fin si
17   $n = n + 1$ 
18 Fin tant que

```

Algorithme 2 : Gauss-Newton

```

1 Choisir  $p_0$  et poser  $n=0$ ;
2 Tant que  $\nabla\chi(p_n) > \epsilon$  et  $n < n_{max}$  faire
3   Calculer le pas optimal dans la direction de descente  $d_n = z - F(p_n)$ 
4    $\alpha_n = [J^T J]^{-1} J^T$ 
5    $p_{n+1} = p_n + \alpha_n d_n$ 
6    $n = n + 1$ 
7 Fin tant que

```

9.3.4 Adaptation du maillage

Nous avons analysé dans la section 7.3 l'importance de la stratégie de maillage sur la qualité de modélisation du problème directe. Il apparaît donc difficile d'obtenir une approximation correcte de la cartographie des paramètres à reconstruire par la résolution du problème inverse sans avoir un modèle direct correctement adapté à l'expérience. Nous proposons donc d'adapter le maillage du modèle à chaque itération du processus non linéaire.

Nous choisissons, tout d'abord, de diviser le domaine d'étude initial en plusieurs pixels de dimension 2×2 mm. Le nombre de pixels correspond au nombre de degrés de liberté à évaluer par le problème inverse. Chaque pixel est une inconnue du système d'équation à résoudre par une méthode d'optimisation non linéaire. Un pixel recouvre une zone géométrique pouvant contenir plusieurs noeuds. A chaque itération, le maillage est adapté sur les zones définies par les pixels. Si un pixel est défini comme un élément pivot pour lequel la direction de descente est inférieure à ϵ_{dir} et le pas de progression est inférieur à 1.10^{-2} , alors la région du maillage couverte par ce pixel pivot est resserrée. Si ce n'est pas le cas, la zone correspondante est relâchée. Le raffinement du maillage est contrôlé par le paramètre h qui représente la taille maximale des éléments. Si le pixel est un élément pivot $h = 0,8$, sinon $h = 1,2$. Un pixel ne peut pas subir deux raffinements successifs.

Chapitre 10

Résolution du problème inverse : applications

Sommaire

10.1	Exploitation des profils temporels de fluorescence	135
10.2	Considération d'un objet fluorescent	136
10.2.1	Description du modèle et informations <i>a priori</i>	136
10.2.2	Résultats et discussion	139
10.3	Considération de deux objets fluorescents	142
10.3.1	Description du modèle sans fluorescence résiduelle	142
10.3.2	Absence de fluorescence résiduelle : analyse des images reconstruites	146
10.3.3	Description du modèle avec fluorescence résiduelle	148
10.3.4	Présence de fluorescence résiduelle : résultats et discussion	149

L'imagerie médicale en général joue un rôle important dans la détection, le traitement et le suivi du cancer. La spectroscopie optique de fluorescence est particulièrement réputée pour son caractère non invasif; c'est pourquoi de nombreuses recherches sont menées pour développer le potentiel de la reconstruction d'image à partir de cette technique (voir Tableau 9.2). La plupart des travaux ont montré leur performance de résolution dans les domaines spatial, spectral et fréquentiel. Notre contribution à ce développement se positionne sur l'étude des profils de fluorescence résolus en temps. En effet, les techniques de résolution temporelle offrent l'avantage de fournir un plus grand nombre d'informations structurelles et informelles que les autres techniques (CW et FDPM). Quelques équipes de recherche ont déjà pris l'initiative d'exploiter les possibilités des signaux de fluorescence temporels pour la résolution du problème inverse. Wu *et al.* [225] et Laidevant *et al.* [237] proposent une méthode analytique de reconstruction; Lam *et al.* [235] et Quan *et al.* [233] appliquent des algorithmes algébriques (ART et rétroprojection). Toutefois, l'efficacité de ces techniques est mise en cause par les multiples diffusions que subissent les photons lors de leur propagation dans les tissus biologiques.

Par ailleurs, les études citées ci-dessus sont généralement appliquées sur des milieux circulaires (Figure 3.2(b)). Cette géométrie de mesure est idéale pour l'imagerie du cerveau [105, 106] et des tissus mammaires [107, 108] mais ne s'adapte pas à toutes les parties du corps. Si la représentation du milieu étudié n'est pas circulaire mais rectangulaire ou cubique, les auteurs admettent que l'illumination et les mesures peuvent être effectuées sur chaque face du domaine. Or, encore une fois, en pratique, il est difficile voire impossible d'explorer ainsi certaines parties du corps. La représentation que nous avons choisie dans l'ensemble du document est une structure rectangulaire dite "slab" (Figure 3.2(a)). Notre géométrie de mesure permet uniquement le positionnement de la source et des détecteurs sur les deux faces supérieure et inférieure. Elle imite le cas pratique où les tissus biologiques sont comprimés entre deux plaques parallèles. Lorsque les travaux publiés dans ce domaine évoquent la possibilité de mesurer les signaux sur l'ensemble de la limite externe du domaine, ceci se rapproche des procédés exploités en radiologie ou en IRM. Les techniques linéaires ART ou rétroprojection semblent alors envisageables (voir Figure 10.1). Cependant, comme nous l'avons cité précédemment, le fort caractère diffusant des tissus biologiques ne permet pas ce genre de considérations. Le problème inverse en tomographie diffuse ou de fluorescence est clairement mal posé et non linéaire.

Enfin, dans la section 8.6, nous avons mis en évidence l'influence de la fluorescence résiduelle sur les profils de mesure. En effet, la détection de zones de fluorescence peut être compromise par l'effet des tissus environnants. Ces derniers peuvent être à l'origine d'une autofluorescence causée par les constituants endogènes du milieu ou d'un phénomène de fluorescence résiduelle dû au transport des fluorophores exogènes par la voie sanguine. En fonction du rapport de contraste de fluorescence entre la cible et les tissus environnants, les signaux schématisés sur la Figure 10.1 peuvent être atténués par un signal parasite qui ne permettrait pas une mise en évidence si claire de la position de la cible fluorescente.

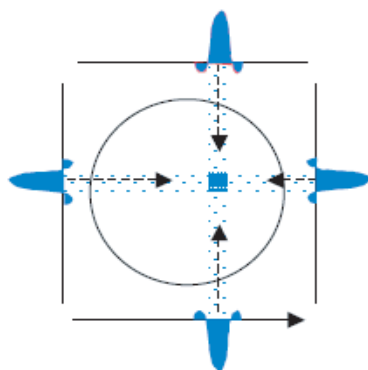


FIG. 10.1 – Illustration du principe de rétroprojection filtrée extraite de [260].

Dans ces conditions, en tenant compte des limitations géométriques citées ci-dessus, de l'éventuelle présence de fluorescence résiduelle et des conditions de résolution temporelle, nous souhaitons exploiter les performances des deux méthodes de résolution non linéaires décrites dans le chapitre 9 : Gauss-Newton et les gradients conjugués. Ce chapitre présente nos résultats (images reconstruites) après implémentation de ces deux techniques et illustre la comparaison des propriétés de convergence. Ces résultats ont fait l'objet d'un article soumis à une revue internationale [261].

10.1 Exploitation des profils temporels de fluorescence

Nous rappelons brièvement la définition de la fonction objective décrite dans le chapitre 9. χ représente la fonction des écarts entre les données mesurées et les données simulées à partir du modèle à ajuster telle que :

$$\chi(p) = \frac{1}{2} \|z - F(p)\|^2 \quad (10.1)$$

F est l'opérateur du problème direct, $p = (p_1, \dots, p_N)^T \in \mathfrak{R}^N$ est la quantité d'intérêt et $z = (z_1, \dots, z_M)^T \in \mathfrak{R}^M$ représente les données mesurées.

L'analyse temporelle des signaux de fluorescence permet de considérer différentes variables. Les vecteurs z et $F(p)$ sont définis par la concaténation des moments d'ordres 0, 1 et 2, le temps $t_{1/2}$ et le maximum d'intensité. La Figure 10.2 illustre l'ensemble de ces variables.

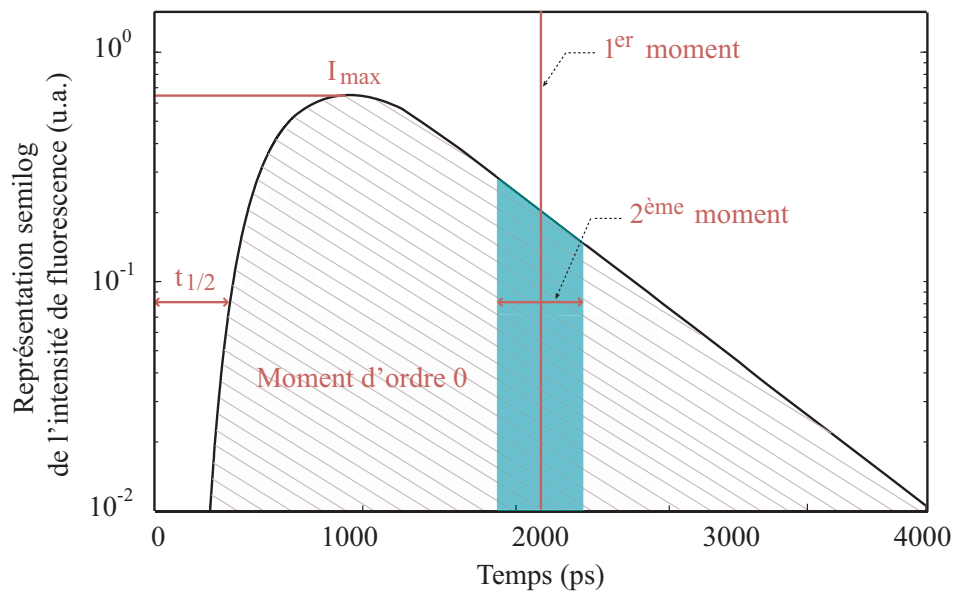


FIG. 10.2 – Représentation logarithmique d'un signal de fluorescence résolu en temps et illustration des variables clés du processus d'optimisation.

Le moment d'ordre 0 correspond à l'intégration de l'intensité lumineuse sur l'ensemble de l'intervalle temporel (équation 10.3). Il est équivalent à l'intensité mesurée en mode continu. Le moment d'ordre 1 représente le temps moyen d'arrivée des photons au point de mesure (équation 10.3). Le second moment représente la variance du signal (équation 10.3) et le $t_{1/2}$ est le temps nécessaire pour atteindre la moitié de l'intensité maximale de fluorescence, I_{max} . Les variables z et $F(p)$ sont donc des vecteurs de longueurs ($5 \times N_S \times N_D$) avec N_S le nombre de sources et N_D le nombre de détecteurs utilisés pour chaque simulation. En notant $R(t)$ le signal mesuré en réflectance, les trois premiers moments de ce signal sont définis par :

$$M_0 = \int_0^T R(t) dt, \quad (10.2)$$

$$M_{\langle t^n \rangle} = \frac{1}{M_0} \int_0^\infty t^n R(t) dt \quad \text{avec } n = 1 \text{ ou } 2 \quad (10.3)$$

10.2 Considération d'un objet fluorescent

10.2.1 Description du modèle et informations *a priori*

La première analyse des propriétés de convergence des méthodes non linéaires a été établie pour un modèle de dimensions 80 mm x 40 mm, selon les coordonnées x - z . Un objet fluorescent simulant une tumeur de 8 mm de diamètre est inséré dans le milieu étudié (voir Figure 10.3(b)). Les coordonnées du centre de l'objet de base circulaire sont $(x_t, z_t) = (40, 12)$. Les coefficients d'absorption et de diffusion ont été choisis afin de respecter les caractéristiques optiques des tissus biologiques pour des longueurs d'ondes comprises entre 600 et 900 nm, *i.e.* $\mu_{ax} = \mu_{am} = 0,015 \text{ mm}^{-1}$ et $\mu'_{sx} = \mu'_{sm} = 1,2 \text{ mm}^{-1}$. Le facteur d'anisotropie a été fixé à la valeur 0,7 et l'indice de réfraction du milieu est défini à 1,4. L'inclusion contient 2 μM de fluorophores Cy5.5 et la fluorescence résiduelle est considérée comme négligeable. Dans ces conditions, $\mu_{fx} = \mu_{fm} = 0$ dans les tissus environnants, tandis que $\mu_{fx} = 0,115 \text{ mm}^{-1}$ et $\mu_{fm} = 0,0575 \text{ mm}^{-1}$ au sein de l'inclusion.

La première étape de l'analyse consiste à effectuer un scan le long du slab représenté sur la Figure 10.3(b). Deux scans sont successivement effectués : un sur l'interface supérieure et un sur l'interface inférieure. Deux scans sont nécessaires afin de récolter suffisamment d'information quelque soit la position en profondeur de la cible. La source et le détecteur sont séparés par une distance de 10 mm. L'objectif est d'analyser l'intensité maximale de chaque signal recolté en fonction de la position d'un point intermédiaire, x_I tel qu'illustré sur la Figure 10.4. Les profils des maxima sont représentés sur les Figures 10.3 (a) et (c).

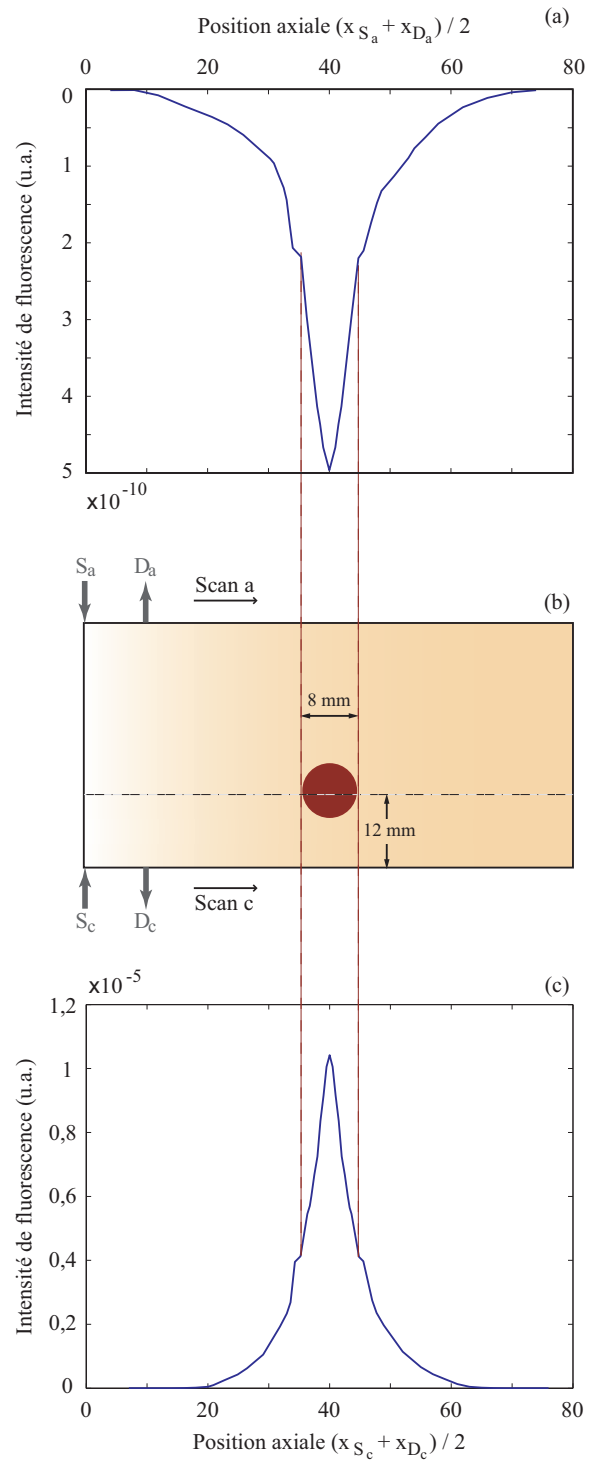


FIG. 10.3 – Profil des intensités de fluorescence maximales en fonction du point intermédiaire défini sur la Figure 10.4 dans le cas d'un scan le long du slab (b) sur la surface supérieure (a) et sur la surface inférieure (c).

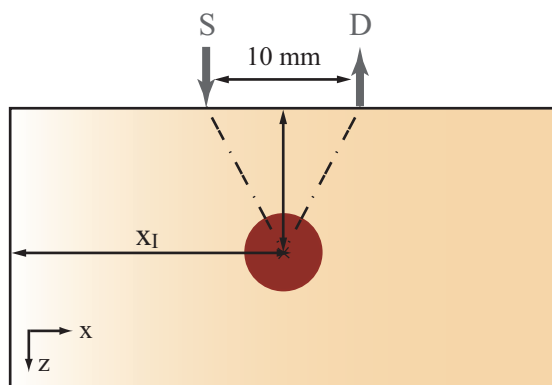


FIG. 10.4 – Configuration de mesure par scan avec $x_I = (x_S + x_D)/2$.

La position latérale de l'inclusion est alors déterminée à l'abscisse $x = 40$ mm. Nous utiliserons les mesures obtenues par deux sources lumineuses pour le processus de reconstruction. Grâce aux scans, les positions des sources sont stratégiquement fixées aux points $(x_1 = 35; z_1 = 0)$ et $(x_2 = 45; z_2 = 40)$. La position des détecteurs recueillant les signaux de fluorescence est illustrée sur la Figure 10.5. Chaque source est associée à 20 détecteurs partagés entre mesure en réflectance et mesure en transmittance.

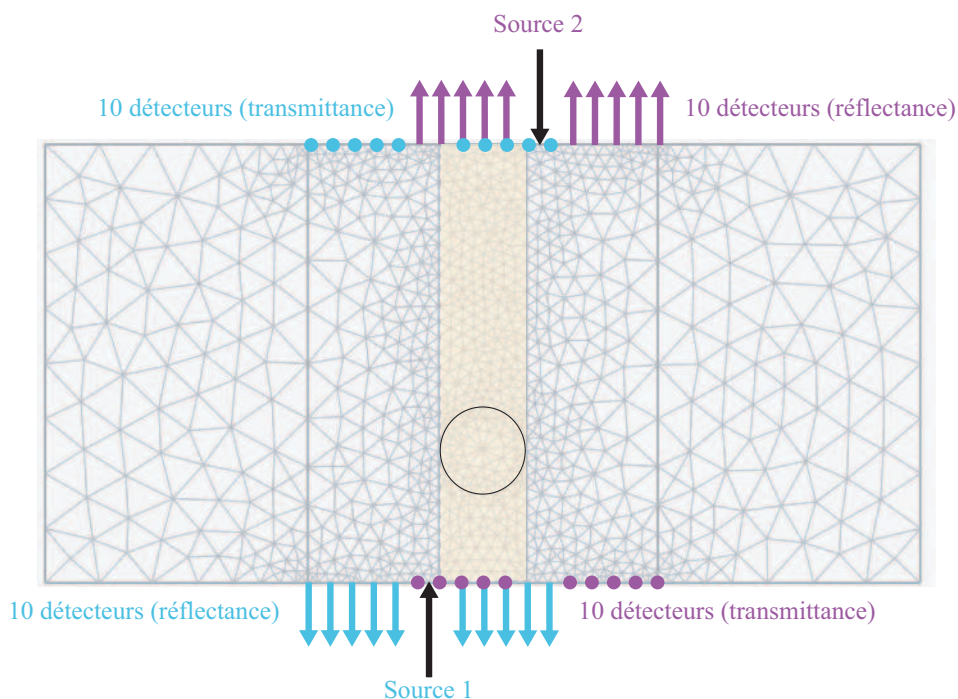


FIG. 10.5 – Représentation du maillage initial du domaine et positionnement des sources et détecteurs utilisés pour les simulations. Les détecteurs associés à la source 1 (source 2) sont représentés en bleu (violet). Pour chaque source lumineuse, 10 mesures en réflectance (flèches) et 10 mesures en transmittance (ronds) sont simulées. La zone centrale de dimensions $8 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$ est la région d'intérêt.

Ces informations sont précieuses car elle permettent de réduire la région d'intérêt à un espace de dimension $8 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$ et d'adapter le maillage initial du problème direct en le resserrant dans la zone d'intérêt et près des interfaces de mesure. En suivant les conditions de maillage optimal décrites dans la section 7.4.2, le maillage initial contient 3200 éléments et 1664 noeuds (voir Figure 10.5). Le maillage sera ensuite automatiquement adapté à chaque itération par le processus décrit dans la section 9.3.4.

10.2.2 Résultats et discussion

Dans la section 9.3.4, nous déclarions que le domaine d'étude est décomposé en pixels de dimension $2 \times 2 \text{ mm}$. La zone d'intérêt étant réduite à $8 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$, nous pouvons la diviser en 80 pixels de 4 mm^2 . Ces pixels représentent les inconnues ou le nombre de degrés de liberté du problème inverse. Les valeurs du coefficient d'absorption des fluorophores, μ_{fx} , sont bornées par la contrainte inférieure ($p_{inf} = 0$) et la contrainte supérieure ($p_{sup} = 0,3 \text{ mm}^{-1}$). Les paramètres d'entrée de l'algorithme d'optimisation sont préalablement initialisés : ϵ , ϵ_{dir} , ϵ_{pas} , n_{max} , ... (voir les définitions de la section 9.3.2). Les différentes valeurs sont reportées dans le tableau 10.1.

TAB. 10.1 – Valeurs des paramètres d'entrée de l'algorithme d'optimisation.

