



HAL
open science

Étude quantitative de la tomographie optique diffuse de luminescence : Application à la localisation de sources en imagerie moléculaire

Matthieu Boffety

► To cite this version:

Matthieu Boffety. Étude quantitative de la tomographie optique diffuse de luminescence : Application à la localisation de sources en imagerie moléculaire. Autre. Ecole Centrale Paris, 2010. Français. NNT : 2010ECAP0003 . tel-00470482v2

HAL Id: tel-00470482

<https://theses.hal.science/tel-00470482v2>

Submitted on 2 Jul 2014

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

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

THÈSE

présentée par

Matthieu BOFFETY

pour l'obtention du

GRADE de DOCTEUR

Formation doctorale : Physique - Optique

Laboratoire d'accueil : Laboratoire d'Energétique Moléculaire et Macroscopique,
Combustion (EM2C) du CNRS et de l'ECP

Étude quantitative de la tomographie optique diffuse de luminescence. Application à la localisation de sources en imagerie moléculaire.

Soutenue le 23 février 2010

Composition du jury :

Mme	SENTENAC	Anne	
MM.	BOCCARA	Claude	
	CARMINATI	Rémi	Directeur de thèse
	LAFAIT	Jacques	Rapporteur
	MASSONNEAU	Marc	
	RIPOLL	Jorge	Rapporteur

Remerciements

Lorsque je repense aujourd'hui à ces trois dernières années de thèse (voire à ces quatre années passées dans la recherche), je réalise à quel point cette expérience fut ponctuée de rencontres plus enrichissantes les unes que les autres. Enrichissantes sur le plan scientifique bien sûr, puisque j'ai eu la chance d'évoluer dans des environnements de très haut niveau, mais surtout sur le plan humain. Non seulement les personnes que j'ai été amené à croiser sont devenues des amis et des modèles dont je souhaite suivre l'exemple, mais elles m'ont aussi permis de me connaître un peu mieux.

Toutes ces rencontres, toutes ces expériences, je les dois principalement à une personne, Rémi Carminati. Enseignant, maître de stage, directeur de thèse, mentor, aujourd'hui ami, un jour peut être collègue, il a été durant ces quatre années la personne qui m'a le plus influencé et surtout celle qui m'a permis de (re)découvrir la physique et d'aller au bout de mon aventure de thésard. Je ne suis pas certain que de simples remerciements suffiront à lui rendre tout ce que je lui dois, mais ces quelques mots (et quelque part l'ensemble de ce manuscrit) constituent une première étape. Je le remercie donc pour tout : pour ces quatre années, pour sa patience face à mon tempérament inquiet, pour son soutien dans les moments difficiles, pour son aide et ses conseils, pour m'avoir appris à aborder la science sous un nouvel angle et bien sûr pour ses fondues savoyardes.

Je souhaiterais aussi remercier les gens de la société QUIDD, sans qui cette thèse n'aurait pas pu voir le jour et grâce à qui cette expérience pluridisciplinaire fut très enrichissante. Même si les distances géographiques nous séparent j'espère revoir régulièrement ces collègues devenus, pour la plupart, de bons amis. Merci en particulier à Alexandre, Bin, Pauline, Heidi, Vincent, Richard, Sophie, Christophe, Manuelle, Bruno, Freddy et bien entendu à Marc, ainsi qu'à tous ceux, partis trop tôt ou arrivés trop tard, que je n'ai pas eu le temps de bien connaître.

Je remercie aussi l'ensemble des gens que j'ai cotoyé à l'École Centrale puis plus tard à l'ESPCI. L'ancienne équipe "nano" du laboratoire EM2C tout d'abord - Jean-Jacques, François et Marine en particulier - partis sous d'autres cieux et qui ont accompagné mes premiers en recherche académique. Mais aussi les gens du Laboratoire d'Optique Physique - Claude, Sylvain, Sébastien, Emmanuel, tous mes collègues thésards - Etienne, Mohammed, Khalid, Arthur, Arik, Salma, Julie - et le groupe des mystérieux "post-doc" ¹ dont je vais probablement bientôt faire partie - Virginie, Rémi, Valentina et Caroline. Je tiens à remercier tout particulièrement deux personnes : Romain, mon ami des Vosges, qui me connaît depuis le début et qui m'a supporté pendant quelques temps en tant que co-bureau; et Cédric, mon ami de Namur avec qui j'ai longuement arpenté la rue Mouffetard tout en refaisant le monde. Merci à tous les deux pour leur amitié et pour les excellents moments passés ensemble qui constituent probablement les meilleurs souvenirs de cette aventure académique.

On dit souvent que derrière chaque grand homme se cache une femme. Je ne me considère pas vraiment comme un grand homme mais il est évident que je dois beaucoup à une femme : ma douce, ma tendre, que certains de mes amis ont récemment surnommée ma "trois-quart", Magalie.

¹<http://www.phdcomics.com/comics/archive.php?comid=1101>

Qu'elle soit ici remerciée pour son soutien, sa tendresse, sa douceur et surtout sa patience! Les derniers mois de cette thèse, et donc la rédaction du présent manuscrit, n'auraient pu se dérouler aussi bien sans sa présence et ses encouragements.

Je souhaiterais aussi bien sûr remercier toute ma famille pour leur éternel soutien. Mes parents mais aussi et surtout ma soeur, Julie-Anne, qui a su me tendre l'oreille et être là pour moi quand j'en avais le plus besoin.

Je remercie aussi tous mes amis. Ceux qui m'accompagnent depuis le lycée - Chloé, Mahendra et Régis - et ceux que j'ai reconstruit durant mes études d'ingénieurs - Benjamin, Clément, David, les Guillaumes, Laurent, Olivier, Valérie, Amélie et Sylvie. Merci à eux pour leur amitié, leur soutien, les longues soirées passées ensemble, les voyages et tous les souvenirs engrangés durant toutes ces années. Je remercie enfin tous les gens de la délégation locale de Chaville grâce à qui j'ai découvert le monde des associations caritatives et du secourisme - Célia, Pascal, Amaury et Thomas - avec une mention toute particulière à Clément et Sébastien, mes compagnons de galère, qui m'ont permis de conclure mon doctorat de manière sereine.

Merci à tous!

Résumé

L'imagerie moléculaire occupe une place majeure dans le domaine de la recherche préclinique. Parmi les modalités existantes, les techniques optiques fondées sur la détection d'un rayonnement visible ou proche infrarouge sont les plus récentes et sont principalement représentées par les méthodes de tomographie optique de luminescence. Ces méthodes permettent une caractérisation 3D d'un milieu biologique par la reconstruction de cartes de concentration ou la localisation de marqueurs luminescents sensibles à des processus biologiques et chimiques se déroulant à l'échelle de la cellule ou de la molécule.

La tomographie de luminescence se fonde sur un modèle de propagation de la lumière dans les tissus, un protocole d'acquisition du signal en surface du milieu et une procédure numérique d'inversion de ces mesures afin de reconstruire les paramètres d'intérêts. Ce travail de thèse s'articule donc autour de ces trois axes et apporte un élément de réponse à chacun des problèmes. L'objectif principal de cette étude est d'introduire et de présenter des outils d'évaluation des performances théoriques d'une méthode de tomographie optique. L'un des aboutissements majeurs est la réalisation de reconstructions tomographiques expérimentales à partir d'images acquises par un imageur optique conçu pour l'imagerie planaire 2D et développé par la société QUIDD.

Dans un premier temps nous abordons la théorie du transport en milieu diffusant afin de poser les concepts et outils sur lesquels vont s'appuyer l'ensemble des travaux. Nous présentons particulièrement deux modèles de propagation différents ainsi que les méthodes de résolution et les difficultés théoriques qui leur sont liées. Dans une deuxième partie nous introduisons les outils statistiques utilisés pour caractériser les systèmes tomographiques et leur résolution potentielle. Nous définissons une procédure et nous l'appliquons à l'étude de quelques situations simples en tomographie de luminescence. La dernière partie de ce travail présente la mise au point d'une procédure d'inversion. Après avoir présenté le cadre théorique dans lequel cette procédure s'inscrit nous la validons à partir de données numériques avant de l'appliquer avec succès à des mesures expérimentales.

Mots-clés: Optique des tissus; Tomographie; Diffusion; Problème inverse; Statistiques; Transfert Radiatif

Abstract

Molecular imaging is a major modality in the field of preclinical research. Among the existing methods, techniques based on optical detection of visible or near infrared radiation are the most recent and are mainly represented by luminescence optical tomography techniques. These methods allow for 3D characterization of a biological medium by reconstructing maps of concentration or localisation of luminescent beacons sensitive to biological and chemical processes at the molecular or cellular scale.

Luminescence optical tomography is based on a model of light propagation in tissues, a protocol for acquiring surface signal and a numerical inversion procedure used to reconstruct the parameters of interest. This thesis is structured around these three axes and provides an answer to each problem. The main objective of this study is to introduce and present the tools to evaluate the theoretical performances of optical tomography methods. One of its major outcomes is the realisation of experimental tomographic reconstructions from images acquired by an optical imager designed for 2D planar imaging and developed by the company QUIDD.

In a first step we develop the theory of transport in scattering medium to establish the concept on which our work will rely. We present two different propagation models as well as resolution methods and theoretical difficulties associated with them. In a second part we introduce the statistical tools used to characterise tomographic systems. We define and apply a procedure to simple situations in luminescence optical tomography. The last part of this work presents the development of an inversion procedure. After introducing the theoretical framework we validate the procedure from numerical data before successfully applying it to experimental measurements.

Keywords: Tissue Optics; Tomography; Scattering; Inverse Problem; Statistics; Radiative Transfer; Diffusion

Table des matières

Introduction	xi
I Imagerie moléculaire optique	1
I.1 Atouts et défis de l'imagerie optique du petit animal	2
I.1.1 L'imagerie <i>in vivo</i> du petit animal	2
I.1.2 Défis liés à l'utilisation du rayonnement visible	3
I.1.3 Atouts de l'imagerie optique	5
I.2 La tomographie par optique diffuse	5
I.2.1 Trois types de contraste	6
I.2.2 Trois régimes	9
I.2.3 Les agents de contraste fluorescents	10
I.2.4 Multi-modalité : l'avenir de la tomographie optique ?	11
I.3 Les acteurs du domaine de l'imagerie moléculaire optique du petit animal	12
I.3.1 Tour d'horizon	12
I.3.2 QUIDD	13
I.4 Conclusion du chapitre	14
A Propagation de la lumière dans les milieux biologiques	15
II Transport en milieu diffusant	17
II.1 Équation de Transfert Radiatif	18
II.1.1 Grandeurs photométriques	18
II.1.2 Caractériser un milieu complexe en transfert radiatif	19
II.1.3 Démonstration phénoménologique de l'ETR - Bilan d'énergie	21
II.1.4 Résoudre l'ETR	23
II.2 Approximation de la Diffusion	25
II.2.1 Approximation P_1	25
II.2.2 Loi de FICK	26
II.2.3 Equation de diffusion	29
II.3 Conclusion du chapitre	29
III Résolution de l'équation de diffusion en géométrie complexe	31
III.1 Fonctions de GREEN et conditions aux limites	32
III.1.1 Résolution en milieu infini	32
III.1.2 Longueur d'extrapolation	34
III.1.3 Condition nulle et Méthodes des Images	37
III.2 Densité d'énergie en surface d'un milieu	38
III.2.1 Intégrales de Surface	39
III.2.2 Approximation de KIRCHHOFF	40
III.2.3 Lien avec la Méthode des Images	42
III.3 Nature du signal mesuré	43