Paramètre	Valeur
p_{inf}	0 mm^{-1}
p_{sup}	$0,3 \text{ mm}^{-1}$
ϵ	1.10^{-5}
ϵ_{dir}	1.10^{-4}
ϵ_{pas}	1.10^{-2}
n_{max}	2000

Les reconstructions sont résolues par la méthode de Gauss-Newton et la méthode des gradients conjugués. Afin d'évaluer l'intérêt d'exploiter la valeur du $t_{1/2}$ dans le calcul de la fonction des écarts entre les données mesurées et les données simulées, nous présentons sur les Figures 10.6(b) et (d) les images reconstruites sans prendre en compte le temps de demi-montée par opposition aux Figures 10.6(c) et (e) où le $t_{1/2}$ est inclus dans le vecteur de données. La distribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores dans le modèle de référence à reconstruire est également représentée sur la Figure 10.6(a). Les quatre maillages sont composés, à la dernière itération, de 1000 à 1200 éléments et de 580 à 650 noeuds chacun (itération initiale : 3200 éléments et 1664 noeuds). Le maillage adaptatif permet ainsi de garantir au mieux la stabilité du système et la précision des données simulées tout en diminuant le temps de calcul des simulations du problème direct par la méthode des éléments finis.

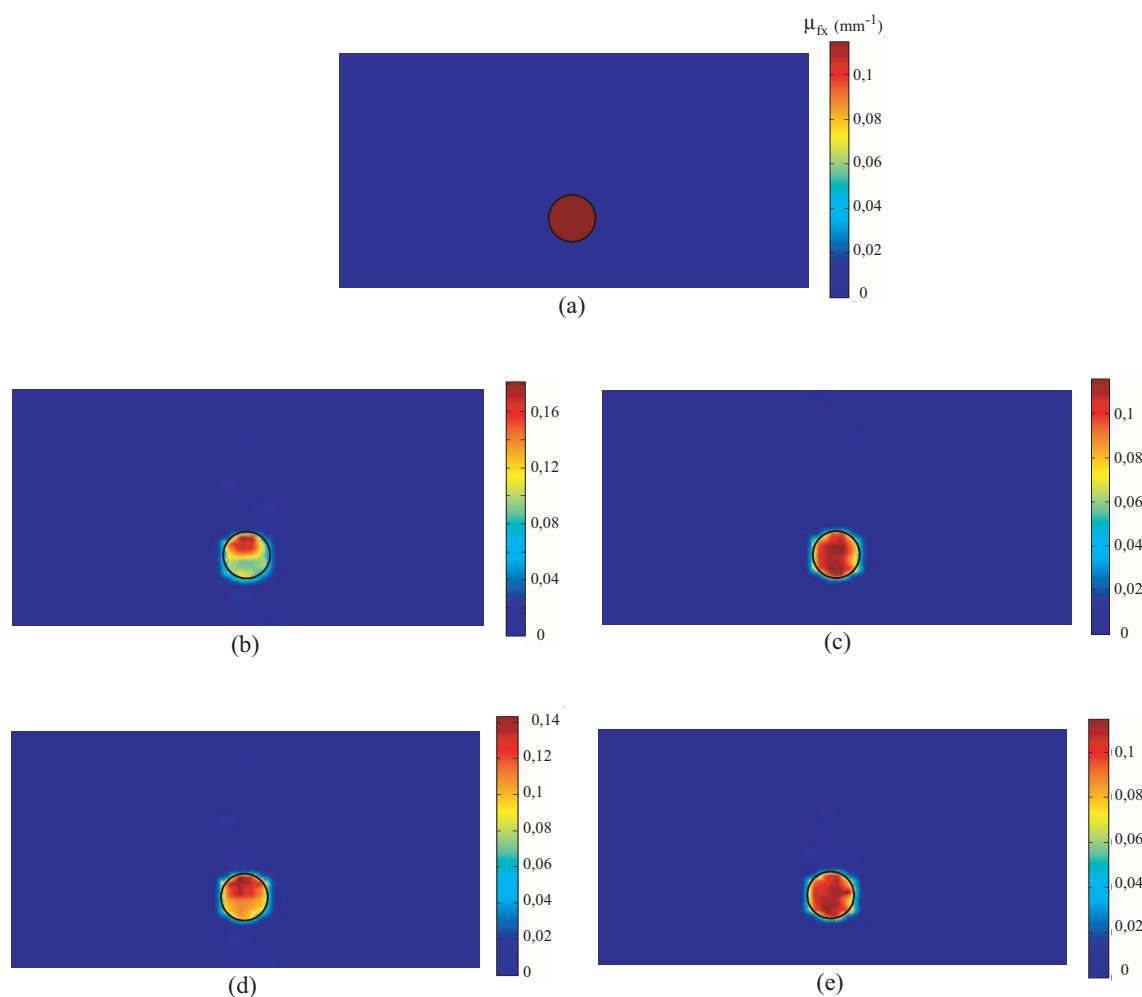


FIG. 10.6 – Distribution du coefficient d’absorption, μ_{fx} , des fluorophores dans le modèle de référence (a). Cartographies du μ_{fx} reconstruites par la méthode de GN (2^{ème} ligne) et de GC (3^{ème} ligne) sans prendre en compte le temps de demi-montée (colonne de gauche) et où le $t_{1/2}$ est inclus dans le vecteur de données (colonne de droite).

L’analyse des propriétés de convergence des quatre configurations est résumée dans le tableau 10.2. Nous y reportons le nombre d’itérations, la valeur finale de la fonction objective, les coordonnées du point saillant du domaine et le temps de simulation. De plus, nous évaluons l’erreur quadratique moyenne de la solution par :

$$EQM = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} (p_i^K - p_i^0)^2}{N} \quad (10.4)$$

où N est le nombre de degrés de liberté ($N = 80$) et K est la dernière itération.

Enfin, l'abscisse (respectivement l'ordonnée) du barycentre de l'image reconstruite est définie par :

$$x_{\text{barycentre}} = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} x_i p_i^K}{\sum_{i=1}^{N-1} p_i^K} \quad (10.5)$$

Nous rappelons que le centre de l'objet fluorescent dans le modèle de référence est situé aux coordonnées (40 ; 12).

TAB. 10.2 – Analyse des reconstructions présentées sur la Figure 10.6. *Itér.* est l'itération finale du processus d'optimisation pour laquelle sont reportés les autres résultats. Le nombre d'itérations majeures (*maj.*) de la méthode NGC est précisé. EQM est l'erreur quadratique moyenne de la solution et *Temps* reporte le temps de calcul de la reconstruction (2.8 GHz PC - 2 Go RAM).

Méthode	Itér.	χ ($\cdot 10^{-6}$)	EQM ($\cdot 10^{-5}$)	Barycentre de la ROI	Maximum de la ROI	Temps (s)
GN (b)	98	8,926	0,724	(39, 81; 12, 38)	(38, 97; 15, 38)	22542
GN (c)	70	8,234	0,526	(39, 90; 11, 79)	(41, 02; 12, 30)	15680
GC (d)	115 (54 maj.)	8,510	0,693	(39, 93; 11, 83)	(38, 97; 15, 38)	17028
GC (e)	83 (32 maj.)	7,987	0,506	(39, 94; 12, 10)	(40, 96; 12, 30)	12450

Les images reconstruites de la Figure 10.6 montrent clairement que les algorithmes non linéaires sont efficaces dans ce cas d'étude. De plus, nous observons à l'oeil nu que les images obtenues en considérant l'information du $t_{1/2}$ (Figures 10.6(c) et (e)) sont nettement plus fidèles au modèle de référence. En analysant les résultats de façon plus rigoureuse, les données du tableau 10.2 confirment cette observation. De manière générale, les deux méthodes parviennent à redéfinir correctement la zone fluorescente. En effet, les coordonnées des barycentres des images reconstruites sont proches de celles du centroïde de l'objet de référence. Malgré tout, grâce à l'intégration du $t_{1/2}$ dans le vecteur de données à optimiser, l'erreur quadratique moyenne de la solution est meilleure, la valeur maximale de μ_{fx} est retrouvée ($0,011 \text{ mm}^{-1}$) et ses coordonnées sont sensiblement égales à celles du centre de l'objet de référence. De plus, moins d'itérations sont nécessaires afin d'atteindre une tolérance inférieure à 1.10^{-5} pour les deux techniques d'optimisation lorsque l'information du temps de demi-montée est prise en compte. Nous observons également que la méthode des gradients conjugués converge plus lentement que la méthode de GN (115 et 83 itérations pour GC contre 98 et 70 itérations pour GN). Cependant, la complexité de calcul de chaque itération étant moindre la convergence globale est plus rapide.

10.3 Considération de deux objets fluorescents

10.3.1 Description du modèle sans fluorescence résiduelle

A présent, nous souhaitons tester nos techniques d'optimisation sur un modèle de même dimension que l'exemple précédent (80 mm × 40 mm) mais dans lequel sont insérées deux inclusions fluorescentes de 8 mm de diamètre. Les paramètres optiques du milieu étudié sont identiques au cas d'étude précédent. Chacune des inclusions contient également 2 μM de fluorophores de type Cy5.5. Dans cette section, la fluorescence résiduelle est négligeable, c'est-à-dire $\mu_{fx} = \mu_{fm} = 0$ dans les tissus environnants, tandis que $\mu_{fx} = 0,115 \text{ mm}^{-1}$ et $\mu_{fm} = 0,0575 \text{ mm}^{-1}$ au sein de chaque inclusion. Dans un second temps (section 10.3.3), nous étudierons l'influence de la fluorescence résiduelle dans le processus d'optimisation non linéaire. Deux configurations géométriques sont étudiées :

1. la distance, selon l'axe x , entre les centres des objets est $d_1 = 12$ mm. Leurs coordonnées respectives sont $(x_1 = 40 ; y_1 = 12)$ et $(x_2 = 52 ; y_2 = 24)$ (voir Figure 10.7(b),
2. la distance, selon l'axe x , entre les centres des objets est $d_2 = 4$ mm. Leurs coordonnées respectives sont $(x_1 = 40 ; y_1 = 12)$ et $(x_2 = 44 ; y_2 = 24)$ (voir Figure 10.8(b).

Comme précédemment, nous effectuons deux scans successifs le long du slab pour chacune des configurations. La source et le détecteur sont séparés par une distance de 10 mm (voir Figure 10.4). Les intensités maximales des signaux de fluorescence simulés le long du slab sont représentés sur les Figures 10.7 pour la configuration 1 et 10.8 pour la configuration 2. La confrontation des deux profils (scans le long des faces supérieure et inférieure) permet de délimiter une zone d'intérêt réduite par rapport à l'ensemble du domaine. Les caractéristiques des zones d'intérêt sont reportées dans le tableau 10.3.

Quatre sources lumineuses sont simulées et 20 détecteurs, partagés entre mesure en réflectance et mesure en transmittance, recueillent les données exploitées par les méthodes de résolution du problème inverse. Les informations extraites des figures 10.7 et 10.8 permettent également d'adapter le maillage initial du problème direct en le resserrant dans la zone d'intérêt et près des interfaces de mesure. Les paramètres de maillage initial sont déclarés dans le tableau 10.3. La Figure 10.9 fournit également une représentation visuelle des domaines maillés et illustre la position des quatre sources pour chacune des configurations présentées ci-dessus. Le maillage sera ensuite automatiquement adapté à chaque itération comme explicité dans la section 9.3.4.

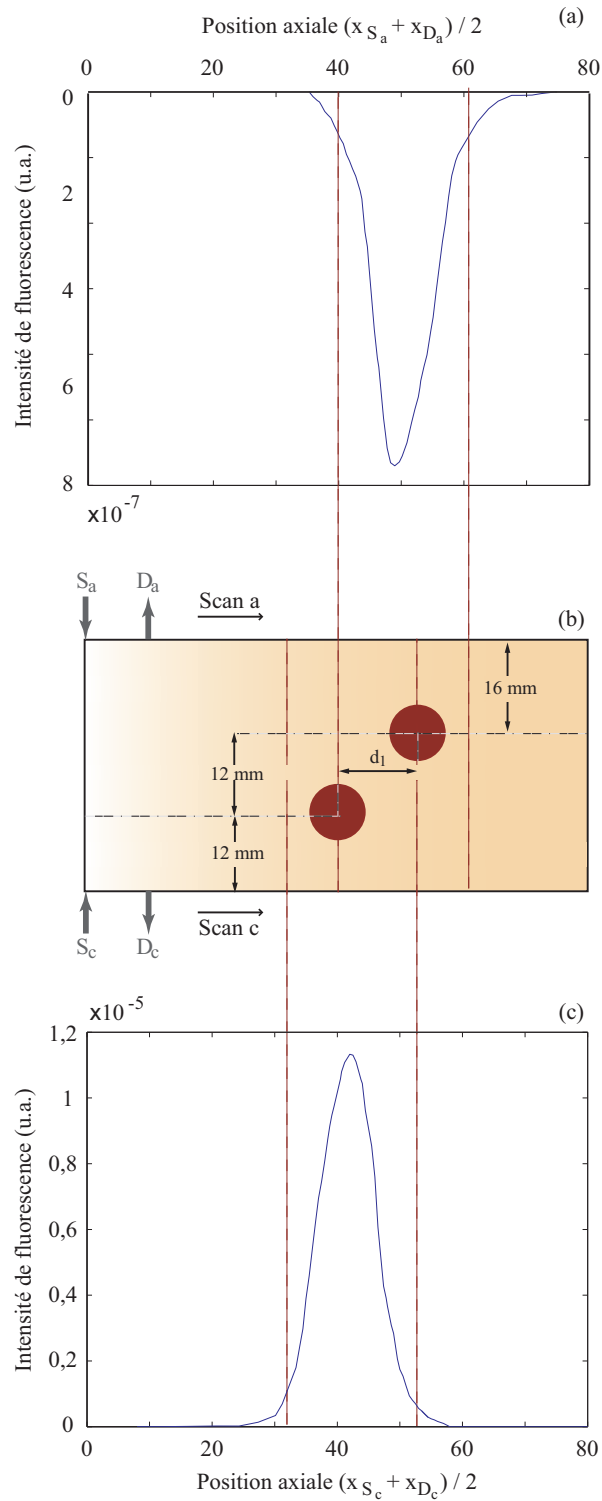


FIG. 10.7 – Profil des intensités de fluorescence maximales en fonction du point intermédiaire défini sur la Figure 10.4 dans le cas d'un scan le long du slab (b) sur la surface supérieure (a) et sur la surface inférieure (c) avec $d_1 = 12$ mm.

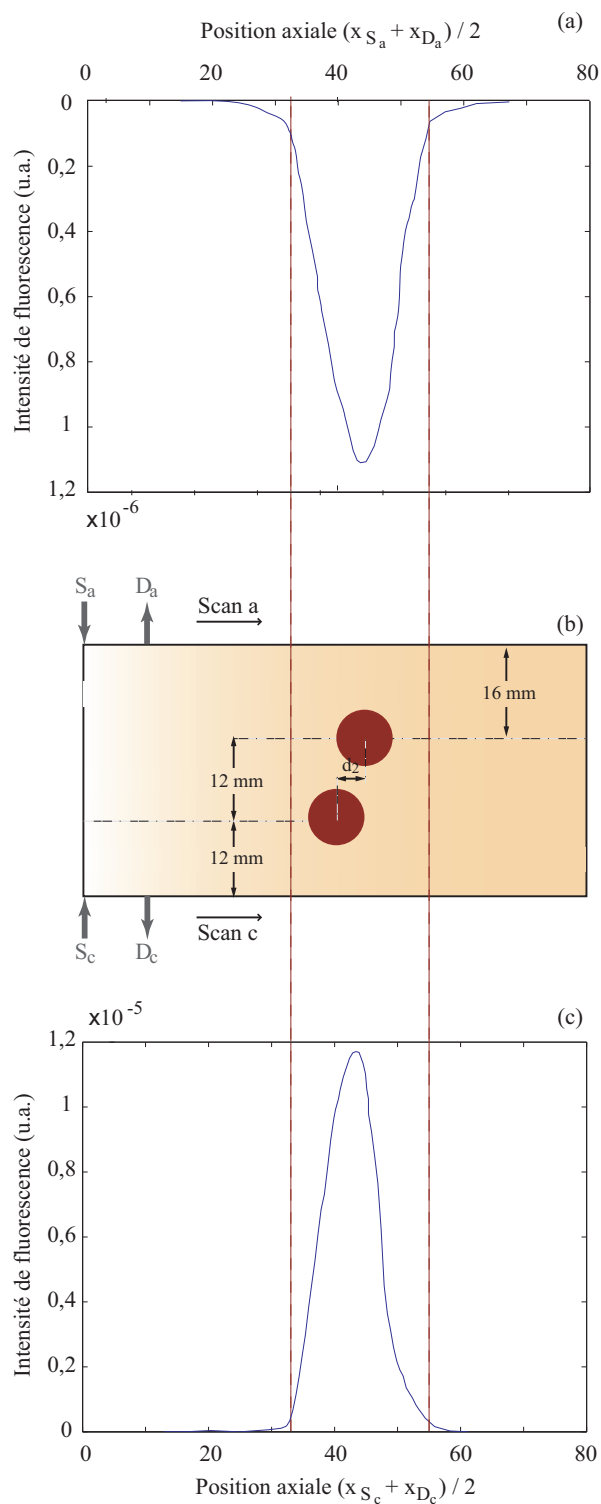


FIG. 10.8 – Profil des intensités de fluorescence maximales en fonction du point intermédiaire défini sur la Figure 10.4 dans le cas d'un scan le long du slab (b) sur la surface supérieure (a) et sur la surface inférieure (c) avec $d_2 = 4$ mm.

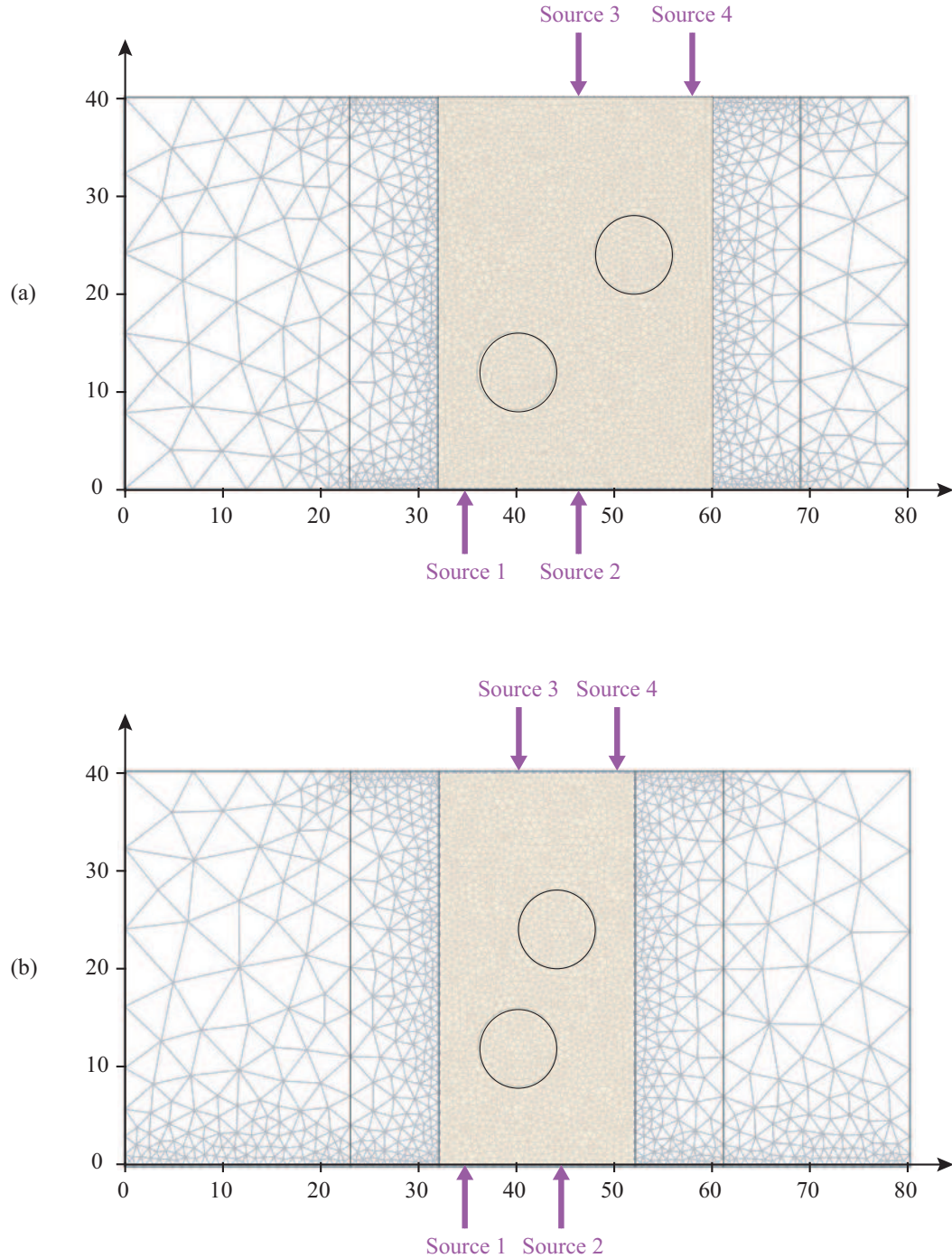


FIG. 10.9 – Représentation des maillages initiaux des domaines et positionnement des sources utilisées pour les simulations : (a) configuration 1 avec $d_1 = 12$ mm, (b) configuration 2 avec $d_2 = 4$ mm.

TAB. 10.3 – Caractéristiques des maillages initiaux et définition de la zone d’intérêt.