III.4	Conclusion du chapitre	44
B	Prévision des performances théoriques d'une méthode tomographique	45
IV	Analyse de CRAMÉR-RAO pour la tomographie optique	47
IV.1	La tomographie, un problème d'inférence statistique	48
IV.1.1	Un premier exemple	49
IV.1.2	Formalisation générale de la problématique	49
IV.1.3	Caractéristiques d'un estimateur	50
IV.1.4	Vraisemblance	51
IV.2	Inégalité de CRAMÉR-RAO	52
IV.2.1	Cas scalaire	52
IV.2.2	Cas vectoriel	52
IV.3	Choix du modèle de bruit	54
IV.3.1	Modèle de bruit additif gaussien centré	55
IV.3.2	Modèle de bruit de POISSON	57
IV.3.3	Discussion et interprétation simple de la BCR	58
IV.4	Conclusion du chapitre	58
V	Analyse de la précision sur la localisation d'une source luminescente en régime stationnaire	61
V.1	Localisation d'une source pour une géométrie crânienne simplifiée	62
V.2	Influence de la géométrie de détection	66
V.2.1	Géométries et modèle de propagation	66
V.2.2	Calcul des précisions	68
V.2.3	Résultats et discussion	69
V.3	Conclusion du chapitre	70
VI	Influence du régime d'acquisition sur la localisation d'une source fluorescente	71
VI.1	Influence du mode de détection/excitation	72
VI.1.1	Formulation du problème	72
VI.1.2	Expression du signal de fluorescence	73
VI.1.3	Calcul de la borne de CRAMÉR-RAO	74
VI.1.4	Résultats et discussion	75
VI.2	Apport de la résolution temporelle	77
VI.2.1	Position du problème	77
VI.2.2	Calcul de la BCR	78
VI.2.3	Comparaison des régimes statique et temporel	79
VI.2.4	Influence du temps de vie sur la précision en régime temporel	79
VI.2.5	Régimes statique ou temporel : un choix délicat	81
VI.2.6	Synthèse et discussion	81
C	Localisation de sources par tomographie optique non-contact	85
VII	Introduction aux problèmes inverses	87
VII.1	Un problème mal posé et mal conditionné ?	88
VII.1.1	Problème bien posé	88
VII.1.2	Solution et inverse généralisées	89
VII.1.3	Conditionnement d'une matrice	89
VII.2	Inférence statistique, inversion et optimisation	89

VII.2.1	Inversion directe	90
VII.2.2	Inversion par optimisation	90
VII.3	Optimisation quadratique régularisée	91
VII.3.1	Approche pénalisée	91
VII.3.2	Régularisation implicite	92
VII.4	Une approche itérative particulière	93
VII.4.1	Techniques de reconstruction algébriques et gradient conjugué	93
VII.4.2	Méthode SSU	94
VII.5	Conclusion du chapitre	95
VIII	Reconstructions sur données numériques	97
VIII.1	Présentation du modèle étudié	98
VIII.1.1	L'échantillon test numérique	98
VIII.1.2	Paramétrisation du problème	99
VIII.1.3	Les mesures	99
VIII.1.4	Le modèle direct	100
VIII.2	La procédure d'inversion	100
VIII.2.1	Initialisation de la procédure	101
VIII.2.2	Optimisation du critère	102
VIII.3	Localisation de sources ponctuelles	102
VIII.3.1	Localisation d'une source unique	102
VIII.3.2	Discussion	108
VIII.3.3	Localisation de plusieurs sources	108
VIII.3.4	Discussion	111
VIII.4	Conclusion du chapitre	112
IX	Reconstructions sur données expérimentales : premières validations	115
IX.1	Présentation du protocole expérimental	116
IX.1.1	Le QUIDD OPTICAL SYSTEM	116
IX.1.2	L'échantillon test et la source	119
IX.1.3	Acquisition et traitement des images	119
IX.2	Modèle direct et calibration	120
IX.3	La procédure d'inversion	122
IX.3.1	Création du maillage intérieur	122
IX.3.2	Génération de la matrice \mathbf{H}	123
IX.3.3	Réduction du volume de reconstruction	123
IX.3.4	Optimisation du critère	124
IX.4	Premières reconstructions	124
IX.4.1	Reconstructions à partir de 150 voxels	124
IX.4.2	Reconstructions à partir du site le plus probable	125
IX.5	Conclusion du chapitre	126
IX.6	Perspectives	127
Conclusion		129
Références		131

Introduction

Avec 320 000 nouveaux cas décelés en 2005 en France, 146 000 décès la même année, pour plus de 80% de cas supplémentaires depuis 1980², le cancer constitue l'un des plus importants problèmes de santé publique actuels et la lutte anticancer constitue l'un des axes majeurs de la recherche biomédicale française et internationale. Aux enjeux sanitaires et humains, viennent s'ajouter des enjeux économiques, liés aux coûts parfois très élevés des traitements anticancéreux. Ainsi un calcul paru dans le *Journal of National Cancer Institute* (CHEVASSUS-AU-LOUIS 2009) montre que rallonger de quelques semaines la vie des 550 000 Américains qui meurent chaque année du cancer en les traitant à l'aide de nouvelles biothérapies coûterait 440 milliards de dollars par an. Ces enjeux de société ne concernent pas que l'oncologie mais aussi la recherche sur d'autres maladies comme les pathologies cardiovasculaires ou neurodégénératives comme la maladie d'ALZHEIMER. Il est alors aisé de comprendre l'importance des enjeux scientifiques qui en découlent.

Les récents progrès en génétique ont permis une meilleure compréhension des processus biologiques et chimiques sous-jacents à ces pathologies et ont ainsi contribué au développement de l'imagerie moléculaire, modalité permettant la détection et le suivi de ces processus à l'échelle moléculaire et cellulaire. Aux côtés des techniques existantes que sont par exemple l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou les techniques nucléaires, l'imagerie moléculaire optique a connu ces 20 dernières années un développement important, dont l'un des signes les plus visibles est sans doute l'émergence de la tomographie par optique diffuse. La recherche préclinique se concentrant principalement sur l'expérimentation animale, les méthodes d'imagerie se développent autour du petit animal comme les souris. La faible dimension spatiale des systèmes étudiés ainsi que les atouts intrinsèques à la tomographie optique permettent à celle-ci d'apporter une contribution scientifique majeure à la recherche biologique et médicale sur les pathologies évoquées plus haut. Cette importance se manifeste aussi dans le secteur industriel avec l'apparition de plusieurs sociétés spécialisées en imagerie optique. Société française fondée en 2000, à l'origine du financement de cette thèse, QUIDD a pour ambition de devenir un acteur majeur de la recherche préclinique en France grâce au développement de technologies innovantes en imagerie moléculaire optique, et en tomographie optique plus particulièrement.

La tomographie optique permet la caractérisation 3D de tissus biologiques en profondeur. Pour cela les tissus sont sollicités en différents points et un signal optique est mesuré à plusieurs endroits en surface du sujet étudié. Cette modalité a connu un essor technologique important, en particulier depuis les années 2000 grâce aux progrès réalisés en chimie dans le domaine de la synthèse de marqueurs fluorescents. Ces marqueurs sont des entités biochimiques sensibles, à différents degrés, à un processus biologique particulier.

La tomographie optique présente donc plusieurs difficultés. La première est liée à la modélisation de la propagation de la lumière dans les tissus. Très tôt la difficulté liée au caractère diffusant des tissus a été soulevée et lever ce verrou est l'un des principaux axes de recherche en imagerie optique. Le choix des grandeurs mesurées et la façon de les acquérir constituent un autre problème

²Chiffres tirés de (CHEVASSUS-AU-LOUIS 2009)

de la tomographie optique. Le contenu informationnel de ces mesures est en particulier décisif pour l'évaluation de paramètres caractéristiques des tissus en profondeur et non accessibles à la mesure directe. Cette caractérisation est l'enjeu du dernier problème. Comment en effet estimer ces paramètres à l'aide d'acquisitions faites en surface uniquement ?

L'objectif de cette thèse est double. Il s'agit d'apporter un élément de réponse à la triple problématique que constitue la tomographie par optique diffuse, puis de prouver la faisabilité d'une reconstruction tomographique sur un appareil d'imagerie commercial existant. Cette thèse, financée par la société QUIDD, s'articule ainsi autour de neuf chapitres répartis en trois parties.

Le **chapitre I** n'est rattaché à aucune partie. Il constitue le prolongement de cette introduction en présentant plus précisément la tomographie par optique diffuse ainsi que les notions importantes, les enjeux et les défis qui y sont liés.

La **partie A** est centrée sur la résolution du premier problème évoqué plus haut et la modélisation de la propagation lumineuse en milieux biologiques. Le **chapitre II** introduit les modèles physiques couramment utilisés pour décrire la propagation de la lumière dans des milieux diffusants comme les tissus biologiques. Il présente ainsi l'équation de transfert radiatif et son approximation la plus connue, l'équation de diffusion. Il décrit aussi brièvement les problèmes mathématiques qui en découlent. Le **chapitre III** se concentre sur l'équation de diffusion et sa résolution pour différentes géométries avant d'aborder les problèmes que ce modèle induit sur la description théorique des mesures.

La **partie B** se concentre sur le contenu informationnel des mesures effectuées en tomographie optique de luminescence. Elle utilise pour cela un cadre probabiliste appliqué au cas particulier de la localisation de sources ponctuelles dans un milieu diffusant. Cette partie a deux objectifs principaux : estimer les limites de résolution théoriques et mettre en place des outils permettant de prévoir et d'évaluer les performances théoriques des méthodes tomographiques afin de pouvoir les comparer et les optimiser. Le **chapitre IV** décrit ce cadre et les outils qui en découlent. Il est en particulier centré sur les notions d'estimateurs et de modèle de bruit. Le **chapitre V** applique ces outils à un cas particulier de sources que sont les sources bioluminescentes ou chemiluminescentes dans le cadre de l'imagerie du cerveau du petit animal à travers le crâne. Dans ce chapitre nous nous intéressons en particulier à l'effet de la géométrie de détection sur la précision des localisations. Enfin le **chapitre VI** est axé sur un autre type de sources que sont les sources fluorescentes. Nous y regardons en particulier l'influence du régime d'acquisition, en comparant les régimes statique et temporel.

Dernière partie de ce manuscrit, la **partie C** est orientée sur la résolution du dernier problème, l'inversion des mesures pour permettre une reconstruction 3D de certains paramètres comme la position ou l'intensité de sources situées en profondeur dans les tissus. Le **chapitre VII** constitue une introduction au domaine des problèmes inverses. Sans être exhaustif, il présente les outils et notions utilisés dans la suite de la partie. Le **chapitre VIII** présente une procédure d'inversion qui a été mise en place à partir des outils présentés au chapitre précédent. Cette procédure est testée sur des données générées numériquement. Elle est centrée sur un algorithme particulier appartenant à une catégorie encore peu utilisée en tomographie optique mais s'avère très prometteur. Enfin le **chapitre IX** conclue cette thèse. Nous y démontrons en particulier la capacité de notre procédure à inverser des images expérimentales et à localiser une source lumineuse située en profondeur dans un échantillon test diffusant. Nous prouvons ainsi la possibilité de mettre en place une fonctionnalité de tomographie sur l'imageur de la société QUIDD.

Chapitre I

Imagerie moléculaire optique

Table des matières

I.1	Atouts et défis de l'imagerie optique du petit animal	2
I.1.1	L'imagerie <i>in vivo</i> du petit animal	2
I.1.2	Défis liés à l'utilisation du rayonnement visible	3
	La diffusion	3
	L'absorption	4
I.1.3	Atouts de l'imagerie optique	5
I.2	La tomographie par optique diffuse	5
I.2.1	Trois types de contraste	6
	Tomographie par optique diffuse « classique »	6
	Tomographie par optique diffuse de fluorescence	7
	Tomographie par optique diffuse de chemiluminescence/bioluminescence	8
I.2.2	Trois régimes	9
	Régime continu	9
	Régime fréquentiel	9
	Régime temporel	10
	Comparaison entre les différentes modalités	10
I.2.3	Les agents de contraste fluorescents	10
	Les agents non spécifiques	10
	Les agents spécifiques	11
	Les agents activables	11
I.2.4	Multi-modalité : l'avenir de la tomographie optique ?	11
I.3	Les acteurs du domaine de l'imagerie moléculaire optique du petit animal	12
I.3.1	Tour d'horizon	12
	VisEN MEDICAL, Inc	12
	CALIPER LIFE SCIENCE\XENOGEN CORPORATION	12
	BIOSPACE LAB	13
	ADVANCED RESEARCH TECHNOLOGIES, Inc	13
I.3.2	QUIDD	13
I.4	Conclusion du chapitre	14