Distance $d_{1,2}$ (mm)	Surface ROI (mm ²)	Nb d’éléments	Nb de noeuds	Nb de degrés de liberté	Figures
12	28 × 40	6010	3083	280	10.7(b), 10.9(a)
4	20 × 40	4871	2522	200	10.8(b), 10.9(b)

10.3.2 Absence de fluorescence résiduelle : analyse des images reconstruites

Les images reconstruites par les méthodes non linéaires sont présentées sur la Figure 10.10. A l’analyse des images reconstruites nous pouvons affirmer dans le cas de deux objets dont les centres sont distants de 12 mm l’un par rapport à l’autre que la méthode NGC est plus efficace. En effet, les zones fluorescentes présentent toutes deux un centroïde fidèle au modèle de référence. Leurs positions respectives sont (41,03 ; 12,31) et (53,33 ; 25,64) pour un modèle de référence avec les coordonnées (40 ; 12) et (52 ; 24). La valeur maximale correcte est atteinte ($\mu_{fx,max} = 0,11 \text{ mm}^{-1}$) et ce, de manière quasi uniforme sur l’ensemble des surfaces délimitées par les cercles noirs. Ces cercles représentent la position et la surface des zones fluorescentes à retrouver. Lorsque les centroïdes des cibles à redéfinir sont séparés de 4 mm. La méthode de GN retrouve les zones effectives. Les centroïdes des inclusions reconstruites se situent respectivement à (41,03 ; 12,31) et (47,18 ; 25,64). Ils ne sont que légèrement décalés par rapport au modèle de référence. En revanche, nous remarquons clairement que la méthode NCG n’arrive à distinguer qu’une seule zone étendue entre les positions originales.

Les propriétés de convergence sont résumées dans le tableau 10.4. Nous notons de nouveau que la méthode NGC converge plus lentement que GN (398 contre 276 itérations), cependant elle atteint une meilleure solution à l’itération finale. En effet, pour des cibles “éloignées”, l’erreur quadratique moyenne obtenue par NGC est $9,23 \cdot 10^{-5}$ contre $12,28 \cdot 10^{-5}$ par GN. La qualité de la solution est toutefois dégradée dans le cas où deux inclusions sont présentes dans le milieu à reconstruire car le nombre d’inconnues est plus élevé par rapport à l’exemple développé dans la section 10.2. En général, la méthode NGC est plus performante pour de larges problèmes. Cette affirmation est confirmée pour la configuration 1 (cibles distantes de 12 mm). En revanche, la méthode NGC ne converge pas vers une solution acceptable lorsque les cibles sont disantes de 4 mm ($EQM = 40,78 \cdot 10^{-5}$). Le nombre d’itérations mineures excède la limite fixée par l’utilisateur ; le processus d’optimisation est alors stoppé prématurément. Pour des cibles rapprochées, la méthodes GN s’avère donc être la plus performante.

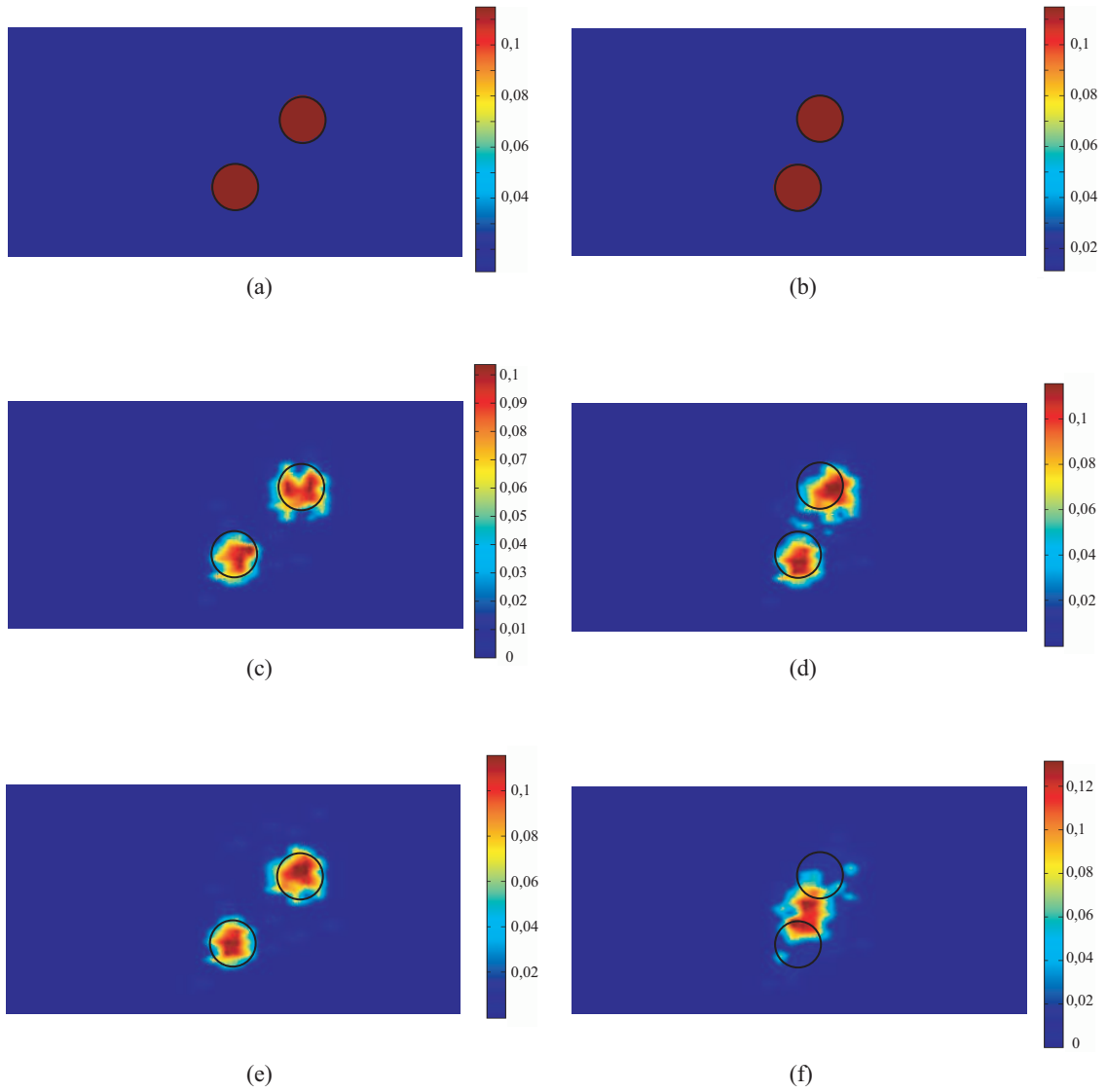


FIG. 10.10 – Distribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores dans les modèles de référence (a) et (b) : première colonne $d_1 = 12$ mm, deuxième colonne $d_2 = 4$ mm. Cartographies du μ_{fx} reconstruites par la méthode de GN (2^{ème} ligne) et de GC (3^{ème} ligne).

TAB. 10.4 – Analyse des reconstructions présentées sur la Figure 10.10. *Itér.* est l’itération finale du processus d’optimisation pour laquelle sont reportés les autres résultats. Le nombre d’itérations majeures (*maj.*) de la méthode NGC est précisé. *EQM* est l’erreur quadratique moyenne de la solution.

Distance $d_{1,2}$ (mm)	Méthode	Itér.	EQM ($\cdot 10^{-5}$)	Maximums de la ROI	Centres des cibles	Figure
12	GN	276	12,28	(43, 07; 14, 36) (53, 33; 24, 62)	(40 ;12) (52 ;24)	10.10(c)
	GC	398 (142 maj.)	9,23	(41, 03; 12, 31) (53, 33; 25, 64)		10.10(e)
4	GN	285	12,34	(41, 03; 12, 31) (47, 18; 25, 64)	(40 ;12) (44 ;24)	10.10(d)
	GC	432 (156 maj.)	40,78	(47, 18; 25, 64) (41, 03; 19, 49)		10.10(f)

10.3.3 Description du modèle avec fluorescence résiduelle

Dans cette section finale, nous considérons le cas où deux objets fluorescents sont insérés dans le domaine simulant le milieu biologique. Les conditions géométriques et optiques sont identiques à l’exemple précédent (voir section 10.3.2). L’unique différence est l’étude de l’influence de la fluorescence résiduelle. En effet, dans l’exemple présent, le modèle physique étudié contient deux cibles dans lesquelles la concentration des fluorophores est imparfaite. Le rapport de contraste de fluorescence entre les cibles et les tissus environnants est de 10 : 1, c’est-à-dire $\mu_{fx} = 0,0115 \text{ mm}^{-1}$ dans les tissus environnants et $\mu_{fx} = 0,115 \text{ mm}^{-1}$ au sein de chaque inclusion. Nous étudions également les deux configurations où les cibles sont distantes de $d_1 = 12 \text{ mm}$ et $d_2 = 4 \text{ mm}$.

Nous avons mis en évidence, dans la section 8.6, l’influence de la fluorescence résiduelle sur les profils de mesures. En effet, la détection de zones de fluorescence peut être compromise par l’effet des tissus environnants. Avec un rapport de contraste de 10 : 1, les signaux de fluorescence sont nettement atténués par le signal parasite engendré par la fluorescence des tissus environnants. Aussi, les scans mis en oeuvre dans les sections 10.2 et 10.3.2 n’apportent aucune information *a priori* fiable sur la position des inclusions. L’ensemble du domaine constitue donc notre région d’intérêt, ce qui augmente le nombre de degrés de liberté du problème inverse à 800. La reconstruction du domaine entier est entreprise à partir des données récoltées par 4 sources et 60 détecteurs par source. Les positions des sources sont semblables à celles décrites sur la Figure 10.9. Sans aucune information *a priori*, le maillage initial est donc resserré sur l’ensemble du domaine. Ses caractéristiques sont reportées dans le tableau 10.5.

TAB. 10.5 – Caractéristiques du maillage initial et définition de la zone d'intérêt.

Surface ROI (mm ²)	Nb d'éléments	Nb de noeuds	Nb de degrés de liberté
80 × 40	11259	5744	800

10.3.4 Présence de fluorescence résiduelle : résultats et discussion

Les cartographies du μ_{fx} reconstruites par la méthode de GN et de GC sont présentées sur la Figure 10.11. Les images obtenues par la méthode de GN (Figure 10.11(c) et (d)) présentent deux zones distinctes. Les centroïdes sont peu éloignés de ceux des modèles de référence : (38,97; 16,41) et (51,28; 25,64) pour $d_1 = 12$ mm; (36,92; 14,36) et (45,12; 26,67) pour $d_2 = 4$ mm. Malgré quelques aspérités, la fluorescence résiduelle des tissus environnants est correctement reconstruite. En revanche, les zones fluorescentes restent étendues et floues à l'itération finale. De plus, la valeur maximale est supérieure à celle attendue (0,126 contre 0,115 mm⁻¹) car les surfaces reconstruites ne sont pas homogènes. Le point saillant de chaque zone est nettement marqué pour les deux configurations étudiées.

La méthode NGC, elle, converge vers une solution visuellement de meilleure qualité lorsque les cibles sont éloignées l'une de l'autre. Les valeurs maximale et minimale du μ_{fx} sont retrouvées bien que la position des centroïdes soit légèrement décalée par rapport au modèle de référence (43,08; 14,36) et (49,23; 24,61). Les aspérités du milieu environnant sont moins nombreuses comparées à la méthode GN. Les zones reconstruites sont également mieux définies car moins étendues. Enfin, comme dans le cas d'absence de fluorescence résiduelle, la méthode NCG n'arrive à distinguer qu'une seule zone étendue entre les positions originales lorsque celles-ci sont très proches l'une de l'autre.

Les propriétés de convergence sont résumées dans le tableau 10.6. Les conclusions tirées de l'analyse des propriétés de convergence des deux méthodes sont similaires à celles établies dans ce nouvel exemple. La méthode NGC est plus efficace pour reconstruire les cibles distantes de 12 mm. En revanche, le nombre maximal d'itération fixé par l'utilisateur est atteint lorsque les inclusions sont rapprochées. En effet, 2000 itérations ne sont pas suffisantes pour que la méthode NGC reconstruise le domaine. Toutefois, au bout de 2000 itérations, la technique de GN permet d'obtenir une cartographie relativement correcte. Bien que l'erreur quadratique moyenne soit élevée ($EQM = 23,99.10^{-5}$), les deux zones fluorescentes sont redéfinies. L'intervalle de valeurs du μ_{fx} est respecté et les points saillants correspondent approximativement aux centres des inclusions du modèle de référence. De nouveau, pour des cibles rapprochées, la méthode GN donne de meilleurs résultats comparés à la méthode de NGC.

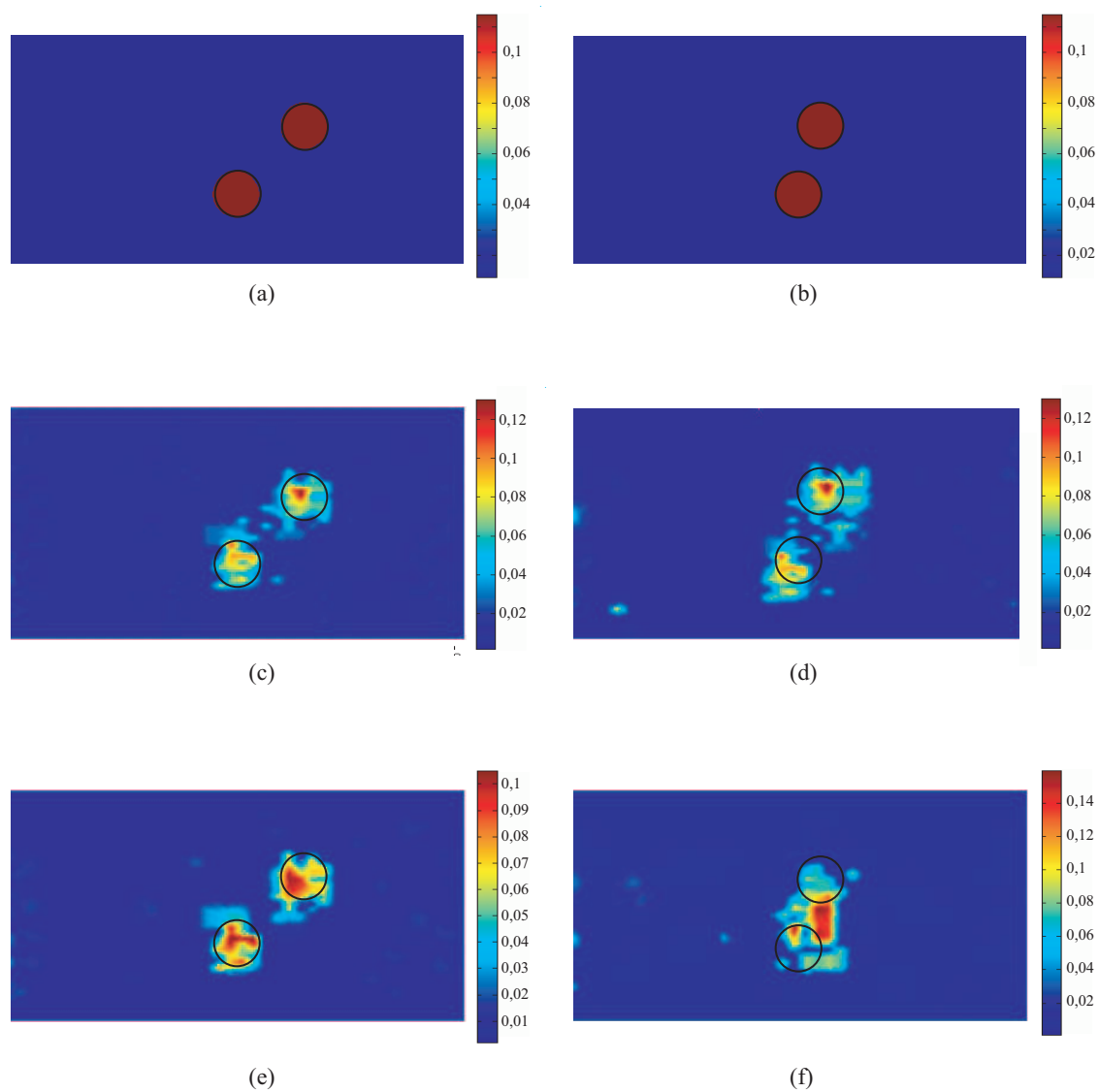


FIG. 10.11 – Distribution du coefficient d'absorption, μ_{fx} , des fluorophores dans les modèles de référence (a) et (b) : première colonne $d_1 = 12$ mm, deuxième colonne $d_2 = 4$ mm. Cartographies du μ_{fx} reconstruites par la méthode de GN (2^{ème} ligne) et de GC (3^{ème} ligne) avec un rapport de contraste de fluorescence entre les cibles et les tissus environnants de 10 : 1.

TAB. 10.6 – Analyse des images reconstruites avec un rapport de contraste de fluorescence entre les cibles et les tissus environnants de 10 : 1.

Distance d_x (mm)	Méthode	Itér.	EQM ($\cdot 10^{-5}$)	Maximums de la ROI	Centres des cibles	Figure
12	GN	1465	17,54	(38, 97; 16, 41) (51, 28; 25, 64)	(40 ;12) (52 ;24)	10.10(c)
	GC	1813 (755 maj.)	14,79	(43, 08; 14, 36) (49, 23; 24, 61)		10.10(d)
4	GN	2000	23,99	(36, 92; 14, 36) (45, 12; 26, 67)	(40 ;12) (44 ;24)	10.10(e)
	GC	2000 (749 maj.)	39,10	(38, 97; 16, 41)		10.10(f)

Ce chapitre a permis de montrer les performances des méthodes non linéaires que nous avons implémentées et adaptées pour la résolution du problème inverse en tomographie de fluorescence. Bien que coûteuses en temps de calcul, lorsque le nombre d'inconnues est élevé, les techniques de reconstruction sont également efficaces en présence de fluorescence résiduelle. La reconstruction du domaine, sans information *a priori*, est rendue possible grâce au raffinement automatique du maillage à chaque itération. Les résultats décrits dans ce chapitre montrent toutefois la supériorité de la méthode de GN dans les situations complexes où les cibles sont extrêmement proches l'une de l'autre. Afin d'obtenir de meilleurs résultats et une convergence globale plus rapide, nous proposons dans des expériences futures de fournir, comme information *a priori*, un indicateur sur la position en profondeur d'une cible fluorescente. Cet indicateur, défini dans l'article [262], permet d'obtenir une information indépendante des propriétés optiques des tissus biologiques. De plus, la structure hétérogène du milieu (par exemple les couches de tissus adipeux, glandulaire et confonctif d'un sein) n'influence pas le calcul de cette information [263].

Enfin, l'annexe D propose une description de la réalisation de fantômes biologiques et des différents éléments de la chaîne de mesure qui permettra à moyen terme d'optimiser les techniques de reconstruction d'images pour une utilisation conjointe avec des données expérimentales.

Conclusion et perspectives

Dans les deux dernières décennies, l'illumination des tissus biologiques par une lumière proche infrarouge (600 nm - 900 nm) a rapidement démontré un fort potentiel pour l'imagerie médicale. C'est ce qui a été présenté dans le chapitre 1 de la partie I de ce mémoire. Grâce à la connaissance des différentes interactions laser-tissus dans cette fenêtre de longueurs d'onde, il est possible de modéliser les milieux biologiques et de simuler la propagation de la lumière en leur sein. Les méthodes de résolution analytiques fondamentales sont la théorie de transport et l'approximation de la diffusion. Après avoir mis en évidence, dans la partie I de ce manuscrit, les limites des méthodes analytiques classiques, nous avons proposé et implémenté plusieurs méthodes de résolution du problème direct décrites dans la partie II.

Dans un premier temps, nous avons évalué les performances de la méthode statistique de Monte Carlo (MC) pour la simulation de la propagation de la lumière diffuse résolue en temps dans les milieux troubles multicouches (section 6.2). MC est une méthode de simulation fiable et efficace, notamment sur les points où les théories analytiques échouent. Cependant, l'aspect statistique de cette technique exige dans certains cas de simuler la propagation de dizaines de millions de paquets de photons et demande donc des temps de calcul très longs. Toutefois, nous utilisons la méthode de MC classique comme une technique de validation des autres méthodes de résolution du problème direct.

Dans un second temps, nous avons réalisé un travail en collaboration avec le laboratoire de physique de l'université de Kuopio en Finlande (section 6.3). Le but de l'étude était de proposer une comparaison de deux méthodes hybrides. L'équipe de recherche de Marko Vauhkonen (Finlande) a développé la méthode couplée ETR-AD et nous avons implémenté un modèle hybride MC-AD résolu en fréquence. Les résultats obtenus par les deux modèles hybrides sont validés par comparaison avec la méthode de MC classique. Nous avons observé que les modèles hybrides donnent des résultats satisfaisants dans les zones proches de la source. Une modification de la profondeur critique permet d'améliorer les performances de la méthode de MC-AD. De plus, les modèles hybrides sont des techniques de simulation nettement plus rapides comparées à la technique purement statistique. Cependant, la précision des résultats est sensible aux paramètres optiques des tissus et à la géométrie du domaine étudié. La complexité de mise en oeuvre augmente

avec la complexité de la structure et des phénomènes à modéliser. La méthode de MC classique reste donc un modèle de référence.

Nous avons également souhaité développer une application de la spectroscopie de fluorescence. En effet, la spectroscopie optique par fluorescence est aujourd'hui une technique émergente en imagerie moléculaire. Les signaux mesurés à la longueur d'onde d'émission de fluorescence fournissent des informations essentielles pour localiser la source de fluorescence. Cette technique d'imagerie permet de déceler des tumeurs à un stade précoce car les fluorophores se concentrent préférentiellement en leur sein, alors que le contraste endogène des seuls chromophores ne permet de les détecter que dans les derniers stades d'angiogénèse. La tomographie optique de fluorescence a un fort potentiel pour être développée et appliquée en routine clinique, avec un intérêt particulier pour la détection et le diagnostic du cancer du sein à un stade précoce.