Il existe plusieurs façons d'aborder l'imagerie biomédicale et de classifier les différentes techniques existantes (en fonction du type de rayonnement utilisé, du type de systèmes biologiques étudiés, de leur finalité, ...). Une manière de procéder consiste à regrouper les modalités en deux grandes catégories : l'imagerie anatomique et l'imagerie fonctionnelle. L'objectif des techniques anatomiques est d'obtenir des informations morphologiques d'un sujet d'étude, généralement par l'intermédiaire de la mesure de différences de contraste entre les structures anatomiques du sujet. L'imagerie fonctionnelle, d'un autre côté, cible des processus chimiques, biologiques ou physiologiques pouvant se produire à différentes échelles. Dans cette dernière famille, l'imagerie moléculaire est une technique qui a connu un développement important en particulier grâce aux progrès réalisés en génétique. Son champ d'action concerne les processus se déroulant à l'échelle de la cellule ou de la molécule. Les « images » obtenues par ce biais sont donc très différentes de celles obtenues par imagerie anatomique et nécessitent souvent une connaissance *a priori* des phénomènes observés et un post traitement des données conséquent.

Bien que le domaine de l'imagerie moléculaire soit largement dominé par les modalités magnétiques (IRM pour Imagerie pour Résonance Magnétique) ou nucléaires (SPECT pour *single-photon emission computed tomography*, PET pour *positron emission tomography*), l'imagerie optique connaît ces 20 dernières années un essor croissant, en particulier pour l'imagerie *in vivo* du petit animal. Dans ce chapitre nous introduisons rapidement les enjeux de l'imagerie optique, puis nous présentons la tomographie par optique diffuse et ses différentes facettes.

I.1 Atouts et défis de l'imagerie optique du petit animal

I.1.1 L'imagerie *in vivo* du petit animal

L'imagerie du petit animal regroupe un ensemble de techniques centrées sur l'observation d'animaux de petite taille, généralement des rongeurs, et plus particulièrement des souris ou des rats. L'intérêt porté à ces techniques est principalement motivé (HIELSCHER 2005) par les progrès réalisés dans le domaine de la manipulation génétique des petits animaux. Ces manipulations permettent en particulier de mettre au point des modèles de pathologies humaines (comme certains cancers) et de les transposer sur ces animaux. L'utilisation de ces modèles permet alors de lier des gènes, protéines ou enzymes spécifiques à des processus cellulaires ou moléculaires sous-jacents à ces pathologies. Les progrès réalisés en chimie dans le domaine de la synthèse de marqueurs biochimiques sont un autre élément moteur de l'imagerie du petit animal. De manière simplifiée un marqueur - aussi appelé sonde - est une structure chimique complexe sensible à un processus biochimique particulier et permettant de détecter l'apparition et de suivre l'évolution de ce processus. Il est ainsi possible, par exemple, de caractériser l'action d'un médicament ou de déceler une pathologie au niveau moléculaire avant l'apparition de symptômes phénotypiques visibles. L'intérêt de ce type d'imagerie est évident pour le domaine pharmaceutique et pré-clinique, les enjeux sanitaires, économiques et scientifiques étant importants.

Le caractère *in vivo* est aussi primordial à plusieurs titres. Tout d'abord cela évite le sacrifice des animaux (comme l'obligerait des études histologiques) et facilite ainsi les études longitudinales,

permettant un suivi dans le temps de l'évolution d'une maladie ou d'un traitement. L'utilisation d'un même animal permet aussi de limiter les erreurs dues à la variabilité interindividuelle. Enfin l'utilisation d'un nombre plus réduit d'animaux autorise une diminution des coûts des études et une amélioration de leur rapidité. La mise au point d'une technique d'imagerie non invasive est donc capitale, et explique le succès reconstruit par l'imagerie optique.

I.1.2 Défis liés à l'utilisation du rayonnement visible

L'utilisation de la lumière visible en imagerie biomédicale n'est pas récente. Ainsi la microscopie est utilisée en biologie et en médecine depuis le XVII^{ème} et a connu un développement important conduisant à l'apparition de plusieurs modalités comme la microscopie de fluorescence, la microscopie à deux photons, la microscopie confocale, la tomographie par cohérence optique, etc. Dans cette thèse nous nous intéresserons exclusivement à l'imagerie de milieux optiquement épais appelés aussi milieux diffusants. Nous parlerons d'*imagerie optique diffuse*. Là non plus, l'idée d'utiliser la lumière pour faire l'imagerie de ce type de milieu n'est pas nouvelle. Il est en effet courant d'attribuer la paternité de l'utilisation de la lumière pour sonder les tissus biologiques épais au médecin britannique Richard BRIGHT qui en 1831 observa la tête d'un patient hydrocéphale à la bougie (SELB 2005). Cependant dans les années 1980 l'imagerie optique diffuse laisse la communauté médicale relativement sceptique. La conclusion d'Edwar A. SICKLES concernant la détection du cancer du sein est par exemple sans appel (SICKLES 1984)

« ... Clearly, transillumination is not an acceptable substitute for mammography in the detection and diagnosis of breast cancer. Therefore, the current commercial promotion of transillumination seems to be premature. »

Cette réaction est principalement due aux faibles résolutions spatiales obtenues alors avec les méthodes optiques (SICKLES 1984)

« ... the major limiting factor in breast transillumination, impaired resolution due to light scattering... »

Cette faible résolution est généralement attribuée à deux phénomènes : l'absorption et la diffusion de la lumière par les tissus. Cependant, comme nous le verrons dans la partie B, cette conclusion doit être relativisée.

La diffusion

Les tissus biologiques sont bien connus pour leur caractère diffusant. Dans une approche corpusculaire de la lumière il est possible de dire que les photons ne s'y propagent pas nécessairement en ligne droite, ils peuvent être déviés. Ces déviations sont dues aux différences d'indice de réfraction à l'échelle microscopique (BEUTHAN *et al.* 1996). Il est courant de distinguer trois régimes de propagation (Fig. I.1) : le régime ballistique, le régime serpentile et le régime diffusif, correspondant à différentes fréquences d'occurrence des événements de diffusion. Ainsi le régime ballistique correspond au cas où aucune diffusion n'a affecté la propagation du rayonnement. En régime serpentile seuls quelques événements de diffusion se sont produits mais ceux-ci ne sont pas suffisamment nombreux pour faire perdre au rayonnement l'information de sa direction initiale. Enfin le régime diffusif correspond aux situations où le nombre d'événements de diffusion est important, le rayonnement a alors perdu la plupart de ses caractéristiques initiales (direction, polarisation,...)