Notre contribution à ce développement se positionne sur l'étude des profils de fluorescence résolus en temps. En effet, les techniques de résolution temporelle offrent l'avantage de fournir un plus grand nombre d'informations structurales et informelles que les autres techniques (CW et FDPM). Aussi, nous avons intégré la prise en compte du phénomène de fluorescence dans la méthode de simulation par MC classique. Nous avons alors entrepris d'illustrer les possibilités du modèle de MC quant à la simulation du processus de fluorescence pour des géométries complexes et variées. Cette méthode fiable remplace l'expérience et nous sert de modèle de validation.

Dans le chapitre 7, nous avons proposé un modèle de résolution plus rapide du problème direct afin de mener une analyse complète de la sensibilité des signaux de fluorescence. La MEF semble être la mieux adaptée à l'investigation de structures bi- ou tridimensionnelles complexes. Cette méthode est intéressante en raison de sa souplesse d'utilisation, notamment au niveau de la caractérisation des domaines d'étude et de la définition de ses conditions aux limites. Nous avons exposé la démarche utilisée pour implémenter notre modèle direct en fluorescence résolu en temps. Nous avons décrit successivement la formulation de la théorie de la diffusion sur laquelle est basée le modèle, la stratégie de maillage utilisée et les critères de validation du modèle. Grâce à cette étude, le modèle est parfaitement calibré pour toute future expérience.

Enfin, dans le chapitre 8, nous avons cherché à objectiver le rôle joué par de nombreux paramètres comme la concentration en fluorophores, la forme et la taille de l'objet fluorescent et le profil de biodistribution des fluorophores à l'intérieur de la cible. Pour cela, la MEF a permis d'analyser rapidement et de manière fiable la sensibilité des signaux de fluorescence résolus en temps en faisant varier ces différents paramètres structurels et informels. Nous avons notamment mis en évidence la relation entre la valeur du temps de demi-montée des signaux et la position en profondeur de la cible fluorescente. L'étude

de différents marqueurs a permis d'analyser les qualités intrinsèques que doit avoir un fluorophore afin de recueillir un signal de fluorescence conséquent. Il convient de choisir un fluorophore avec un rendement quantique le plus élevé possible et un temps de vie de l'ordre de celui du Cy5.5. La fluorescence résiduelle a également été prise en compte dans notre étude. Nous avons montré qu'à partir d'un rapport de contraste de 10 : 1, les profils de fluorescence informatifs sont clairement atténués par le signal parasite engendré par la fluorescence résiduelle. La localisation précise de la cible est alors délicate à partir de ce rapport de contraste de fluorescence entre la cible et les tissus environnants. Les méthodes de simulation développées et analysées dans la partie II ont ainsi, permis d'une part d'extraire des informations sur l'influence de plusieurs paramètres et, d'autre part, d'obtenir un modèle direct fiable et performant qui permettra de valider l'algorithme de résolution inverse qui repose essentiellement sur la qualité, l'efficacité et la rapidité du problème direct.

La partie III a permis de montrer les performances des méthodes non linéaires que nous avons implémentées et adaptées pour la résolution du problème inverse en tomographie de fluorescence. Les données fournies par les profils temporels, notamment la valeur du temps de demi-montée, apportent des informations précieuses pour le processus d'optimisation. Nous avons ainsi démontré, à travers plusieurs cas d'étude, qu'il est possible de reconstruire une cartographie fiable du coefficient d'absorption des fluorophores au sein d'une structure rectangulaire. Les données temporelles permettent de compenser l'impossibilité de recueillir des signaux sur chaque interface du domaine. Bien que coûteuses en temps de calcul, lorsque le nombre d'inconnues est élevé, les techniques de reconstruction sont également efficaces en présence de fluorescence résiduelle. La reconstruction du domaine, sans information *a priori*, est rendue possible grâce au raffinement automatique du maillage à chaque itération. Les résultats décrits dans le chapitre 10 montrent toutefois la supériorité de la méthode de GN dans les situations complexes où les cibles sont extrêmement proches l'une de l'autre.

Enfin, nous avons réalisé la première phase de conception d'un système expérimental comprenant : un protocole de mesure et la réalisation de fantômes biologiques (voir Annexe D). Les travaux futurs permettront de confronter les résultats simulés décrits dans le chapitre 8 et les mesures expérimentales correspondantes. Cette validation expérimentale permettra d'obtenir de nouvelles informations sur la cinétique des fluorophores. Ainsi, elle complètera notre analyse de la sensibilité des signaux de fluorescence simulés par la méthode des éléments finis et aidera à optimiser la méthode de résolution du problème inverse afin de localiser une inclusion fluorescente dans un fantôme expérimental.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de nombreux développements et perspectives à venir. La reconstruction itérative d'un domaine exige des efforts et de longs temps de calcul afin d'obtenir une convergence vers la solution attendue. Le modèle inverse se base, en

premier lieu, sur l'efficacité et la rapidité de résolution du problème direct. Aussi, ce dernier pourrait être accéléré en résolvant non pas l'ensemble des profils temporels mais en calculant directement les moments et les informations extraites de celui-ci pour la résolution du problème inverse. De plus, les dérivées intervenant dans les processus itératifs des méthodes non linéaires sont actuellement calculées par la méthode des différences finies. Ces calculs sont extrêmement coûteux en temps. L'idéal serait d'optimiser les méthodes non linéaires en utilisant une différenciation automatique ou encore en implémentant le calcul des dérivées par la méthode de l'adjoint. Enfin, en se basant sur les résultats présentés dans cette thèse, nous proposons de poursuivre le développement des méthodes de reconstructions en utilisant des réseaux de neurones adaptés à une résolution en trois dimensions. Les réseaux à apprentissage non supervisé (ou auto-organisationnel) sont particulièrement adaptés à l'optimisation d'un problème de ce type. Les développements futurs consisteront donc à optimiser nos méthodes grâce à l'apprentissage de réseaux de neurones par la méthode de Gauss Newton et des gradients conjugués. Ainsi, l'association du modèle direct performant, de l'optimisation 3D par réseaux de neurones et de tests expérimentaux visera à terme les applications précliniques dans le cadre du diagnostic précoce des lésions cancéreuses.

Annexe A

Tableau récapitulatif de quelques valeurs de propriétés optiques des tissus biologiques

Le tableau A.1 présente quelques valeurs moyennes des paramètres optiques μ_a et μ'_s des tissus biologiques mesurés à différentes longueurs d'onde comprises dans la *fenêtre thérapeutique* [600 - 900 nm]. Ces valeurs sont extraites des références [264–271].

TAB. A.1 – Exemples de valeurs des paramètres optiques μ_a et μ'_s des tissus biologiques.

Description du tissu biologique	Longueur d'onde (nm)	μ_a (cm^{-1})	μ'_s (cm^{-1})	Référence	
Sein	694	0,03	-	[264]	
	750	$0,046 \pm 0,024$	$8,7 \pm 2,2$	[269]	
	786	$0,041 \pm 0,025$	$8,5 \pm 2,1$	[269]	
	830	$0,046 \pm 0,027$	$8,3 \pm 2,0$	[269]	
	avant ménopause	806	$0,090 \pm 0,008$	$8,3 \pm 0,6$	[270]
	après ménopause	806	$0,030 \pm 0,008$	$6,0 \pm 0,1$	[270]
	tumeur	694	0,10	-	[264]
Avant bras	800	0,23	6,8	[266]	
Peau	633	0,62	32,0	[265]	
	780	0,13	20,0	[268]	
	850	0,12	17,5	[268]	
Graisse	780	0,008	8,1	[268]	
	850	0,01	8,0	[268]	
Muscle	780	0,10	9,4	[268]	
	850	0,156	8,94	[268]	
Crâne	674	0,20	10,0	[267]	
Cerveau					
	matière grise	800	$0,25 \pm 0,01$	$8,0 \pm 1,0$	[271]
	matière blanche	800	$1,00 \pm 0,10$	$40,0 \pm 5,0$	[271]

Annexe B

Domaines d'application de la technique du laser Doppler

Les paragraphes suivants abordent les domaines d'applications de la technique du laser Doppler (extraits de [57]).

B.1 Microcirculation

La principale fonction du système cardio-vasculaire est de fournir du sang aux différents organes et tissus dans des circonstances physiologiques changeantes et des besoins métaboliques variables. Pour répondre à ces exigences, un système complexe de vaisseaux sanguins avec une fonction et une architecture spécifiques est nécessaire. Dans cette architecture vasculaire, les vaisseaux larges se divisent successivement en vaisseaux plus petits et les vaisseaux les plus petits forment un réseau complexe appelé réseau microvasculaire. La structure du lit vasculaire de la peau varie considérablement d'un endroit à l'autre du corps humain. Dans la majeure partie des cas, le sang pénètre dans la peau par les petites artères. Une petite artère se divise souvent en plusieurs artérioles pré-capillaires (30-80 μm). Les artérioles peuvent se diviser en un certain nombre (jusqu'à dix) de boucles capillaires terminales.

B.2 Structure de la microcirculation

Les artérioles terminales conduisent le sang directement dans les métartérioles, qui, dans certains tissus, constituent un lien direct entre les artérioles et les veinules. Cependant, plus souvent, les métartérioles sont connectées à un ou plusieurs capillaire (s) par un muscle lisse, le sphincter précapillaire. Ces sphincters musculaires lisses répondent aux changements locaux de pH, température, oxygène et agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs, favorisant ainsi le contrôle du flux dans le réseau capillaire. Pour réguler les pertes de chaleur, le sang peut passer à travers des anastomoses artério-veineuses

(AVA), qui forment des circuits directs artériole-veinule permettant de court-circuiter éventuellement les capillaires. Les AVA se trouvent fréquemment au niveau des mains, des pieds et des oreilles.

Le capillaire est un tube fin, d'une longueur d'environ 1-2 mm et de diamètre de l'ordre de 4-10 μm . L'absence de muscle lisse dans la paroi du vaisseau fait que le capillaire dépend à la fois de la pression artérielle et du tonus des sphincters précapillaires pour le transport des globules rouges à travers le tube endothélial. Le globule rouge, ayant une vitesse d'environ 0,4-0,8 mm/s, reste dans le capillaire pendant quelques secondes. Lors de son passage s'effectue des échanges de gaz respiratoires, de fluides et de métabolites.

La vitesse des globules rouges dans les petites veines et artères de différents diamètres a été étudiée par Le-Cong et Zweifach. Ces derniers ont noté une relation linéaire entre le diamètre du vaisseau et la vitesse dans le réseau microcirculatoire du mésentère du lapin. Des données identiques ont été remarquées chez l'humain, dans les capillaires sous l'ongle. Dans ces capillaires, le flux microvasculaire possède des fluctuations périodiques spontanées avec une vitesse moyenne de l'ordre de 0,5 mm/s. La densité capillaire varie énormément en fonction des tissus. Dans les muscles, par exemple, la densité peut atteindre 2000 capillaires / mm^2 alors que dans la peau la densité est d'environ 50 capillaires / mm^2 .

B.3 Circulation cutanée

Pour pouvoir évaluer et comprendre les enregistrements obtenus par la technique du laser Doppler, la connaissance de la structure de la peau est nécessaire. Nous rappelons ici, ses principales composantes.

La technique du laser Doppler permet l'analyse de la perfusion au niveau du lit capillaire. C'est à ce niveau de la peau que sont échangées matières et énergie entre le sang et les cellules des tissus. Les mesures effectuées par la techniques du laser Doppler au niveau de la peau reflètent la perfusion dans les capillaires, les artérioles et les veinules. Une part mineure du signal reflète la perfusion nutritive. La majeure partie du signal représente la perfusion thermorégulatrice. La peau, dont l'épaisseur varie de 1,5 à 4 mm et même plus dans certaines régions du corps, est formée de deux parties distinctes, l'épiderme et le derme. L'épiderme, composé de cellules épithéliales, est la principale structure protectrice du corps. Le derme est sous-jacent à l'épiderme et constitue la partie la plus profonde de la peau. Seul le derme est vascularisé; les nutriments diffusent à partir des capillaires du derme, par le liquide interstitiel, jusqu'aux cellules de l'épiderme. L'épiderme est formé d'un épithélium stratifié squameux kératinisé qui se compose de quatre types de cellules et de quatre ou cinq couches distinctes selon le type de la peau (épaisse ou fine).

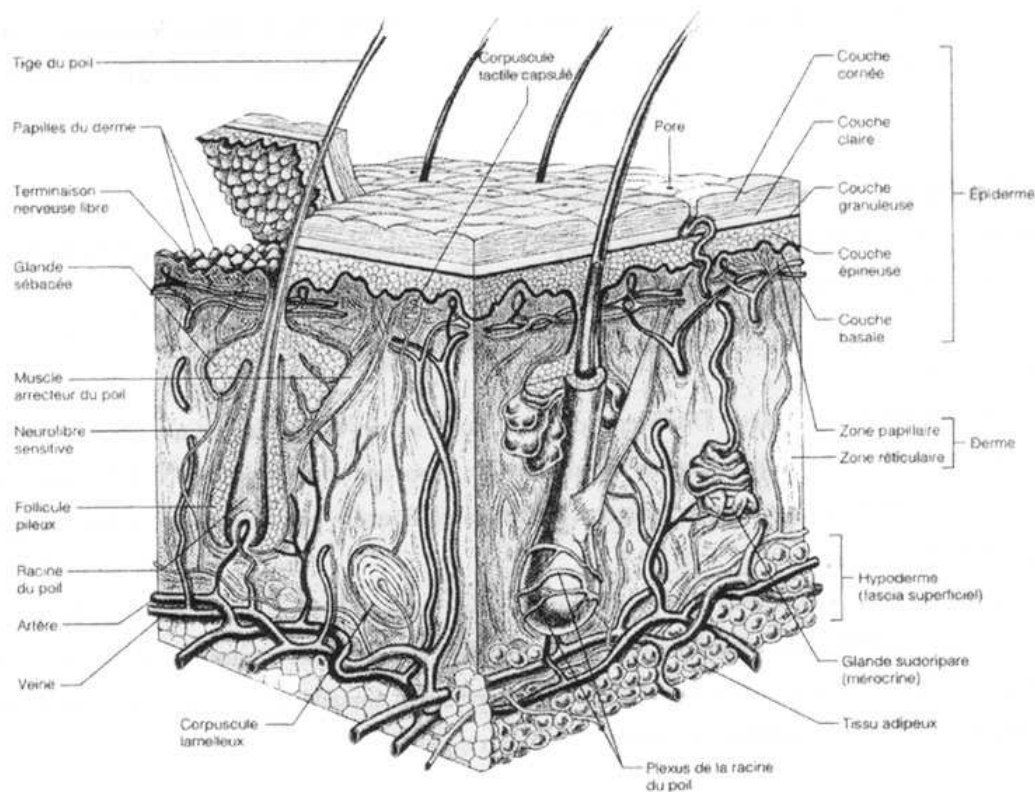


FIG. B.1 – Vue tridimensionnelle de la peau et des tissus sous-cutanés [57].

La seconde couche de la peau, le derme, est constituée d'une épaisseur de tissu conjonctif, à la fois résistant et flexible. On y retrouve les cellules qui composent habituellement le tissu conjonctif proprement dit : des fibroblastes, des macrophagocytes et de temps en temps, des mastocytes et des globules blancs. Le derme est riche en neurofibres, en vaisseaux sanguins et en vaisseaux lymphatiques. En dessous de la couche de l'épiderme, se trouve donc un système de capillaires. La longueur d'une boucle capillaire est de 0,2-0,4 mm et une boucle capillaire subvient aux besoins de 0,04-0,27 mm² de peau environ. En supposant un diamètre moyen de capillaire de 10 μm , la fraction maximale de volume sanguin de la couche de tissu capillaire est inférieure à 0,5 %. La couche de capillaires est fournie par des artérioles de 50 μm de diamètre environ. La peau est drainée par de nombreuses veinules, dont le diamètre varie entre 40 et 60 μm et par des veines plus épaisses dans les tissus plus profonds.

Le tissu sous-cutané, qui se trouve juste sous la peau, est appelé hypoderme ou fascia superficiel (voir Figure B.1). L'hypoderme ne fait pas véritablement partie de la peau, mais il est en interaction fonctionnelle avec elle, puisqu'il lui permet d'assurer

certaines de ses fonctions de protection. En général, le flux microvasculaire est régulé par les variations du diamètre des vaisseaux. Des mécanismes de contrôle neuraux, locaux ou myogéniques existent. La régulation neurale est principalement exercée par le système nerveux sympathique. La régulation locale est, quant à elle, effectuée par des substances humorales et par des substances produites par le tissu lui-même, comme par exemple l'histamine. Le contrôle myogénique est induit par des muscles lisses sensibles à la pression et se trouvant dans la paroi de certains vaisseaux produisent une modulation de la perfusion des tissus visible sur les signaux laser Doppler.

B.4 Domaines d'application

La perfusion tissulaire est influencée par de nombreuses pathologies, procédures médicales et administration. Le laser Doppler est utilisé dans un très grand nombre de domaines. Ci-après sont mentionnées les applications les plus courantes.

Bien souvent, les applications cliniques de la technique du laser Doppler utilisent une forme de provocation vasculaire générant une modification de la perfusion au niveau du site de mesure. La réponse à cette perturbation est alors mesurée et les données sont utilisées pour faire un état de la circulation sanguine du sujet à l'endroit étudié. La perfusion cutanée dépend de la température locale de la peau, de l'âge du sujet, de son sexe . . .

En dermatologie, la technique du laser Doppler a très vite été reconnue comme un outil utile pour l'évaluation objective du degré d'irritation de la peau dans les procédures de tests. Ce degré d'irritation est interprété en terme d'augmentation du flux microvasculaire au-dessus du flux microvasculaire de base enregistré sur une peau normale.

En pharmacologie, la technique du laser Doppler a été utilisée avec succès lors d'enregistrements des effets microvasculaires de substances vasoactives et de médicaments. Une réponse maximale apparaît quelques temps après la prise de ces substances.

En chirurgie plastique, les variations du flux microvasculaire d'une greffe ont montré qu'elles pouvaient être un paramètre réagissant avant que les signes cliniques de rejet n'apparaissent.

Dans le domaine de l'endoscopie, la technique du laser Doppler permet les investigations du flux microvasculaire intestinal et gastrique chez les patients conscients. Sa diminution peut être un facteur important dans le développement d'ulcères gastriques.

Cette technique peut également être utilisée pour évaluer la perfusion du myocarde en conjonction à une chirurgie cardiaque. Des études ont montré que les flux microvasculaires du myocarde peuvent être enregistrés dans le coeur arrêté alors que des enregistrements effectués sur le coeur battant sont difficiles à interpréter à cause de l'influence des signaux Doppler générés par les tissus en mouvement.

La technique du laser Doppler intervient aussi dans différents domaines comme la mesure intra-opérative du flux microvasculaire cérébral et des tumeurs. D'autres applications

incluent l'évaluation de la profondeur d'une brûlure, l'étude du syndrome de Raynaud, l'analyse des variations du flux microvasculaire associées au diabète, la localisation d'une sténose chez les patients atteints de pathologies occlusives périphériques . . .

B.5 Conclusion

La technique du laser Doppler est utilisée dans de nombreux domaines cliniques et dans le secteur de la recherche. Elle permet l'analyse de la perfusion au niveau du lit capillaire. En pratique, nombreuses sont les études analysant la perfusion suite à une perturbation vasculaire générant des variations au niveau de la circulation. Une de ces perturbations consiste à stopper la circulation sanguine locale pendant une courte période. Cela permet d'examiner la réponse microvasculaire après une privation. Le phénomène généré après suppression de l'occlusion (augmentation temporaire de la perfusion microvasculaire) est appelé hyperémie réactionnelle.

Annexe C

Loi d'échantillonnage des variables aléatoires

Cette section introduit les principes fondamentaux des lois d'échantillonnage utilisées dans la méthode de Monte Carlo (MC) pour représenter des variables par des nombres aléatoires uniformément distribués.

La fonction de densité de probabilité, $p(x)$ détermine le comportement de x dans l'intervalle $[a, b]$, tel que :

$$\int_a^b p(x) dx = 1 \quad (\text{C.1})$$

La probabilité que x soit compris entre a et x_1 est donnée par la fonction de distribution, $F_x(x_1)$, définie par :

$$F_x(x_1) = \int_a^{x_1} p(x) dx \quad (\text{C.2})$$

La fonction de distribution, $F_x(x_1)$, égale 0 si $x_1 = a$ et 1 si $x_1 = b$. Mais la variable aléatoire n'est pas nécessairement uniforme sur l'ensemble de l'intervalle de définition. Cependant, un ordinateur peut générer un nombre aléatoire, ξ , uniformément distribué dans l'intervalle $[0, 1]$. Cette variable aléatoire peut être utilisée pour représenter la variable physique, x . La densité de probabilité, $p(\xi)$ a la propriété suivante :

$$\int_0^1 p(\xi) d\xi = 1 \quad (\text{C.3})$$

De plus, $p(\xi)$ est constant et égale à 1 sur l'ensemble de son intervalle de définition. Elle est donc uniformément distribuée. La fonction de répartition correspondante, $F_\xi(\xi_1)$, est définie par :

$$F_\xi(\xi_1) = \int_a^{\xi_1} p(\xi) d\xi = \xi_1 \quad \text{pour } 0 \leq \xi_1 \leq 1 \quad (\text{C.4})$$

L'objectif principal de cette technique est d'exprimer la probabilité de x dans l'intervalle $[a, x_1]$ en fonction de la probabilité de ξ dans l'intervalle $[0, \xi_1]$. Ces quatre fonctions, $p(x)$, $F_x(x_1)$, $p(\xi)$ et $F_\xi(\xi_1)$ sont illustrées sur la Figure C.1. La surface en pointillé représente

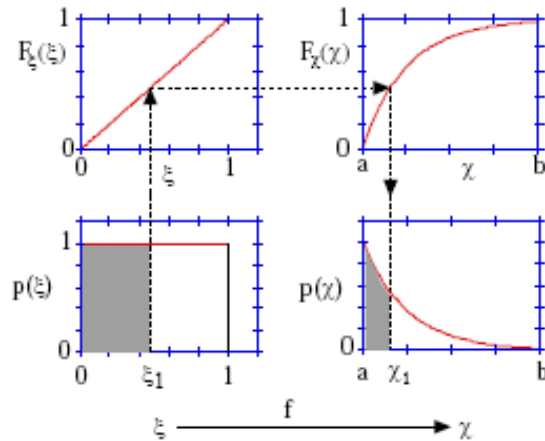


FIG. C.1 – Illustration de la loi d'échantillonnage de variables aléatoires pour la méthode de Monte Carlo, extraite de [272].

l'intégrale de $p(x)$ de 0 à x_1 . Elle est égale à l'intégrale de $p(\xi)$ de 0 à ξ_1 . Les régions considérées sont identiques et égales à 1. En fait, les fonctions de répartition de ξ_1 et x_1 sont égales. En remplaçant les variables ξ_1 et x_1 par les variables continues ξ et x , on obtient $F_\xi(\xi) = F_x(x)$ où :

$$\xi = \int_a^x p(x) dx \quad (\text{C.5})$$

Ce développement permet donc d'exprimer la fonction de densité de probabilité $p(x)$ non uniforme d'une variable physique, x , par un nombre aléatoire uniforme, ξ . Cette technique d'échantillonnage est appliquée pour déterminer la distance de propagation des photons, s , l'angle de déflexion, θ , et l'angle azimuthal, ϕ .

Annexe D

Mise en place du dispositif de mesures expérimentales

La première phase de la conception d'un système expérimental a été réalisée en collaboration avec le laboratoire Propriétés Optiques des Matériaux et Applications (POMA) de l'Université d'Angers, avec le laboratoire Procédés-Matériaux-Instrumentation (LPMI) de l'ENSAM d'Angers et le groupe ESAIP de Saint-Barthélémy d'Anjou. Cette étude a été rendue possible grâce au soutien financier de la fondation Génésia. La fondation Génésia a été fondée en 2001 par plusieurs entreprises industrielles et bancaires du grand ouest. Elle a pour objectifs de provoquer une dynamique dans l'élaboration de projets nouveaux à partir ou au sein de l'Université et de favoriser l'ouverture de l'Université à son environnement socio-économique et à l'international. Notre projet a été approuvé et a obtenu le soutien financier de la fondation.

L'objectif de la première phase du système expérimental était de mettre en place un protocole et un banc de mesure qui permet de localiser dans un fantôme expérimental, une inclusion fluorescente de petite taille (< 1 cm) simulant une tumeur à un stade précoce. Les étapes qui suivront cette première phase consisteront à :

- confronter les mesures expérimentales avec les simulations mises en oeuvre par la méthode des éléments finis (voir Chapitres 7 et 8),
- optimiser de la méthode de reconstruction d'images (voir Partie III) pour une utilisation conjointe avec le banc de tests.

Cette annexe propose une description de la réalisation des fantômes biologiques et des différents éléments de la chaîne de mesure qui permettra à moyen terme d'atteindre ces objectifs.

D.1 Réalisation de fantômes biologiques

D.1.1 Matrice

La matrice est le milieu expérimental simulant les tissus biologiques. Elle doit permettre l'insertion d'une hétérogénéité fluorescente simulant une pré-tumeur. Nous pouvons citer trois méthodes principales de matrices : les fantômes liquides, solides et souples. Les propriétés optiques des matrices peuvent être modifiées en ajoutant un certain volume d'encre ou de sang (pour leur propriété absorbante) et d'intralipide ou de dioxyde de titane (pour leur propriété diffusante). Un spectromètre Lambda 19 (Perkin Elmer) permet ensuite de mesurer les propriétés optiques en fonction de la longueur d'onde.

Fantômes liquides

Les fantômes liquides sont composés de particules lipidiques en suspension et d'encre. L'étude de la fluorescence homogène peut se faire en introduisant des sphères de polystyrène d'un diamètre de l'ordre du micromètre [136]. Cependant, les fantômes liquides doivent être contenus dans un récipient qui influence la mesure de par son indice de réfraction. De plus, l'insertion d'objet n'est pas évidente. Nous avons donc choisi de procéder à la comparaison d'une matrice solide et d'une matrice constituée de gel.

Fantômes solides

Des fantômes solides permanents ont été réalisés à partir de résine à base de styrène. Ce composant polymérise sous l'action d'un catalyseur et se transforme en un matériau très dur en dégageant de la chaleur (2% de solidifiant volume de résine). La préparation doit se faire avec précaution afin d'éviter les bulles et les déformations. Il est intéressant d'anticiper la place des inclusions pour y introduire un autre mélange de résine ou un mélange liquide simulant les lésions. Ces fantômes sont excellents pour la répétabilité des études et restent stables pendant des années. Les inconvénients majeurs sont : la formation inévitable de fissures, bulles ou autres aspérités (voir Figure D.1) et bien sûr la trop grande rigidité du fantôme par rapport aux tissus biologiques.

Fantômes souples

En raison des inconvénients cités précédemment, nous avons préféré réaliser les expériences sur une matrice composée de gel d'Agar (voir Figure D.2). Ce type de fantôme est très peu coûteux à réaliser. De plus, il simule idéalement les tissus biologiques par sa texture souple et par ses caractéristiques optiques. En effet, le gel d'Agar est essentiellement constitué d'eau. Cependant quelques précautions sont à prendre car le temps de vie de ce type de fantôme est court (48 h au réfrigérateur) et il peut facilement être endommagé à la manipulation.



FIG. D.1 – Fantôme à base de Styrène contenant une cible de vermiculite contrastée par de l'éosine.



FIG. D.2 – Fantôme de gel d'Agar.

D.1.2 Fluorophore

Nous souhaitons, pour les premières expériences, utiliser le fluorophore exogène de type ICG (Sigma Aldrich, I2633). Le vert d'indocyanine est le plus populaire et le plus accessible dans le commerce sous sa forme la plus pure. L'ICG est soluble dans l'eau mais à cause des phénomènes d'agrégation et de quenching, l'intensité de fluorescence de l'ICG diminue considérablement au bout de 10 heures. Nous avons donc mis au point une technique pour éviter de réaliser un nouveau fantôme toutes les 10 heures et pour éviter de perdre le pouvoir fluorescent de la molécule. Cette méthode consiste à faire un mélange d'eau, d'ICG et de polyaspartate de sodium : cette solution aqueuse permet de stabiliser les interactions non covalentes de l'ICG et ainsi de pouvoir travailler avec le produit pendant plusieurs jours sans perdre les capacités de fluorescence [273].

Le polyaspartate de sodium est présenté sous forme solide (PASP, Sigma Aldrich, P3418). Le protocole de préparation est le suivant :

- diluer 100 mg de PASP dans 5 ml d’eau distillée. La concentration de PASP dans la solution est $C_0 = 20$ mg/ml d’eau.
- mélanger 1 ml de la solution de PASP à C_0 + 1 ml d’eau distillée + 2 mg d’ICG.

La solution obtenue est composée de PASP à 10 mg/ml et d’ICG à 1 mg/ml avec donc un rapport de concentration de ICG/PASP= 0,1.

Le jour de la fabrication de la solution ICG-PASP est désigné par le jour 0. Le quatrième jour, l’ICG seul ne fluoresce plus tandis que la solution ICG-PASP génère un signal fluorescent jusqu’au 15^{ème} jour. Il peut également être intéressant d’étudier l’association de l’ICG à des nanoparticules. En effet, des polymères nanoparticules peuvent porter l’ICG et le protéger de la dégradation : ces nanoparticules sont des polymères poly-lactique glycolique acide (PLGA). L’article [274] montre que les nanoparticules polymériques assurent une stabilité aqueuse, thermique et une photo stabilité. De plus, le temps de vie de l’ICG augmente jusqu’à 2,5 à 3 jours.

D.1.3 Inclusion

Comme nous l’avons déjà mentionné le fluorophore utilisé est l’ICG qui est soluble dans l’eau. Par conséquent il faut que notre inclusion soit capable de capter la solution dans laquelle l’ICG est dissout. De plus, cette solution ne doit pas être rejetée de l’inclusion, même après plusieurs heures. L’ICG doit également être diffusé de façon homogène dans la cible. Nous avons testé plusieurs types d’inclusions afin de choisir la plus appropriée pour les études futures. Le tableau D.1 résume tous les types de cible et leurs caractéristiques.

TAB. D.1 – Comparaison des types d’inclusions.

	Absorption eau et colorant	Fixation colorant	Diffusion homogène	Forme
Chlorure d’aluminium	Oui	Non	Non	Billes
Gel de silice	Oui	Oui	Non	Billes
Vermiculite	Oui	Oui	Oui	Aléatoire
Pâte à modeler	Oui	Oui	Non	Adaptable
Albumine activée	Oui	Oui	Oui	Billes

L'éosine étant un colorant soluble dans l'eau, nous l'avons utilisé comme substitution à l'ICG afin d'effectuer les premiers tests. D'après les résultats, les cibles les plus efficaces sont la vermiculite et les billes d'Albumine activée. Toutefois, la forme des billes d'albumine (sphères dont le diamètre varie de 1 à 3 mm) est plus appropriée à notre étude. De plus, leur capacité d'absorption est plus forte. Cette propriété est essentielle afin de contenir efficacement le fluorophore en son sein lorsque l'inclusion est insérée dans la matrice de gel d'Agar.

D.1.4 Bilan

La première phase des travaux a permis de réaliser des fantômes biologiques et d'évaluer leurs performances. Les études ont abouti aux conclusions suivantes : le fantôme le plus adapté pour nos mesures expérimentales est constitué de gel d'Agar dans lequel est introduite une bille d'albumine contrastée par de l'Indocyanine Green (ICG). Ces premiers fantômes ont pu être étudiés grâce à la mise en place d'un premier prototype (banc expérimental) fonctionnant dans le domaine continu avec un puissance-mètre classique. Les différentes mesures ont permis d'établir les premières conclusions sur l'influence de la profondeur d'une tumeur fluorescente insérée dans un milieu tissulaire. Les expérimentations ayant abouti aux conclusions mentionnées ci-dessus sont décrites en détails dans [275].

D.2 Instrumentation optique

D.2.1 Eléments de la chaîne de mesure

Un dispositif de mesure de signaux de fluorescence résolus dans le temps est en cours de réalisation. Il comporte essentiellement une diode laser pulsée picoseconde émettant à 785 nm (10 mW, 50 MHz, Becker & Hickl, BHLP700), un photomultiplicateur (PMC) à système de refroidissement (Becker & Hickl, PMC-100-20) et un module d'acquisition TCSPC (Time Correlated Single Photon Counting, Becker & Hickl, Simple-Tau-140).

La Figure D.3 montre le schéma global de la chaîne d'acquisition TCSPC. Une diode laser envoie un faisceau lumineux focalisé sur un prisme qui le renvoie perpendiculairement sur milieu diffusant. La lumière est collectée par un faisceau de fibres (Newport, 777-1) placé devant un photomultiplicateur. Le système de mesure utilise une carte à comptage de photon unique pour exploiter le signal du photomultiplicateur et générer les courbes temporelles.

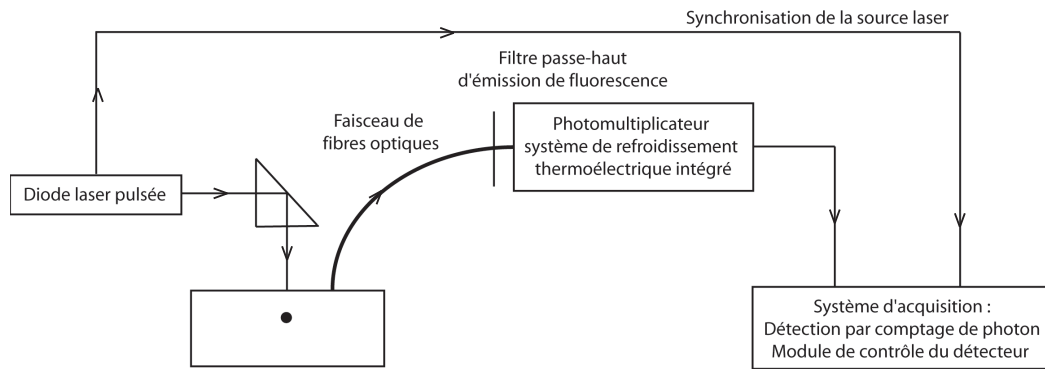


FIG. D.3 – Schéma de la chaîne d'acquisition.

Le PMC-100-20 est idéal pour notre étude car sa bande de longueurs d'ondes est comprise entre 300 et 900 nm. C'est un photomultiplicateur avec un système thermoélectrique de refroidissement intégré par effet Peltier. Il est directement alimenté par la carte SPC. Le PMC est utilisé avec une cathode sensible au proche infrarouge. Il a un temps de réponse très stable à un taux de comptage élevé. Le générateur à haute tension et le préamplificateur (32 * 38 * 92 mm) sont intégrés dans le détecteur. Un filtre passe-haut est placé entre le PMC et l'extrémité du faisceau de fibres réceptrices. Il s'agit d'un filtre passe-haut 830 nm permettant d'éviter le recouvrement des spectres de fluorescence et de la raie du laser excitateur (Newport, 10FL20-830, centré sur 830 nm \pm 20 nm). Le prototype de la chaîne de comptage contient également trois platines de translation (50 mm, M-UMR, Micro-Contrôle) facilitant la manipulation. L'ensemble est fixé sur un nid d'abeille parfaitement stable (voir Figure D.4).

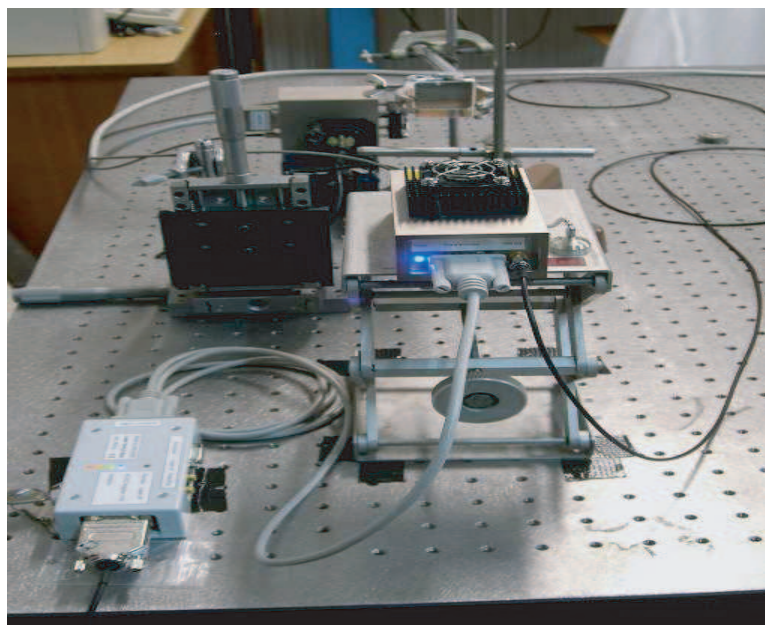


FIG. D.4 – Prototype de la chaîne d'acquisition.

D.2.2 Principe et contrôle du TCSPC

Les paragraphes suivants abordent le principe de fonctionnement du TCSPC, ainsi que son architecture et le contrôle de ses paramètres (extraits de [276]).

La technique de comptage de photons corrélés dans le temps est basée sur la détection de photons uniques au cours d'une période, la mesure des temps de détection et la reconstruction du profil sur un intervalle de temps. Les techniques TCSPC considèrent que pour un taux de répétition du signal source élevé, l'intensité lumineuse est suffisamment faible pour que la probabilité de détecter plus d'un photon sur une période est négligeable. Le principe est illustré sur la figure D.5.

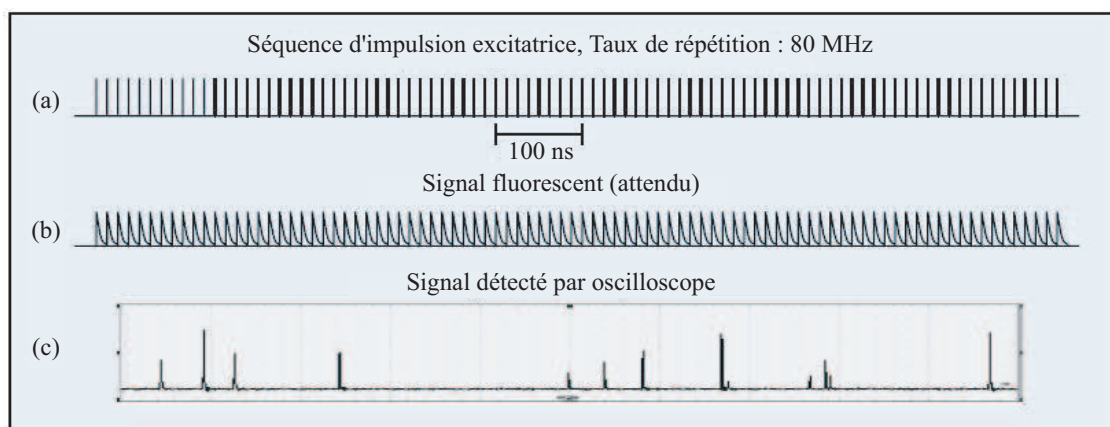


FIG. D.5 – Signal fluorescent généré par une impulsion excitatrice avec un taux de répétition de 80 MHz (adapté de [276]).

La figure D.5(a) présente le train d'impulsion excitatrice à un taux de répétition de 80 MHz. Le profil de fluorescence attendu lors de l'illumination d'un échantillon fluorescent est illustré sur la Figure D.5(b). La Figure D.5(c) montre le signal réellement mesuré par oscilloscope selon la technique TCSPC. Il s'agit de pics aléatoirement distribués le long de l'axe des temps. Chaque pic indique la détection d'un seul photon du signal fluorescent. Le TCSPC ignore la détection de plusieurs photons sur une période. Le principe est illustré par la Figure D.6. Au bout de plusieurs périodes, un grand nombre de photons a été détecté et la distribution temporelle du profil de fluorescence peut être reconstruite sous forme d'histogramme (voir Figure D.6).

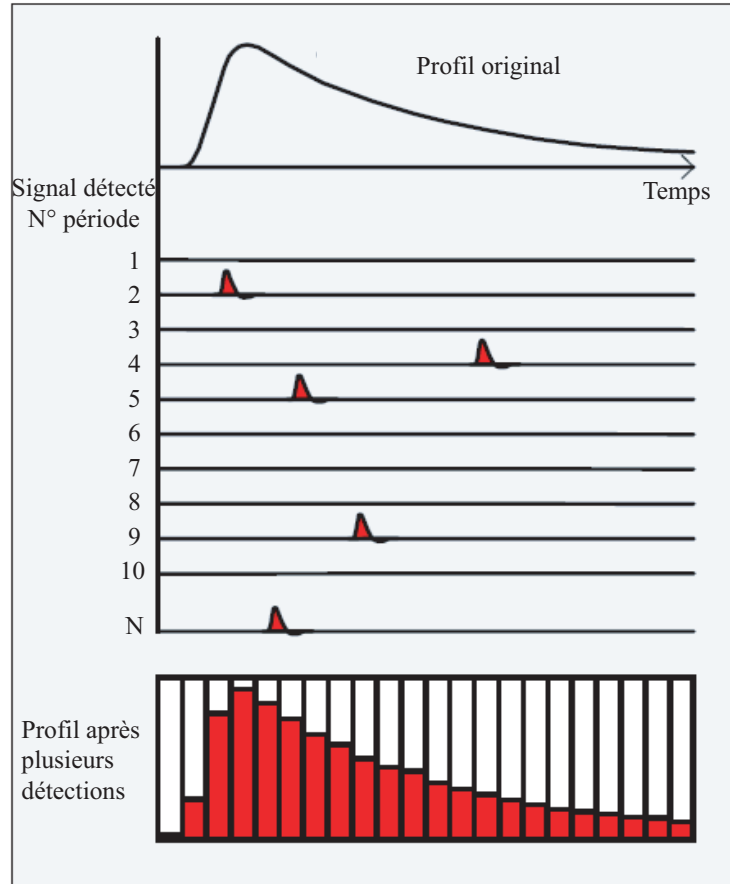


FIG. D.6 – Principe du TCSPC (adapté de [276]).