Le caractère diffusif d'un milieu est lié à la longueur d'onde du rayonnement s'y propageant, ainsi les photons X (1pm-10nm) se propagent-ils de manière ballistique dans les tissus biologiques

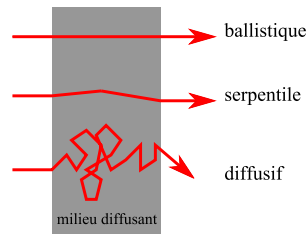


FIGURE I.1 – Différents régimes de transport en milieux diffusants

alors que les photons visibles (400nm-800nm) sont fortement diffusés et auront perdu la mémoire de leur direction initiale après avoir traversé quelques millimètres de tissus. Tout l'enjeu de l'imagerie optique diffuse est donc de s'affranchir de ce phénomène.

L'absorption

L'absorption est responsable de la diminution du signal. Elle peut être vue comme une conversion de l'énergie électromagnétique en énergie thermique. Dans les tissus biologiques trois composants sont principalement responsables de l'extinction du signal par absorption : l'hémoglobine, l'eau et la mélanine (WANG et WU 2007). Leur spectre d'absorption permet alors de définir une fenêtre, appelée fenêtre thérapeutique optique, pour laquelle l'absorption globale des tissus est relativement faible. Comme le montre la figure I.2, celle-ci se situe entre 600nm et 1.1 μ m. Les rayonnements utilisés en imagerie optique se situent donc principalement dans cette gamme de longueurs d'onde. Enfin il faut noter que l'absorption n'est pas en pratique la limitation majeure lorsque l'on travaille dans la fenêtre thérapeutique, le phénomène étant généralement 10 à 100 fois moins important que la diffusion dans les systèmes biologiques qui nous intéressent (CHEONG *et al.* 1990).

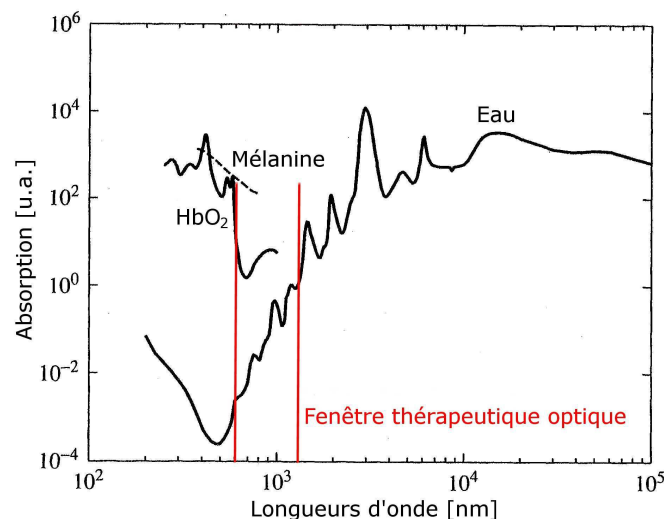


FIGURE I.2 – Absorption dans les tissus biologiques, inspiré de (WANG et WU 2007)

Nous reviendrons sur les notions d'absorption et de diffusion dans le cadre de la théorie du transport présentée au chapitre suivant.

I.1.3 Atouts de l'imagerie optique

Depuis le milieu des années 1990 l'imagerie optique des milieux diffusants connaît un second souffle. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette tendance.

Tout d'abord, le caractère non invasif des méthodes optiques diffusives. En effet celles-ci reposent sur une imagerie depuis la surface du sujet étudié. Il n'est donc pas nécessaire d'intervenir physiquement sur le sujet. De plus les faibles énergies des rayonnements mis en jeu en optique (quelques eV) les rendent particulièrement inoffensifs en comparaison de l'imagerie par rayons X (plusieurs dizaines de keV) ou de l'imagerie nucléaire (plusieurs centaines de keV pour le PET et le SPECT).

Un autre élément en faveur de l'optique est le faible coût de ces techniques. Le développement des capteurs à base de semi-conducteurs (de type CCD ou CMOS) et celui des laser ont largement contribué à rendre ces technologies accessibles et bon marché. Ainsi un imageur optique du petit animal coûte actuellement entre 50000 et 200000 € soit environ 2 à 3 fois moins qu'un appareil d'imagerie nucléaire ou magnétique.

Enfin les progrès des technologies de l'information et de la photonique ont permis d'améliorer la faible résolution spatiale mise en évidence par E. SICKLES. La solution consiste à éclairer le milieu et à collecter la lumière en un grand nombre de positions (tomographie). L'ensemble de ces éléments ont contribué à l'émergence de la tomographie par optique diffuse qui, depuis les années 2000, connaît un essor considérable comme l'atteste la figure I.3.

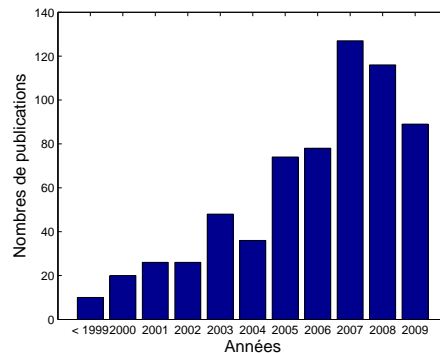


FIGURE I.3 – Nombre de publications par année associées au sujet *Diffuse Optical Tomography* et recensées par le site ISI Web of Knowledge (<http://apps.isiknowledge.com/>) depuis 1995

I.2 La tomographie par optique diffuse

Présentée de manière schématique la tomographie par optique diffuse consiste à caractériser un milieu en 3D en estimant un ensemble de paramètres à partir d'une série de mesures réalisées en surface. Cette caractérisation passe généralement par la construction de cartes 3D de propriétés du milieu étudié. La tomographie par optique diffuse désigne en fait un ensemble riche et varié de modalités pouvant être classées selon différents critères comme la nature des mesures ou le mode d'acquisition de ces dernières.

D'un point de vue théorique la problématique de la tomographie optique consiste à résoudre un triple problème :

- un problème direct

- un problème d'instrumentation
- un problème inverse.

Connaissant la nature des paramètres à estimer et le mécanisme d'observation, résoudre le problème direct consiste à établir une description mathématique des mesures observées. Ce modèle doit être assez précis pour fournir une description correcte des phénomènes physiques mis en jeu mais assez simple pour se prêter à un traitement numérique efficace.

Le problème d'instrumentation implique des choix sur la nature des mesures. Ces dernières doivent contenir le plus d'information possible afin de pouvoir répondre à la problématique d'imagerie dans les meilleures conditions.

L'exploitation de ces mesures est l'enjeu de la résolution du problème inverse. Ce type de problème apparaît dans toute situation où les paramètres d'intérêt ne sont pas directement accessibles par la mesure. Il s'agit de mettre en place une procédure numérique permettant de remonter à ces paramètres à partir du modèle et des mesures.

Dans la suite de cette thèse, la notion de problème direct englobera souvent le problème direct proprement dit et le problème d'instrumentation.

I.2.1 Trois types de contraste

La tomographie par optique diffuse repose sur la mesure d'un contraste optique, ou de la perturbation d'un signal, dû à la présence d'un élément appelé *agent de contraste*. Suivant la nature de cet agent, il est possible de distinguer trois modalités dont la figure I.4 donne un schéma de principe.

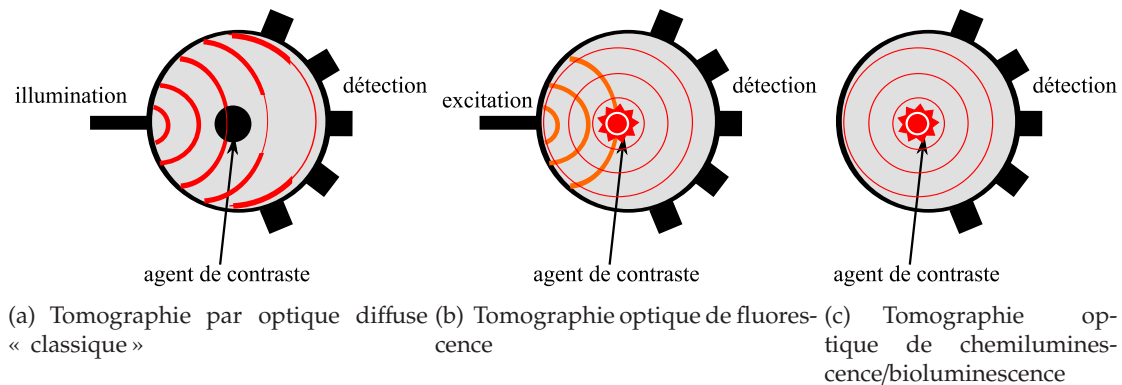


FIGURE I.4 – Schéma de principe des trois modalités de tomographie par optique diffuse en fonction de la nature des agents de contraste utilisés

Tomographie par optique diffuse « classique »

La première modalité utilise des agents de contraste que nous qualifierons de passifs. Généralement endogènes, c'est-à-dire initialement présents dans le sujet d'étude, ces agents perturbent un signal lumineux dirigé vers le milieu et mesuré en surface par une série de détecteurs. Illumination et détection se font donc à la même longueur d'onde. Cette perturbation est généralement provoquée par une hétérogénéité dont les propriétés d'absorption et/ou de diffusion sont différentes du milieu ambiant. Le principe de cette modalité est celle de la transillumination décrite par E. SICKLES et consiste donc à reconstituer une carte d'absorption ou de diffusion du milieu.

Dans la littérature c'est cette modalité qui est désignée par l'expression tomographie par optique diffuse ou *diffusive optical tomography (DOT)* en anglais.

Cette technique est majoritairement appliquée à l'humain et utilisée pour la détection de tumeurs, en particulier pour le dépistage du cancer du sein (HEBDEN *et al.* 1997) (JIANG *et al.* 2009). En effet, une tumeur est une structure biologique fortement vascularisée. Cet apport sanguin supplémentaire modifie les propriétés d'absorption des tissus tumoraux par rapport à celles des tissus sains. Cette différence d'absorption est mesurable optiquement et permet ainsi une détection et un diagnostic de la maladie avec des résultats se rapprochant de ceux obtenus par mammographie à rayons X (TARONI *et al.* 2005). Plusieurs sociétés dont PHILIPS, SIEMENS et CARL ZEISS ont mis au point des prototypes de mammographes optiques commerciaux dans les années 1990 mais les performances restaient insuffisantes pour concurrencer les autres techniques (GIBSON *et al.* 2005). La société ADVANCED RESEARCH TECHNOLOGIES commercialise son imageur SoftScan™ depuis 2008.

La DOT est encore appliquée à l'étude de l'activité cérébrale ou de certaines articulations (GIBSON *et al.* 2005)

Tomographie par optique diffuse de fluorescence

La seconde modalité met en jeu des agents de contraste qui seront dits actifs, c'est-à-dire qu'ils ne se contentent plus simplement de perturber le signal, ils le produisent. En tomographie par optique diffuse de fluorescence (ou *fluorescence diffuse optical tomography, fDOT*, en anglais) ces agents sont des molécules fluorescentes, ou fluorophores.

La fluorescence est un phénomène par lequel une molécule est élevée à un état excité grâce à l'absorption de lumière (on parle alors d'excitation lumineuse) puis retourne à son état fondamental en restituant une partie de l'énergie reçue sous forme d'émission lumineuse. Excitation et émission se font donc à deux longueurs d'onde différentes, l'émission étant décalée vers le rouge (basses énergies) par rapport à l'excitation.