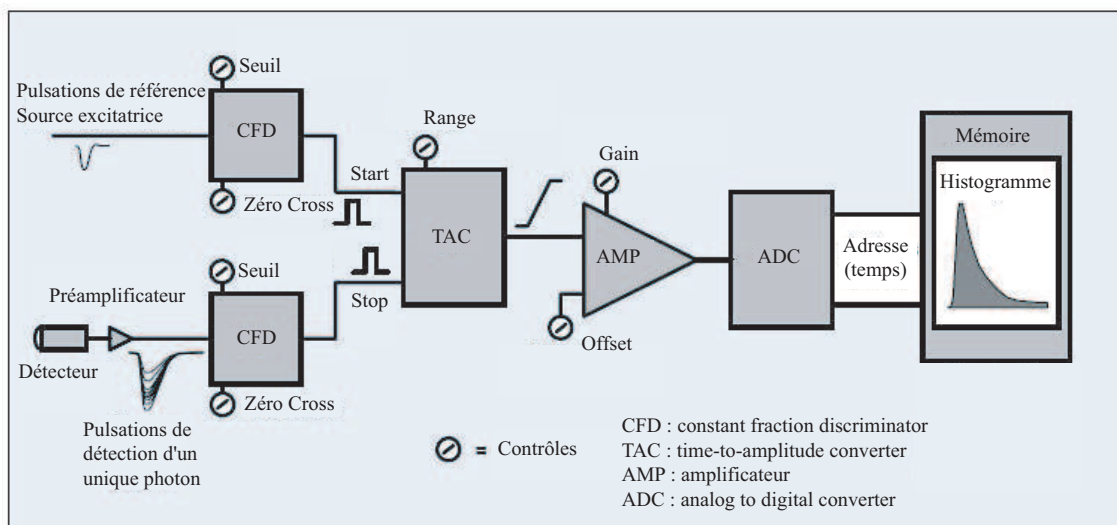


FIG. D.7 – Architecture du système TCSPC (adaptée de [276]).

La Figure D.7 présente l'architecture d'un TCSPC. Tout d'abord, le PMC détecte l'arrivée des photons sous la forme d'impulsions. L'amplitude des impulsions peut varier considérablement. Aussi, un CFD (*constant fraction discriminator* : CFD en anglais) sert de discriminateur assurant le rejet des signaux qui sont en dessous d'un seuil préalablement fixé. Un second CFD est utilisé comme référence temporelle basée sur l'impulsion de la source. Les sorties des CFD sont utilisées comme impulsion de début et impulsion de fin des convertisseurs temps-amplitude (*time-to-amplitude converter* : TAC en anglais). Le TAC génère alors un signal proportionnel au temps écoulé entre l'impulsion initiale et l'impulsion finale. Le TAC est simplement composé d'un générateur en intensité qui s'enclenche sous l'effet des impulsions et charge un condensateur. La tension finale aux bornes du condensateur représente le temps d'arrivée du photon. Ce principe est efficace pour des différences de temps de l'ordre de quelques picosecondes. L'amplitude de sortie du TAC est ensuite amplifiée par un amplificateur biaisé (*biased amplifier* : AMP en anglais) et transmise au convertisseur analogique numérique (*analog to digital converter* : ADC en anglais). La sortie est alors l'adresse allouée en mémoire au temps de détection du photon. Le logiciel adapté au module Simple-Tau-140 propose une interface de paramétrage (voir Figure D.8) afin de reconstruire le profil de fluorescence comme illustré sur la figure D.6.

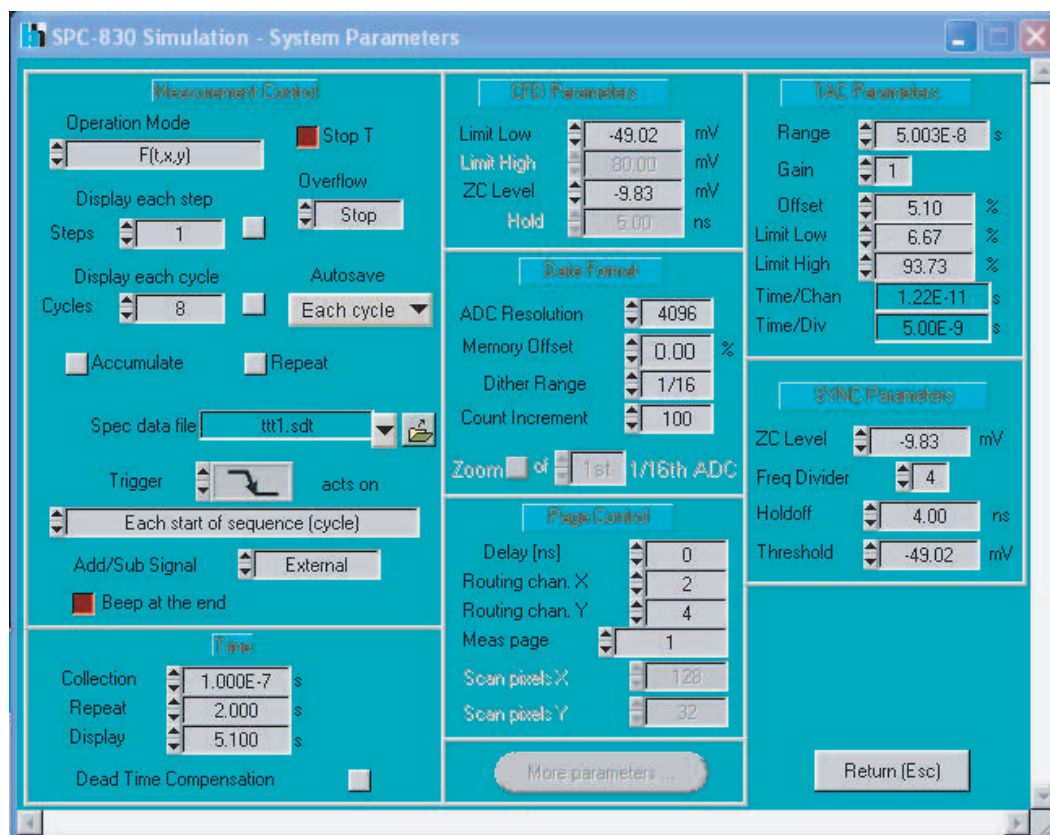


FIG. D.8 – Interface de paramétrage du logiciel adapté au module Simple-Tau-140.

Grâce à cette première phase de conception, un protocole et un banc de mesure ont été mis en place et la réalisation de fantômes biologiques est maîtrisée. Les étapes qui suivront cette première phase consisteront à confronter les mesures expérimentales avec les données simulées et à optimiser la méthode de résolution du problème inverse afin de localiser dans un fantôme expérimental, une inclusion fluorescente.

Bibliographie

- [1] www.ligue-cancer.net. 2008.
- [2] Institut de veille sanitaire (Invs). Surveillance épidémiologique des causes de décès en france. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 18 septembre 2007.
- [3] M. R. Stytz, O. Frieder. Three-dimensional medical imaging modalities : an overview. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 18(1) : 1–25, 1990.
- [4] Vessel imaging by interferometric phase-contrast x-ray technique. *Circulation*, 105(14) : 1708–1712, 2002.
- [5] A. Momose, T. Takeda, Y. Itai. Contrast effect of blood on phase-contrast x-ray imaging. *Acad. Radiol.*, 2(10) : 883–887, 1995.
- [6] H. Asakawa, I. Hayashi, T. Fukui, K. Tokunaga. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 61(3) : 175–182, 2003.
- [7] J. M. Anderson-MacKenzie, H. L. Quasnicka, R. L. Starr, E. J. Lewis, M. E. Billingham, A. J. Bailey. Fundamental subchondral bone changes in spontaneous knee osteoarthritis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 37(1) : 224–236, 2005.
- [8] S. Cherveniaszki, D. Vasilev, E. Rachev. Problems in the x-ray imaging of adenomyosis (endometriosis interna uteri). *Akush. Ginekol.*, 28(3) : 55–59, 1989.
- [9] A. Momose, T. Takeda, Y. Itai, K. Hirano. Phase-contrast x-ray computed tomography for observing biological soft tissues. *Nat. Med.*, 2(4) : 473–475, 1996.
- [10] M. Moreau, D. W. Holdsworth, A. Fenster. X-ray imaging technique for in vitro tissue composition measurements using saline/iodine displacement : technique optimization. *Med. Phys.*, 24(1) : 37–49, 1997.
- [11] T. Wharton, L. J. Wilson. Highly-iodinated fullerene as a contrast agent for x-ray imaging. *Bioorg. Med. Chem.*, 10(11) : 3545–3554, 2002.
- [12] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 69 : 127–129, 1946.

- [13] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, 69 : 37–38, 1946.
- [14] J. W. Belliveau, D. N. Jr. Kennedy, R. C. McKinstry, B. R. Buchbinder, R. M. Weisskoff, M. S. Cohen, J. M. Vevea, T. J. Brady, B. R. Rosen. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254(5032) : 716–719, 1991.
- [15] A. V. Bronnikov, G. Duifhuis. Wavelet-based image enhancement in x-ray imaging and tomography. *Appl. Opt.*, 37(20) : 4437–4448, 1998.
- [16] B. H. Cohen, E. Bury, R. J. Packer, L. N. Sutton, L. T. Bilaniuk, R. A. Zimmerman. Gadolinium-dtpa-enhanced magnetic resonance imaging in childhood brain tumors. *Neurology*, 39(9) : 1178–1183, 1989.
- [17] P. M. Parizel, D. Baleriaux, G. Rodesch, C. Segebarth, B. Lalmand, C. Christophe, M. Lemort, P. Haesendonck, H. P. Niendorf, J. Flament-Durand. Gd-dtpa-enhanced mr imaging of spinal tumors. *Am. J. Roentgenol.*, 152(5) : 1087–1096, 1989.
- [18] J. D. Sidman, V. N. Carrasco, R. A. Whaley, III H. C. Pillsbury. Gadolinium. the new gold standard for diagnosing cerebellopontine angle tumors. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 115(10) : 1244–1247, 1989.
- [19] M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, M. M. Ter-Pogossian. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J. Nucl. Med.*, 16(3) : 210–224, 1975.
- [20] F. Grunwald, C. Menzel, H. Bender, H. Palmedo, P. Willkomm, J. Ruhlmann, T. Franckson, H. J. Biersack. Comparison of 18fdg-pet with 131iodine and 99mte-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 7(3) : 327–335, 1997.
- [21] K. Takahashi, K. Satoh, M. Ohkawa. Comparison of 133xe gas dynamic spect and thin-section ct in patients with pulmonary emphysema. *Kaku Igaku*, 38(4) : 343–350, 2001.
- [22] G. A. Beller. Quantitative nuclear cardiology and future directions for spect imaging. *J. Nucl. Cardiol.*, 14(4) : 417–418, 2007.
- [23] M. Yu, M. T. Guaraldi, M. Mistry, M. Kagan, J. L. McDonald, K. Drew, H. Radeke, M. Azure, A. Purohit, D. S. Casebier, S. P. Robinson. Bms-747158-02 : a novel pet myocardial perfusion imaging agent. *J. Nucl. Cardiol.*, 14(6) : 789–798, 2007.
- [24] A. Ayalew, P. Y. Marie, P. Menu, P. M. Mertes, S. Audonnet, V. Jouan, P. Olivier, G. Karcher, D. Ungureanu-Longrois, A. Bertrand. (201)tl and (99m)tc-mibi retention in an isolated heart model of low-flow ischemia and stunning : evidence of negligible

-
- impact of myocyte metabolism on tracer kinetics. *J. Nucl. Med.*, 43(4) : 566–574, 2002.
- [25] J. M. Reid. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. *Science*, 115(2983) : 226–230, 1952.
- [26] C. Sibon, S. Chagnon, A. Tchakerian, M. L. Bafounta, C. Longvert, T. Clerici, U. Zimmermann, P. Saiag. The contribution of high-resolution ultrasonography in preoperatively detecting sentinel-node metastases in melanoma patients. *Melanoma Res.*, 17(4) : 233–237, 2007.
- [27] N. Lassau, L. Chami, P. Peronneau. Imaging of melanoma : accuracy of ultrasonography before and after contrast injection for diagnostic and early evaluation of treatments. *Bull. Cancer*, 94(1) : 93–98, 2007.
- [28] P. A. Dayton, J. S. Allen, K. W. Ferrara. The magnitude of radiation force on ultrasound contrast agents. *J. Acoust. Soc. Am.*, 112(5 Pt 1) : 2183–2192, 2002.
- [29] A. Needles, D. E. Goertz, R. Karshafian, E. Cherin, A. S. Brown, P. N. Burns, F. S. Foster. High-frequency subharmonic pulsed-wave Doppler and color flow imaging of microbubble contrast agents. *Ultrasound Med. Biol.*, 2008.
- [30] S. Chaffai, F. Peyrin, S. Nuzzo, R. Porcher, G. Berger, P. Laugier. Ultrasonic characterization of human cancellous bone using transmission and backscatter measurements : relationships to density and microstructure. *Bone*, 30(1) : 229–237, 2002.
- [31] R. Bright. Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of disease by a reference to morbid anatomy, case ccv "diseases of the brain and nervous system". II : 431, 1831.
- [32] T. B. Curling. A practical treatise on the disease of the testis and of the spermatic cord and scrotum, 1843.
- [33] F. F. Jobsis. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323) : 1264–1267, 1977.
- [34] B. E. Chance. *Photon Migration in Tissues*. Plenum Press, New York, 1989.
- [35] R. R. Anderson, J. A. Parrish. The optics of human skin. *J. Invest. Dermatol.*, 77(1) : 13–19, 1981.
- [36] V. Quaresima, S. J. Matcher, M. Ferrari. Identification and quantification of intrinsic optical contrast for near-infrared mammography. *Photochem. Photobiol.*, 67(1) : 4–14, 1998.
- [37] A. G. Yodh, B. Chance. Spectroscopy and imaging with diffusing light. *Phys. Today*, 48 : 34–40, 1995.

- [38] J. Folkman. Angiogenesis and breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 12(3) : 441–443, 1994.
- [39] M. A. Franceschini, K. T. Moesta, S. Fantini, G. Gaida, E. Gratton, H. Jess, W. W. Mantulin, M. Seeber, P. M. Schlag, M. Kaschke. Frequency-domain techniques enhance optical mammography : initial clinical results. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 94(12) : 6468–6473, 1997.
- [40] V. Ntziachristos, A. G. Yodh, M. Schnall, B. Chance. Concurrent mri and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97(6) : 2767–2772, 2000.
- [41] J. P. Houston, A. B. Thompson, M. Gurfinkel, E. M. Sevick-Muraca. Sensitivity and depth penetration of continuous wave versus frequency-domain photon migration near-infrared fluorescence contrast-enhanced imaging. *Photochem. Photobiol.*, 77(4) : 420–430, 2003.
- [42] R. Cubeddu, G. Canti, P. Taroni, G. Valentini. Study of porphyrin fluorescence in tissue samples of tumour-bearing mice. *J. Photochem. Photobiol. B*, 29(2-3) : 171–178, 1995.
- [43] T. Troy, D. Jekic-McMullen, L. Sambucetti, B. Rice. Quantitative comparison of the sensitivity of detection of fluorescent and bioluminescent reporters in animal models. *Mol. Imaging*, 3(1) : 9–23, 2004.
- [44] S. Bloch, F. Lesage, L. McIntosh, A. Gandjbakhche, K. Liang, S. Achilefu. Whole-body fluorescence lifetime imaging of a tumor-targeted near-infrared molecular probe in mice. *J. Biomed. Opt.*, 10(5) : 054003, 2005.
- [45] M. Yang, E. Baranov, P. Jiang, F. X. Sun, X. M. Li, L. Li, S. Hasegawa, M. Bouvet, M. Al-Tuwaijri, T. Chishima, H. Shimada, A. R. Moossa, S. Penman, R. M. Hoffman. Whole-body optical imaging of green fluorescent protein-expressing tumors and metastases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97(3) : 1206–1211, 2000.
- [46] M. Yang, E. Baranov, A. R. Moossa, S. Penman, R. M. Hoffman. Visualizing gene expression by whole-body fluorescence imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97(22) : 12278–12282, 2000.
- [47] M. Sadoqi, P. Riseborough, S. Kumar. Analytical models for time resolved fluorescence spectroscopy in tissues. *Phys. Med. Biol.*, 46(10) : 2725–2743, 2001.
- [48] J. P. L’Huillier, A. Humeau. A computationally efficient model for simulating time-resolved fluorescence spectroscopy of thick biological tissues. *Congrès Photonics Europe, Photon Management, Ed. F. Wyrowski*, 5456 : 1–10, 2004.
- [49] A. Humeau, J. P. L’Huillier. Depth localization of fluorescent heterogeneities in semi-infinite media : a numerical approach using early-arriving photons. *European Conferences on Biomedical Optics, Munich (Allemagne)*, 2006.

-
- [50] E. M. Sevick-Muraca, J. P. Houston, M. Gurfinkel. Fluorescence-enhanced, near infrared diagnostic imaging with contrast agents. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6(5) : 642–650, 2002.
- [51] C. Bremer, V. Ntziachristos, R. Weissleder. Optical-based molecular imaging : contrast agents and potential medical applications. *Eur. Radiol.*, 13(2) : 231–243, 2003.
- [52] A. Welch, M. Van Gemert, W. Star, B. Wilson. Definitions and overview of tissue optics. Dans *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*. Plenum Press, New York, 1995.
- [53] A. Enejder. Light scattering and absorption in tissue-models and measurements. *Thèse de doctorat, Department of Physics, Lund Institute of Technology, Université de Lund*, 1997.
- [54] S. L. Jacques, S. A. Prahl. <http://omlc.ogi.edu> de s.prahl, oregon medical laser center. 1998.
- [55] V. Piron. Spectroscopie optique résolue en temps et en fréquence de structures tissulaires homogènes et hétérogènes : Modélisation et simulation par la méthode des éléments finis ; application au diagnostic médical. *Thèse de doctorat, LPMI, Laboratoire Procédés-Matériaux-Instrumentation, Équipe TIMCM, ENSAM, CER d'Angers*, 2006.
- [56] A. Humeau, W. Steenbergen, H. Nilsson, T. Stromberg. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging : novel approaches. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 45(5) : 421–435, 2007.
- [57] A. Humeau. Contribution à l'appréhension des signaux d'hyperémie réactionnelle détectés par effet Doppler laser : modélisation, traitement des signaux et implications cliniques. *Thèse de doctorat, Université d'Angers*, 2001.
- [58] G. Brun. Phénomènes de diffusion de la lumière (première partie). *Photoniques*, 18 : 47–51, 2005.
- [59] G. Brun. Cours d'optique médicale. *Dispensé à l'école supérieure d'optique de l'université Jean Monnet de Saint Etienne*, année universitaire 2005-2006.
- [60] G. Brun. Phénomènes de diffusion de la lumière (deuxième partie). *Photoniques*, 20 : 41–45, 2005.
- [61] T. Vo-Dinh. Optical properties of tissue. Dans *Biomedical Photonics Handbook*. CRC Press, 2003.
- [62] J. M. Schmitt, G. Kumar. Turbulent nature of refractive-index variations in biological tissue. *Opt. Lett.*, 21(16) : 1310–1312, 2006.

- [63] J. E. Choukeife, J. P. L'Huillier. Measurements of scattering effects within tissue-like media at two wavelengths of 632.8 nm and 680 nm. *Lasers Med. Sci.*, 14 : 286–296, 1999.
- [64] J. R. Mourant, J. P. Freyer, H. Hielscher, A. A. Eick, D. Shen. Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics. *Appl. Opt.*, 37(16) : 3586–3593, 1998.
- [65] E. M. Sevick-Muraca, A. Godavarty, J. P. Houston, A. B. Thompson, R. Roy. Near-infrared imaging with fluorescent contrast agents. Dans *Handbook of Biomedical Fluorescence*, B. W. Pogue, M. A. Mycek, ed. Marcel Dekker Inc., New York, 2003.
- [66] H. Stübel. Die fluoreszenz tierischer gewebe in ultraviolettem licht. *Pflügers Arch. Physiol.*, 142 : 1–14, 1911.
- [67] A. Policard. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de wood. *CR Soc. Biol.*, 91 : 1423–1424, 1924.
- [68] R. Alfano, D. Tata, P. Cordero, P. Tomashefsky, F. Longo, M. Alfano. Laser induced fluorescence spectroscopy from native cancerous and normal tissue. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 20 : 1507–1511, 1984.
- [69] Y. L. Yang, Y. M. Ye, F. M. Li, Y. F. Li, P. Z. Ma. Characteristic autofluorescence for cancer diagnosis and its origin. *Lasers Surg. Med.*, 7(6) : 528–532, 1987.
- [70] D. Goujon, M. Zellweger, A. Radu, P. Grosjean, B. C. Weber, H. van den Bergh, P. Monnier, G. Wagnieres. In vivo autofluorescence imaging of early cancers in the human tracheobronchial tree with a spectrally optimized system. *J. Biomed. Opt.*, 8(1) : 17–25, 2003.
- [71] S. Lam, C. MacAulay, J. C. Leriche, B. Palcic. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer Suppl.*, 89 : 2468–2473, 2000.
- [72] M. Szygula, B. Wojciechowski, M. Adamek, A. Pietrusa, A. Kawczyk-Krupka, W. Cebula, W. Zieleznik, T. Biniszkiwicz, A. Sieron, W. Duda. Fluorescent diagnosis of urinary bladder cancer - a comparison of two diagnostic modalities. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1 : 23–26, 2004.
- [73] D. Zaak. Fluorescent endoscopy superior to white light endoscopy. detecting cancers of the urinary bladder earlier. *MMW. Fortschr. Med.*, 144(13) : 24–26, 2002.
- [74] N. Ramanujam, M. F. Mitchell, A. Mahadevan, S. Warren, S. Thomsen, E. Silva, R. Richards-Kortum. In vivo diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using 337-nm-excited laser-induced fluorescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 91(21) : 10193–10197, 1994.

- [75] J. M. Benavides, S. Chang, S. Y. Park, R. Richards-Kortum, N. Mackinnon, C. MacAulay, A. Milbourne, A. Malpica, M. Follen. Multispectral digital colposcopy for in vivo detection of cervical cancer. *Optics Express*, 11 : 1223–1236, 2003.
- [76] I. Georgakoudi, B. C. Jacobson, M. G. Muller, E. E. Sheets, K. Badizadegan, D. L. Carr-Locke, C. P. Crum, C. W. Boone, R. R. Dasari, Dam J. Van, M. S. Feld. Nad(p)h and collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of epithelial precancerous changes. *Cancer Res.*, 62(3) : 682–687, 2002.
- [77] S. K. Chang, M. Follen, A. Malpica, U. Utzinger, G. Staerckel, D. Cox, E. N. Atkinson, C. MacAulay, R. Richards-Kortum. Optimal excitation wavelengths for discrimination of cervical neoplasia. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 49(10) : 1102–1111, 2002.
- [78] L. H. Laiho, S. Pelet, T. M. Hancewicz, P. D. Kaplan, P. T. So. Two-photon 3-d mapping of ex vivo human skin endogenous fluorescence species based on fluorescence emission spectra. *J. Biomed. Opt.*, 10(2), 2005.
- [79] R. Richards-Kortum, E. M. Sevick-Muraca. Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 47 : 555–606, 1996.
- [80] O. Wolfbeis. Fluorescence of organic natural products. Dans *Molecular Luminescence Spectroscopy*, S. G. Schulmann, ed. John Wiley and Sons, New York, 1993.
- [81] G. A. Wagnieres, W. M. Star, B. C. Wilson. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications. *Photochem. Photobiol.*, 68(5) : 603–632, 1998.
- [82] L. R. Duska, J. Wimberly, T. F. Deutsch, B. Ortel, J. Haas, K. Houck, T. Hassan. Detection of female lower genital tract dysplasia using orally administered 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin ix : a preliminary study. *Gynecol. Oncol.*, 85(1) : 125–128, 2002.
- [83] A. Bogaards, M. C. Aalders, C. C. Zeyl, S. de Blok, C. Dannecker, P. Hillemanns, H. Stepp, H. J. Sterenberg. Localization and staging of cervical intraepithelial neoplasia using double ratio fluorescence imaging. *J. Biomed. Opt.*, 7(2) : 215–220, 2002.
- [84] M. Gurfinkel, A. B. Thompson, W. Ralston, T. L. Troy, A. L. Moore, T. A. Moore, J. D. Gust, D. Tatman, J. S. Reynolds, B. Muggenburg, K. Nikula, R. Pandey, R. H. Mayer, D. J. Hawrysz, E. M. Sevick-Muraca. Pharmacokinetics of icg and hpph-car for the detection of normal and tumor tissue using fluorescence, near-infrared reflectance imaging : a case study. *Photochem. Photobiol.*, 72(1) : 94–102, 2000.
- [85] J. Caeser, S. Shaldon, L. Chiandussi, L. Guevera, S. Sherlock. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin. Sci.*, 21 : 43–57, 1961.

- [86] D. K. Meijer, B. Weert, G. A. Vermeer. Pharmacokinetics of biliary excretion in man. vi. indocyanine green. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 35(3) : 295–303, 1988.
- [87] R. B. Mujumdar, L. A. Ernst, S. R. Mujumdar, C. J. Lewis, A. S. Waggoner. Cyanine dye labeling reagents : sulfoindocyanine succinimidyl esters. *Bioconjug. Chem.*, 4(2) : 105–111, 1993.
- [88] S. R. Mujumdar, R. B. Mujumdar, C. M. Grant, A. S. Waggoner. Cyanine-labeling reagents : sulfobenzindocyanine succinimidyl esters. *Bioconjug. Chem.*, 7(3) : 356–362, 1996.
- [89] K. Furukawa, D. H. Crean, T. S. Mang, H. Kato, T. J. Dougherty. Fluorescence detection of premalignant, malignant, and micrometastatic disease using hexylpyropheophorbide. *Proc. SPIE*, 2371 : 510–514, 1995.
- [90] K. Aslan, J. R. Lakowicz, C. D. Geddes. Metal-enhanced fluorescence using anisotropic silver nanostructures : critical progress to date. *Anal. Bioanal. Chem.*, 382(4) : 926–933, 2005.
- [91] K. Aslan, I. Gryczynski, J. Malicka, E. Matveeva, J. R. Lakowicz, C. D. Geddes. Metal-enhanced fluorescence : an emerging tool in biotechnology. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 16(1) : 55–62, 2005.
- [92] H. Wang, D. W. Brandl, F. Le, P. Nordlander, N. J. Halas. Nanorice : a hybrid plasmonic nanostructure. *Nano. Lett.*, 6(4) : 827–832, 2006.
- [93] B. Dubertret, M. Calame, A. J. Libchaber. Single-mismatch detection using gold-quenched fluorescent oligonucleotides. *Nat. Biotechnol.*, 19(4) : 365–370, 2001.
- [94] E. Pery. Spectroscopie bimodale en diffusion élastique et autofluorescence résolue spatialement : instrumentation, modélisation des interactions lumière-tissus et application à la caractérisation de tissus biologiques ex vivo et in vivo pour la détection de cancers. *Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine*, 2007.
- [95] A. Huisman, L. S. Ploeger, H. F. Dullens, J. T. Beekhuis, Diest P. van. A restaining method to restore faded fluorescence in tissue specimens for quantitative confocal microscopy. *Cytometry A*, 71(10) : 875–881, 2007.
- [96] A. Meining, M. Bajbouj, R. M. Schmid. Confocal fluorescence microscopy for detection of gastric angiodysplasia. *Endoscopy*, 39 Suppl 1 : E145, 2007.
- [97] M. A. Kara, R. S. DaCosta, C. J. Streutker, N. E. Marcon, J. J. Bergman, B. C. Wilson. Characterization of tissue autofluorescence in barrett's esophagus by confocal fluorescence microscopy. *Dis. Esophagus.*, 20(2) : 141–150, 2007.

-
- [98] R. R. Alfano, S. G. Demos, P. Galland, S. K. Gayen, Y. Guo, P. P. Ho, X. Liang, F. Liu, L. Wang, Q. Z. Wang, W. B. Wang. Time-resolved and nonlinear optical imaging for medical applications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 838 : 14–28, 1998.
- [99] X. Liang, L. Wang, P. P. Ho, R. R. Alfano. Two-dimensional kerr-fourier imaging of translucent phantoms in thick turbid media. *SPIE*, 34 : 3463–3467, 1995.
- [100] J. L. Martin, Y. Lecarpentier, A. Antonetti, G. Grillon. Picosecond laser stereometry light scattering measurements on biological material. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 18(2) : 250–252, 1980.
- [101] J. Reintjes, M. Bashkansky, M. D. Duncan, R. Mahon, L. L. Tankersley, J. A. Moon, C. L. Adler, J. M. S. Prewitt. Time-gated imaging with nonlinear raman interactions. *Med. Phys.*, 4 : 28–32, 1993.
- [102] E. S. Lee, J. Y. Lee, Y. S. Yoo. Nonlinear optical interference of two successive coherent anti-stokes raman scattering signals for biological imaging applications. *J. Biomed. Opt.*, 12(2) : 024010, 2007.
- [103] J. H. Hoogenrad. First results from the philips optical mammo-scope. *SPIE*, 3194 : 184–190, 1997.
- [104] B. Chance, Q. Luo, S. Nioka, D. C. Alsop, J. A. Detre. Optical investigations of physiology : a study of intrinsic and extrinsic biomedical contrast. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B*, 352(1354) : 707–716, 1997.
- [105] S. Fantini, D. Hueber, M. A. Franceschini, E. Gratton, W. Rosenfeld, P. G. Stubblefield, D. Maulik, M. R. Stankovic. Non-invasive optical monitoring of the newborn piglet brain using continuous-wave and frequency-domain spectroscopy. *Phys. Med. Biol.*, 44(6) : 1543–1563, 1999.
- [106] A. Corlu, R. Choe, T. Durduran, K. Lee, M. Schweiger, S. R. Arridge, E. M. Hillman, A. G. Yodh. Diffuse optical tomography with spectral constraints and wavelength optimization. *Appl. Opt.*, 44(11) : 2082–2093, 2005.
- [107] T. Austin, A. P. Gibson, G. Branco, R. M. Yusof, S. R. Arridge, J. H. Meek, J. S. Wyatt, D. T. Delpy, J. C. Hebden. Three dimensional optical imaging of blood volume and oxygenation in the neonatal brain. *Neuroimage*, 31(4) : 1426–1433, 2006.
- [108] J. C. Hebden, A. Gibson, R. M. Yusof, N. Everdell, E. M. Hillman, D. T. Delpy, S. R. Arridge, T. Austin, J. H. Meek, J. S. Wyatt. Three-dimensional optical tomography of the premature infant brain. *Phys. Med. Biol.*, 47(23) : 4155–4166, 2002.

- [109] L. C. Enfield, A. P. Gibson, N. L. Everdell, D. T. Delpy, M. Schweiger, S. R. Arridge, C. Richardson, M. Keshtgar, M. Douek, J. C. Hebden. Three-dimensional time-resolved optical mammography of the uncompressed breast. *Appl. Opt.*, 46(17) : 3628–3638, 2007.
- [110] A. Gibson, R. M. Yusof, H. Dehghani, J. Riley, N. Everdell, R. Richards, J. C. Hebden, M. Schweiger, S. R. Arridge, D. T. Delpy. Optical tomography of a realistic neonatal head phantom. *Appl. Opt.*, 42(16) : 3109–3116, 2003.
- [111] K. R. Diamond, T. J. Farrell, M. S. Patterson. Measurement of fluorophore concentrations and fluorescence quantum yield in tissue-simulating phantoms using three diffusion models of steady-state spatially resolved fluorescence. *Phys. Med. Biol.*, 48(24) : 4135–4149, 2003.
- [112] K. R. Diamond, M. S. Patterson, T. J. Farrell. Quantification of fluorophore concentration in tissue-simulating media by fluorescence measurements with a single optical fiber. *Appl. Opt.*, 42(13) : 2436–2442, 2003.
- [113] A. Godavarty, E. M. Sevick-Muraca, M. J. Eppstein. Three-dimensional fluorescence lifetime tomography. *Med. Phys.*, 32(4) : 992–1000, 2005.
- [114] M. J. Eppstein, F. Fedele, J. Laible, C. Zhang, A. Godavarty, E. M. Sevick-Muraca. A comparison of exact and approximate adjoint sensitivities in fluorescence tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 22(10) : 1215–1223, 2003.
- [115] R. Roy, E. M. Sevick-Muraca. Three-dimensional unconstrained and constrained image-reconstruction techniques applied to fluorescence, frequency-domain photon migration. *Appl. Opt.*, 40(13) : 2206–2215, 2001.
- [116] J. C. Rasmussen, A. Joshi, T. Pan, T. Wareing, J. McGhee, E. M. Sevick-Muraca. Radiative transport in fluorescence-enhanced frequency domain photon migration. *Med. Phys.*, 33(12) : 4685–4700, 2006.
- [117] M. Gurfinkel, T. Pan, E. M. Sevick-Muraca. Determination of optical properties in semi-infinite turbid media using imaging measurements of frequency-domain photon migration obtained with an intensified charge-coupled device. *J. Biomed. Opt.*, 9(6) : 1336–1346, 2004.
- [118] N. Shah, A. Cerussi, C. Eker, J. Espinoza, J. Butler, R. Hornumg, B. J. Tromberg. Non invasive functional optical spectroscopy of human breast tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98 : 4420–4425, 2001.
- [119] T. Pham, T. Spott, L. Svaasand, B. J. Tromberg. Quantifying the properties of two-layer turbid media with frequency-domain diffuse reflectance. *Appl. Opt.*, 39 : 4733–4745, 2000.

-
- [120] D. Hall, G. Ma, F. Lesage, Y. Wang. Simple time-domain optical method for estimating the depth and concentration of a fluorescent inclusion in a turbid medium. *Opt. Lett.*, 29(19) : 2258–2260, 2004.
- [121] A. Laidevant, A. Da Silva, M. Berger, J. M. Dinten. Effects of the surface boundary on the determination of the optical properties of a turbid medium with time-resolved reflectance. *Appl. Opt.*, 45(19) : 4756–4764, 2006.
- [122] C. V. Zint, W. Uhring, M. Torregrossa, B. Cunin, P. Poulet. Streak camera : a multidetector for diffuse optical tomography. *Appl. Opt.*, 42(16) : 3313–3320, 2003.
- [123] K. M. Case, P. F. Zweifel. *Linear transport theory*. Addison-Wesley Publishing Co., MA, 1967.
- [124] A. Ishimaru. Wave propagation and scattering in random media. Dans *Single scattering and transport theory*. A. Press. New York, 1978.
- [125] A. Ishimaru. Diffusion of light in turbid material. *Appl. Opt.*, 28(12) : 2210–2215, 1989.
- [126] A. Kienle, M. S. Patterson. Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium. *J. Opt. Soc. Am. A*, 14(1) : 246–254, 1997.
- [127] R. Aronson. Boundary conditions for diffusion of light. *J. Opt. Soc. Am. A*, 12(11) : 2532–2539, 1995.
- [128] M. S. Patterson, B. Chance, B. Wilson. Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties. *Appl. Opt.*, 28(12) : 2331–2336, 1989.
- [129] R. C. Haskell, L. O. Svaasand, T. T. Tsay, T. C. Feng, M. S. McAdams, B. J. Tromberg. Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer. *J. Opt. Soc. Am. A*, 11(10) : 2727–2741, 1994.
- [130] A. H. Hielscher, S. L. Jacques, L. Wang, F. K. Tittel. The influence of boundary conditions on the accuracy of diffusion theory in time-resolved reflectance spectroscopy of biological tissues. *Phys. Med. Biol.*, 40(11) : 1957–1975, 1995.
- [131] G. W. Faris. Diffusion equation boundary conditions for the interface between turbid media : a comment. *J. Opt. Soc. Am. A*, 19(3) : 519–520, 2002.
- [132] V. Piron, J. P. L’Huillier. Detection of heterogeneities embedded within a turbid slab media using time- and frequency-domain methods : application to the mammography. *Lasers Med. Sci.*, 21(2) : 67–73, 2006.

- [133] J. P. L’Huillier, A. Humeau. Detection of heterogeneities within turbid media by time-gated laser line scan transillumination : study based on the finite element method. *European Conferences on Biomedical Optics, Munich (Allemagne)*, 2005.
- [134] M. A. O’Leary. Imaging with diffuse photon density waves. *Thèse de doctorat, Université de Pennsylvanie*, 1996.
- [135] A. Humeau, J. P. L’Huillier. Depth localization of fluorescent heterogeneities in semi-infinite media : a numerical approach using early-arriving photons. *European Conferences on Biomedical Optics, Munich (Allemagne)*, 2005.
- [136] K. Vishwanath, B. Pogue, M. A. Mycek. Quantitative fluorescence lifetime spectroscopy in turbid media : comparison of theoretical, experimental and computational methods. *Phys. Med. Biol.*, 47(18) : 3387–3405, 2002.
- [137] M. R. Stankovic, A. Fujii, D. Maulik, D. Boas, D. Kirby, P. G. Stubblefield. Optical monitoring of cerebral hemodynamics and oxygenation in the neonatal piglet. *J. Matern. Fetal Investig.*, 8(2) : 71–78, 1998.
- [138] S. Srinivasan, B. W. Pogue, B. Brooksby, S. Jiang, H. Dehghani, C. Kogel, W. A. Wells, S. P. Poplack, K. D. Paulsen. Near-infrared characterization of breast tumors in vivo using spectrally-constrained reconstruction. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 4(5) : 513–526, 2005.
- [139] S. Fantini, M. A. Franceschini, E. Gratton. Effective source term in the diffusion equation for photon transport in turbid media. *Appl. Opt.*, 36(1) : 156–163, 1997.
- [140] M. Schweiger, S. R. Arridge, M. Hiraoka, D. T. Delpy. The finite element method for the propagation of light in scattering media : boundary and source conditions. *Med. Phys.*, 22(11 Pt 1) : 1779–1792, 1995.
- [141] G. Alexandrakis, T. J. Farrell, M. S. Patterson. Accuracy of the diffusion approximation in determining the optical properties of a two-layer turbid medium. *Appl. Opt.*, 37 : 7401–7409, 1998.
- [142] M. Firbank, S. R. Arridge, M. Schweiger, D. T. Delpy. An investigation of light transport through scattering bodies with non-scattering regions. *Phys. Med. Biol.*, 41(4) : 767–783, 1996.
- [143] E. Okada, M. Firbank, M. Schweiger, S. R. Arridge, M. Cope, D. T. Delpy. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl. Opt.*, 36(1) : 21–31, 1997.
- [144] S. R. Arridge, H. Dehghani, M. Schweiger, E. Okada. The finite element model for the propagation of light in scattering media : a direct method for domains with nonscattering regions. *Med. Phys.*, 27(1) : 252–264, 2000.

-
- [145] E. Okada, D. T. Delpy. Near-infrared light propagation in an adult head model. i. modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Appl. Opt.*, 42(16) : 2906–2914, 2003.
- [146] R. Aronson, N. Corngold. Photon diffusion coefficient in an absorbing medium. *J. Opt. Soc. Am. A*, 16(5) : 1066–1071, 1999.
- [147] R. Elaloufi, R. Carminati, J. J. Greffet. Definition of the diffusion coefficient in scattering and absorbing media. *J. Opt. Soc. Am. A*, 20(4) : 678–685, 2003.
- [148] J. H. Halton. A retrospective and prospective survey of the monte carlo method. *SIAM Review*, 12(1) : 1–63, 1970.
- [149] B. C. Wilson. A monte carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue. *Med. Phys.*, 10 : 824–830, 1983.
- [150] M. Q. Brewster. Optical properties of thick, turbid media from picosecond time-resolved light scattering measurements. *Int. J. Heat and Mass transfer*, 38 : 2569–2581, 1995.
- [151] A. Benditt. Dans *Blood vessels*, E. Rubin, J. L. Farber, ed. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
- [152] L. H. Murrer, J. P. Marijnissen, W. M. Star. Ex vivo light dosimetry and monte carlo simulations for endobronchial photodynamic therapy. *Phys. Med. Biol.*, 40(11) : 1807–1817, 1995.
- [153] J. Dam, P. Andersen, T. Dalgaard, P. Fabricius. Determination of tissue optical properties from diffuse reflectance profiles by multivariate calibration. *Appl. Opt.*, 37(4) : 772–778, 1998.
- [154] I. V. Meglinski, S. J. Matcher. Computer simulation of the skin reflectance spectra. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 70(2) : 179–186, 2003.
- [155] S. A. Prahl. Light in transport tissue. *Thèse de doctorat, LPMI, University of Texas, Austin*, 1988.
- [156] L. Wang, S. L. Jacques. Monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues in standard c. *University of Texas M. D. Anderson Cancer Center*, 1992.
- [157] J. Prat. Mesure des propriétés optiques de milieux diffusants stratifiés par l’analyse de la rétrodiffusion d’impulsions infrarouges sub-picosecondes. *Thèse de doctorat, University Paris Nord*, 2002.
- [158] Y. Yang, O. O. Soyemi, M. R. Landry, B. R. Soller. Influence of a fat layer on the near infrared spectra of human muscle : quantitative analysis based on two-layered monte carlo simulations and phantom experiments. *Opt. Express*, 13(5) : 1570–1579, 2005.

- [159] M. C. van Beekvelt, M. S. Borghuis, B. G. van Engelen, R. A. Wevers, W. N. Colier. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-ir spectroscopy in human skeletal muscle. *Clin. Sci.*, 101(1) : 21–28, 2001.
- [160] L. Wang, S. L. Jacques. Hybrid model of monte carlo simulation and diffusion theory for light reflectance by turbid media. *J. Opt. Soc. Am. A*, 10 : 1746–1752, 1992.
- [161] T. Tarvainen, M. Vauhkonen, V. Kolehmainen, S. R. Arridge, J. P. Kaipio. Coupled radiative transfer equation and diffusion approximation model for photon migration in turbid medium with low-scattering and non-scattering regions. *Phys. Med. Biol.*, 50 : 4913–4930, 2005.
- [162] T. Tarvainen, M. Vauhkonen, V. Kolehmainen, S. R. Arridge, J. P. Kaipio. Finite element model for the coupled radiative transfer equation and diffusion approximation. *Int. J. Numer. Meth. Engng.*, 65 : 383–405, 2006.
- [163] M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L’Huillier. Comparaison de deux modèles hybrides simulant la propagation de la lumière dans les tissus biologiques. *ITBM-RBM*, 28 : 80–85, 2007.
- [164] M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L’Huillier. Efficiency of hybrid models to model light propagation in biological tissues. *WSEAS Trans. On Sign. Proc.*, 3(1) : 9–16, 2007.
- [165] M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L’Huillier. Computational hybrid models for photon migration in biological tissues. *Proceedings of the 5th WSEAS Int. Conf. on System Science and Simulation in Engineering*, ISSN 1790-5117, ISBN 960-8457-57-2 : 172–177, 2006.
- [166] W. H. Press. Dans *Numerical Recipes-The Art of Scientific Computing*.
- [167] M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L’Huillier. Comparaison de deux modèles hybrides simulant la propagation de la lumière dans les tissus biologiques. *ITBM-RBM*, 28 : 80–85, 2007.
- [168] M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L’Huillier. Efficiency of hybrid models to model light propagation in biological tissues. *WSEAS TRANSACTIONS ON SIGNAL PROCESSING*, 3(1) : 9–16, 2007.
- [169] M. Kervella, T. Tarvainen, A. Humeau, J. P. L’Huillier. Computational hybrid models for photon migration in biological tissues. *Proceedings of the 5th WSEAS Int. Conf. on System Science and Simulation in Engineering, Tenerife, Canary Islands, Spain*, 2006.
- [170] M. S. Nair, N. Ghosh, N. S. Raju, A. Pradhan. Determination of optical parameters of human breast tissue from spatially resolved fluorescence : a diffusion theory model. *Appl. Opt.*, 41(19) : 4024–4035, 2002.

-
- [171] Q. Liu, N. Ramanujam. Relationship between depth of a target in a turbid medium and fluorescence measured by a variable-aperture method. *Opt. Letters*, 27(2) : 104–106, 2002.
- [172] C. Zhu, Q. Liu, N. Ramanujam. Effect of fiber optic probe geometry on depth-resolved fluorescence measurements from epithelial tissues : a monte carlo simulation. *J. Biomed. Opt.*, 8(2) : 237–247, 2003.
- [173] D. Y. Churmakov, I. V. Meglinski, D. A. Greenhalgh. Amending of fluorescence sensor signal localization in human skin by matching of the refractive index. *J. Biomed. Opt.*, 9(2) : 339–346, 2004.
- [174] Q. Liu, C. Zhu, N. Ramanujam. Experimental validation of monte carlo modeling of fluorescence in tissues in the uv-visible spectrum. *J. Biomed. Opt.*, 8(2) : 223–236, 2003.
- [175] D. E. Hyde, T. J. Farrell, M. S. Patterson, B. C. Wilson. A diffusion theory model of spatially resolved fluorescence from depth-dependent fluorophore concentrations. *Phys. Med. Biol.*, 46(2) : 369–383, 2001.
- [176] M. A. Mycek, K. Vishwanath, B. Pogue, K. T. Schomacker, N. S. Nishioka. Simulations of time-resolved fluorescence in multilayered biological tissues : applications to clinical data modeling. *Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic Systems. Edited by Vo-Dinh, Tuan; Grundfest, Warren S.; Benaron, David A.; Cohn, Gerald E. Proceedings of the SPIE*, 4958 : 51–59, 2003.
- [177] H. Dehghani, B. W. Pogue, S. P. Poplack, K. D. Paulsen. Multiwavelength three-dimensional near-infrared tomography of the breast : initial simulation, phantom and clinical results. *Appl. Opt.*, 42(1) : 135–145, 2003.
- [178] J. P. Culver, R. Choe, M. J. Holboke, L. Zubkov, T. Durduran, A. Slemp, V. Ntziachristos, B. Chance, A. G. Yodh. Three-dimensional diffuse optical tomography in the parallel plane transmission geometry : Evaluation of a hybrid frequency domain continuous wave clinical system for breast imaging. *Med. Phys.*, 30(2) : 235–247, 2003.
- [179] A K Scheel B Moa-Anderson M Backhaus U Netz Hielscher A H, A D Klose, J Beuthan. Sagittal laser optical tomography for imaging of rheumatoid finger joints. *Phys. Med. Biol.*, 49 : 1147–1163, 2004.
- [180] K. Ren, G. S. Abdoulaev, G. Bal, A. H. Hielscher. Algorithm for solving the equation of radiative transfer in the frequency domain. *Opt. Lett.*, 29(6) : 578–580, 2004.
- [181] J. Ripoll, V. Ntziachristos. Iterative boundary method for diffuse optical tomography. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.*, 20(6) : 1103–1110, 2003.

- [182] J. Heino, S. Arridge, J. Sikora, E. Somersalo. Anisotropic effects in highly scattering media. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys.*, 68(3), 2003.
- [183] P. Selskog, B. Torstenfelt, T. Ebbers, L. Wigström, M. Karlsson. Kinematics of the heart : Finite element and 3d time-resolved phase contrast magnetic resonance imaging. *Proceedings of 9th FEM Workshop at University of Ulm, Germany*, 2002.
- [184] J. Mackerle. Finite element modelling and simulations in cardiovascular mechanics and cardiology : a bibliography 1993-2004. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, 8(2) : 59–81, 2005.
- [185] G. Arfken. *Mathematical Methods for Physicists*. Academic Press, 1985.
- [186] G. Strang, G. J. Fix. *An Analysis of the Finite Element Method*. Prentice-Hall, 1973.
- [187] FlexPDE Solution Inc. *A flexible Solution System for Partial Differential Equations*. FlexPDE Solution Inc., 2004.
- [188] FlexPDE Solution Inc. *FlexPDE User Guide*. FlexPDE Solution Inc., 2004.
- [189] COMSOL AB. *COMSOL Multiphysics User Guide*. COMSOL AB., 2006.
- [190] P. N. Brown, A. C. Hindmarsh, L. R. Petzold. Using krylov methods in the solution of large-scale differential-algebraic systems. *SIAM J. Sci. Comput.*, 15 : 1467–1488, 1994.
- [191] L. R. Petzold. A description of dassl : A differential algebraic system solver. Sandia Labs, Livermore, 1986.
- [192] S. Toledo, D. Chen, V. Rotkin. www.tau.ac.il/~stoledo/taucs/. 2003.
- [193] P. N. Brown, Y. Saad. Hybrid krylov methods for nonlinear systems of equations. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.*, 11(3) : 450–481, 1990.
- [194] Y. Saad, H. Schultz. Gmres : a generalized minimal residual algorithm for solving nonsymmetric linear systems. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.*, 7 : 856–869, 1986.
- [195] T. A. Davis. Algorithm 832 : Umfpack, an unsymmetric-pattern multifrontal method with a column pre-ordering strategy. *ACM Trans. Math. Softwarevol*, 30(2) : 196–199, 2004.
- [196] T. A. Davis, I. S. Duff. An unsymmetric-pattern multifrontal method for sparse lu factorization. *SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications*, 18 : 140–158, 1997.
- [197] C. Ashcraft, R. G. Grimes. Spooles : An object oriented sparse matrix library. *Proceedings of the Ninth SIAM Conference on Parallel Processing for Scientific Computing*, San Antonio, Texas, 1999.

-
- [198] M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Time resolved fluorescence intensity issued from a heterogeneous slab : sensitivity characterization. *Opt. com.*, accepté.
- [199] M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Effets de la fluorescence résiduelle dans les tissus biologiques sur les signaux de fluorescence résolus temporellement par la méthode des éléments finis. *ITBM-RBM*, 29 : 20–24, 2008.
- [200] M. Kervella, A. Humeau, J. P. L'Huillier. Effects of residual fluorescence on time-resolved signals simulated with the finite element method in biological tissues. *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with the biennial Conference of the French Society of Biological and Medical Engineering (SFGBM)*, IEEE Catalog Number 07CH37852C, ISBN : 1-4244-0788-5 : 5975–5978, 2007.
- [201] J. P. L'Huillier, A. Humeau. Use of the finite element method to study photon-tissue interactions in biological media. *17th IMACS Congress, Paris (France) ; n°T4-R-00-0163 in Proceedings, CD ISBN 2-915913-02-1*, 2005.
- [202] J. P. L'Huillier, A. Humeau. Finite element analysis of time-resolved spectra for the non-invasive assessment of local tissue-optical properties. *PSIP 2005 : Fourth International Conference on Physics in Signal and Image Processing, Toulouse (France) ; Proceedings ISBN, 2-912328-22-5, 313-316*, 2005.
- [203] D. N. Krag, S. Harlow, D. Weaver, T. Ashikaga. Radiolabeled sentinel node biopsy : Collaborative trial with the national cancer institute. *World Journal of Surgery*, 25 : 823–828, 2001.
- [204] G. Madeddu, A. Spanu. Use of tomographic nuclear medicine procedures, spect and pinhole spect, with cationic lipophilic radiotracers for the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31 : s32–s34, 2004.
- [205] D. N. Danforth Jr., al. Preoperative flac/granulocyte-colony-stimulating factor chemotherapy for stage ii breast cancer : A prospective randomized trial. *Annals of Surgical Oncology*, 10 : 635–644, 2003.
- [206] A. T. N. Kumar, J. Skoch, F. L. Hammond III, A. K. Dunn, D. A. Boas, B. J. Backsai. Time resolved fluorescence imaging in diffuse media. *Optical methods in drug discovery and development. Proc. SPIE*, 6009, 2005.
- [207] D. Boas, M. A. O'Leary, B. Chance, A. G. Yodh. Detection and characterization of optical inhomogeneities with diffuse photon density waves : a signal-to-noise analysis. *Appl. Opt.*, 36 : 75–92, 1997.
- [208] L. R. Lines, S. Treitel. Tutorial : A review of least-squares inversion and its application to geophysical problems. *Geophysical Prospecting*, 32 : 159–186, 1984.

- [209] J. R. Singer, F. A. Grünbaum, P. D. Kohn, J. P. Zubelli. Image reconstruction of the interior of bodies that diffuse. *Radiation Science*, 248 : 990–993, 1990.
- [210] S. R. Arridge, P. Van der Zee, M. Cope, D. T. Delpy. Reconstruction methods for infrared absorption imaging. *Proc. SPIE*, 1431 : 204–215, 1991.
- [211] H. L. Graber, J. Chang, J. Lubowsky, R. Aronson, R. L. Barbour. Near-infrared absorption imaging of dense scattering media by steady-state diffusion tomography. *Proc. SPIE*, 1888 : 372–386, 1993.
- [212] M. A. O’Leary, D. Boas, B. Chance, A. G. Yodh. Experimental images of heterogeneous turbid media by frequency-domain diffusing-photon tomography. *Opt. Lett.*, 1995.
- [213] H. Jiang, K. D. Paulsen, U. L. Osterberg. Optical image reconstruction using dc data : simulations and experiments. *Phys. Med. Biol.*, 41(8) : 1483–1498, 1996.
- [214] S. B. Colak et al. Tomographic image reconstruction from optical projections in light-diffusing media. *Appl. Opt.*, 36(1) : 180–213, 1997.
- [215] S. A. Walker, S. Fantini, E. Gratton. Image reconstruction by backprojection from frequency-domain optical measurements in highly scattering media. *Appl. Opt.*, 36(1) : 170–174, 1997.
- [216] S. R. Arridge, M. Schweiger. A gradient-based optimisation scheme for optical tomography. *Opt. Express*, 2 : 213–226, 1998.
- [217] S. Jiang, Y. Xu, N. Iftimia. Experimental three-dimensional optical image reconstruction of heterogeneous turbid media from continuous-wave data. *Opt. Express*, 7 : 204–209, 2000.
- [218] V. Kolehmainen, S. R. Arridge, M. Vauhkonen, J. P. Kaipio. Simultaneous reconstruction of internal tissue region boundaries and coefficients in optical diffusion tomography. *Phys. Med. Biol.*, 45(11) : 3267–3283, 2000.
- [219] R. J. Gaudette et al. A comparison study of linear reconstruction techniques for diffuse optical tomographic imaging of absorption coefficient. *Phys. Med. Biol.*, 45(4) : 1051–1070, 2000.
- [220] C. K. Hayakawa et al. Perturbation monte carlo methods to solve inverse photon migration problems in heterogeneous tissues. *Opt. Lett.*, 26 : 1335–1337, 2001.
- [221] M. Huang, T. Xie, N. G. Chen, Q. Zhu. Simultaneous reconstruction of absorption and scattering maps with ultrasound localization : feasibility study using transmission geometry. *Appl. Opt.*, 42(19) : 4102–4114, 2003.

-
- [222] M. A. O’Leary, D. Boas, B. Chance, A. G. Yodh. Fluorescence lifetime imaging in turbid media. *Opt. Lett.*, 21 : 158–160, 1996.
- [223] J. Chang, H. L. Graber, R. L. Barbour. Imaging of fluorescence in highly scattering media. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44(9) : 810–822, 1997.
- [224] D. Y. Paithankar, A. U. Chen, B. Pogue, M. S. Patterson, E. M. Sevick-Muraca. Imaging of fluorescent yield and lifetime from multiply scattered light reemitted from random media. *Appl. Opt.*, 36 : 2260–2272, 1997.
- [225] J. Wu, L. Perelman, R. R. Dasari, M. S. Feld. Fluorescence tomographic imaging in turbid media using early-arriving photons and laplace transforms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 94(16) : 8783–8788, 1997.
- [226] H. Jiang. Frequency-domain fluorescent diffusion tomography : A finite element based algorithm and simulations. *Appl. Opt.*, 37(22) : 5337–5343, 1998.
- [227] V. Chernomordik, D. Hattery, I. Gannot, A. H. Gandjbakhche. Inverse method 3-d reconstruction of localized in vivo fluorescence-application to sjögren syndrome. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron*, 54 : 930–935, 1999.
- [228] R. Roy, E. M. Sevick-Muraca. Truncated newton’s optimization schemes for absorption and fluorescence optical tomography : Part(1) theory and formulation. *Opt. Express*, 4(10) : 353–371, 1999.
- [229] V. Ntziachristos, A. H. Hielscher, A. G. Yodh, B. Chance. Diffuse optical tomography of highly heterogeneous media. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 20(6) : 470–478, 2001.
- [230] M. J. Eppstein, D. J. Hawrysz, A. Godavarty, E. M. Sevick-Muraca. Three-dimensional, bayesian image reconstruction from sparse and noisy data sets : near-infrared fluorescence tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 99(15) : 9619–9624, 2002.
- [231] A. D. Klose, A. H. Hielscher. Fluorescence tomography with simulated data based on the equation of radiative transfer. *Opt. Lett.*, 28(12) : 1019–1021, 2003.
- [232] M. J. Eppstein et al. A comparison of exact and approximate adjoint sensitivities in fluorescence tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 22(10) : 1215–1223, 2003.
- [233] H. Quan, Z. Guo. Fast 3-d optical imaging with transient fluorescence signals. *Opt. Express*, 12(3) : 449–457, 2004.
- [234] A. Godavarty et al. Diagnostic imaging of breast cancer using fluorescence-enhanced optical tomography : phantom studies. *J. Biomed. Opt.*, 9(3) : 488–496, 2004.
- [235] S. Lam, F. Lesage, X. Intes. Time domain fluorescent diffuse optical tomography : analytical expressions. *Opt. Express*, 13(7) : 2263–2275, 2005.

- [236] A. B. Milstein, K. J. Webb, C. A. Bouman. Estimation of kinetic model parameters in fluorescence optical diffusion tomography. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.*, 22(7) : 1357–1368, 2005.
- [237] A. Laidevant. Méthodes optiques résolues en temps pour la tomographie de fluorescence dans les milieux diffusants. *Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, Grenoble I*, 2006.
- [238] V. A. Morozov. *Methods for solving incorrectly posed problems*. Springer Verlag, New York, 1984.
- [239] A. P. Calderon. On an inverse boundary value problem. *Proc. Conference on Numerical Analysis and Its applications to Continuum Physics*, 1980.
- [240] A. Bjorck. *Numerical methods for least squares problems*. SIAM, Philadelphie, 1996.
- [241] K. Levenberg. A method for the solution of certain problems in least squares. *SIAM J. Num. An.*, 16 : 588–604, 1944.
- [242] D. Marquardt. An algorithm for least squares estimation of nonlinear parameters. *SIAM J. Appl. Math.*, 11 : 431–441, 1963.
- [243] A. B. Bakushinskii. The problem of the convergence of the iteratively regularized gauss-newton method. *Computational Math. and Phys.*, 32 : 1353–1359, 1992.
- [244] G. H. Golub, M. Heath, G. Wahba. Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter. *Technometrics*, 21 : 215–223, 1979.
- [245] P. C. Hansen, D. P. O’Learly. The use of the l-curve in the regularization of discrete ill-posed problems. *SIAM J. Comput.*, 14 : 1487–1503, 1993.
- [246] M. A. Lukas. Comparisons of parameter choice methods for regularization with discrete noisy data. *Inv. Probl.*, 14 : 161–184, 1998.
- [247] J. R. Shewchuk. *An intriduction to the conjugate gradient method without the agonizing pain*. Pittsburg, 1994.
- [248] G. Strang. *Linear algebra and its applications*. Academic press, New York, 1980.
- [249] E. Polak, G. Ribiere. Note sur la convergence de méthodes direction conjuguées. *RIRO*, 16 : 35–43, 1969.
- [250] R. Fletcher, C. M. Reeves. Function minimisation by conjugate gradients. *The computer journal*, 1964.
- [251] M. Powell. Convergence properties of algorithms for nonlinear optimization. *SIAM Review*, 28(4) : 487–500, 1986.

-
- [252] V. Ntziachristos, A. G. Yodh, M. D. Schnall, B. Chance. Mri-guided diffuse optical spectroscopy of malignant and benign breast lesions. *Neoplasia*, 4(4) : 347–354, 2002.
- [253] B. Brooksby, H. Dehghani, B. W. Pogue, K. D. Paulsen. Near infrared (nir) tomography breast image reconstruction with a priori structural information from mri : algorithm development for reconstructing heterogeneities. *IEEE J. Quantum Electron.*, 9 : 199–209, 2003.
- [254] N. G. Chen, P. Guo, S. Yan, D. Piao, Zhu.Q. Simultaneous near-infrared diffusive light and ultrasound imaging. *Appl. Opt.*, 40 : 6367–6380, 2001.
- [255] M. Holboke. Three-dimensional diffuse optical mammography with ultrasound localization in a human subject. *J. Biomed. Opt.*, 5 : 237–247, 2000.
- [256] Q. Zhu, A. G. Durduran, M. Holboke, V. Ztiachristos, A. G. Yodh. An imager that combines near infrared diffusive light and ultrasound. *Opt. Lett.*, 24 : 1050–1052, 1999.
- [257] M. Schweiger, S. R. Arridge. Optical tomographic reconstruction in a complex head model using a priori region boundary information. *Phys. Med. Biol.*, 44 : 2703–2721, 1999.
- [258] D. A. Boas, A. M. Dale, M. A. Franceschini. Diffuse optical imaging of brain activation : approaches to optimizing image sensitivity, resolution and accuracy. *Neuroimage*, 23 : 275–288, 2004.
- [259] J. Nocedal, S. J. Wright. *Numerical Optimization*. Springer, New York, 2000.
- [260] I. Buvat. Reconstruction tomographique. *IMNC - UMR 8165 CNRS, Orsay*, 2008.
- [261] M. Kervella, A. Humeau, J. P. L’Huillier. Solving the inverse problem for tissue optical fluorescence spectroscopy : Gauss newton versus conjugate gradient methods. *Phys. Med. Biol.*, soumis.
- [262] J. P. L’Huillier, F. Vaudelle. Improved localization of hidden fluorescent objects in highly scattering slab media based on a two-way transmittance determination. *Opt. Express*, 14(26) : 12915–29, 2006.
- [263] J. P. L’Huillier. Time domain fluorescence mammography using early-time reflected signals : finite element approach. *Photon management II, proceedings SPIE*, 6994.
- [264] B. J. Tromberg, N. Shah, R. Lanning, A. Cerussi, J. Espinoza, T. Pham, L. Svaasand, J. Butler. Non-invasive in vivo characterization of breast tumors using photon migration spectroscopy. *Neoplasia*, 2(2) : 26–40, 2000.
- [265] R. M. P. Doornbos, R. Lang, M. C. Aalders, F. W. Cross, H. J. C. M. Sterenborg. The determination of in vivo human tissue optical properties and absolute chromophore

- concentrations using spatially resolved steady-state diffuse reflectance spectroscopy. *Phys. Med. Biol.*, 44(4) : 967–981, 1999.
- [266] T. L. Troy, D. L. Page, E. M. Sevick-Muraca. Optical properties of normal and diseased breast tissues : prognosis for optical mammography. *J. Biomed. Opt.*, 1 : 324–355, 1996.
- [267] F. Bevilacqua, D. Piguet, P. Marquet, J.D. Gross, B.J. Tromberg, C. Depeursinge. In vivo local determination of tissue optical properties. *Proc. of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 3194 : 262–268, 1997.
- [268] C. R. Simpson et al. Near-infrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the monte carlo inversion technique. *Phys. Med. Biol.*, 43 : 2465–2478, 1998.
- [269] T. Durduran, R. Choe, J. P. Culver, L. Zubkov, M. J. Holboke, J. Giammarco, B. Chance, A. G. Yodh. Bulk optical properties of healthy female breast tissue. *Phys. Med. Biol.*, 47(16) : 2847–2861, 2002.
- [270] A. E. Cerussi, A. J. Berger, F. Bevilacqua, N. Shah, D. Jakubowski, J. Butler, R. F. Holcombe, B. J. Tromberg. Sources of absorption and scattering contrast for near-infrared optical mammography. *Acad. Radiol.*, 8 : 211–218, 2001.
- [271] A. N. Yaroslavsky, P. C. Schulze, I. V. Yaroslavsky, R. Schober, F. Ulrich, H. J. Schwarzmaier. Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range. *Phys. Med. Biol.*, 47 : 2059–2073, 2002.
- [272] L. Wang, S. L. Jacques, L. Zheng. Mcml–monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comput. Methods. Programs. Biomed.*, 47(2) : 131–146, 1995.
- [273] R. Rajagopalan, P. Uetrecht, J. E. Bugaj, S. A. Achilefu, R. B. Dorshow. Stabilization of the optical tracer agent indocyanine green using noncovalent interactions. *J. of Photochemistry and photobiology*, 71(3) : 347–350, 2000.
- [274] V. Saxena, M. Sadoqi, J. Shao. Enhanced photo-stability, thermal-stability and aqueous-stability of indocyanine green in polymeric nanoparticules systems. *J. of Photochemistry and photobiology*, 74 : 29–38, 2004.
- [275] E. Amin Chaloub. Etude et mise en place d’un système expérimental de la spectroscopie de fluorescence des fantômes des tissus biologiques. *Master de physique des capteurs et instrumentation, Université de Bretagne Occidentale*, 2007.
- [276] W. Becker. *The bh TCSPC Handbook, Third edition*. Becker & Hickl, Berlin, 2008.