Une molécule fluorescente peut être caractérisée par trois paramètres :

- sa section efficace d'absorption, qui mesure le pouvoir absorbant du fluorophore ; plus sa section efficace sera grande, plus un fluorophore est susceptible d'être excité
- son efficacité quantique, qui décrit la probabilité qu'a une molécule excitée de se désexciter de manière radiative (par émission d'un photon)
- son temps de vie, qui correspond au temps moyen pendant lequel la molécule restera dans son état excité. Il s'agit donc du temps moyen que mettra la molécule pour émettre un photon, c'est pour cela que nous parlerons aussi parfois de temps de réponse du fluorophore.

La table I.1 donne les caractéristiques pour un exemple de fluorophore, la Cyanine 5.5.

nom	section efficace	efficacité quantique	temps de vie	maximum d'excitation	maximum d'émission
Cy5.5	10^{-14}cm^2	0.3%	1ns	675 nm	694 nm

TABLE I.1 – Caractéristiques de la Cyanine 5.5 selon le site <http://www.iss.com/resources/fluorophores.html>

Le but est alors ici de reconstruire une carte soit de concentration en fluorophores soit de temps de vie et/ou d'efficacité quantique. Les sources d'excitation utilisées sont généralement des sources laser et la détection se fait à l'aide de filtres passe-bande afin de séparer les longueurs d'excitation et d'émission des fluorophores. Deux configurations sont principalement employées :

l'épi-illumination, pour laquelle l'excitation et la détection se font du même côté du sujet d'étude et la trans-illumination, pour laquelle émission et détection sont de part et d'autre du sujet.

Les fluorophores peuvent être endogènes ou exogènes, c'est-à-dire ajoutés artificiellement dans le milieu. Notons une première difficulté liée à cette technique. Les tissus contiennent naturellement des fluorophores endogènes comme l'élastine ou le collagène (WRIGHT CELL IMAGING FACILITY) ou bien comme la chlorophylle contenue dans l'alimentation de certains animaux. Bien que le spectre d'excitation de ces fluorophores soit principalement centré dans le bleu ou le vert, un niveau élevé du signal d'excitation couplé à une mauvaise mise en œuvre du protocole expérimental peut générer un signal de fluorescence parasite des tissus nommé autofluorescence. Plusieurs solutions existent afin de limiter ces émissions parasites : adapter l'alimentation des animaux, utiliser des filtres passe-bande de bonne qualité, se placer en trans-illumination, ...

Les méthodes fDOT se sont principalement développées depuis les années 2000 (cf Fig. I.5), en particulier grâce à la tomographie de fluorescence moléculaire (FMT en anglais) introduite par Ralph WEISSLEDER et Vasilis NTZIACHRISTOS (NTZIACHRISTOS *et al.* 2002). L'une des principales applications de la fDOT est l'étude d'activités enzymatiques impliquées dans le développement de tumeurs.

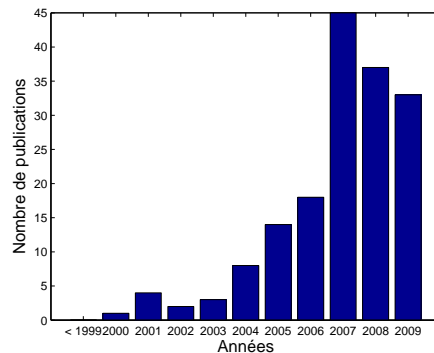


FIGURE I.5 – Nombre de publications par année associées aux sujets fluorescence et Diffuse Optical Tomography, et recensées par le site ISI Web of Knowledge depuis 1995

VISÉEN MEDICAL est l'une des sociétés pionnières en tomographie de fluorescence. Son appareil, le FMT™, fut l'un des précurseurs du domaine

Tomographie par optique diffuse de chemiluminescence/bioluminescence

La dernière modalité fait aussi appel à des agents de contraste actifs endogènes ou exogènes. A la différence de la fDOT, celle-ci utilise des agents dont l'excitation se fait de manière chimique, on parle cette fois de chemiluminescence. La bioluminescence est un cas particulier de chemiluminescence dont le processus d'excitation est dû à une réaction enzymatique. Un exemple bien connu de bioluminescence naturelle est celle de la luciole, résultat de la réaction entre la luciférase et la luciférine. D'autres organismes comme des bactéries ou des méduses présentent aussi ce phénomène.

Les marqueurs bioluminescents étant plus courants que les sondes chemiluminescentes pour l'imagerie du petit animal, nous choisirons de regrouper sous la dénomination de tomographie par optique diffuse de bioluminescence (ou BLT pour *BioLuminescence Tomography* en anglais) l'utilisation des deux types de sondes dans la suite de cette thèse. Il est aussi important de noter que la BLT souffre de deux inconvénients par rapport à la fDOT. Tout d'abord l'absence de contrôle de l'excitation prive de la source d'information que constitue la position relative

entre le fluorophore et la source d'excitation. De plus les signaux mis en jeu en bioluminescence sont généralement plus faibles que ceux mis en jeu en fluorescence. Ceci est en particulier dû au fait que le maximum d'émission de la plupart des marqueurs bioluminescents se trouve décalé vers le bleu hors de la fenêtre thérapeutique (ZHAO *et al.* 2005). La mise au point au point d'imageur doit alors prendre en compte ce phénomène. Une solution permettant de compenser la perte d'information liée à la nature particulière de l'excitation consiste à exploiter le fait que le spectre d'émission des marqueurs bioluminescents est relativement large en faisant des mesures à plusieurs longueurs d'onde (KUO *et al.* 2007).

CALIPER\XENOGEN est l'une des sociétés les plus présentes sur le marché de l'imagerie de bioluminescence, surtout en Amérique du Nord, grâce à sa gamme d'imageurs IVIS™.

Dans la suite les deux dernières modalités seront régulièrement regroupées sous la même appellation de tomographie optique de luminescence ou TOL.

I.2.2 Trois régimes

Une autre façon de répertorier les différentes modalités est fondée sur le mode d'acquisition des mesures. On distingue en particulier trois régimes : le régime continu (*steady-state domain* (SSD) ou *continuous wave domain* (CW) en anglais), le régime fréquentiel (*frequency domain*) et le régime temporel (*time-domain*). Ce qui différencie avant tout ces trois régimes sont les grandeurs mesurées, les protocoles expérimentaux mis en œuvre ainsi que la façon d'exploiter ces mesures. La figure I.6 résume de manière schématique les différences entre les trois modalités.

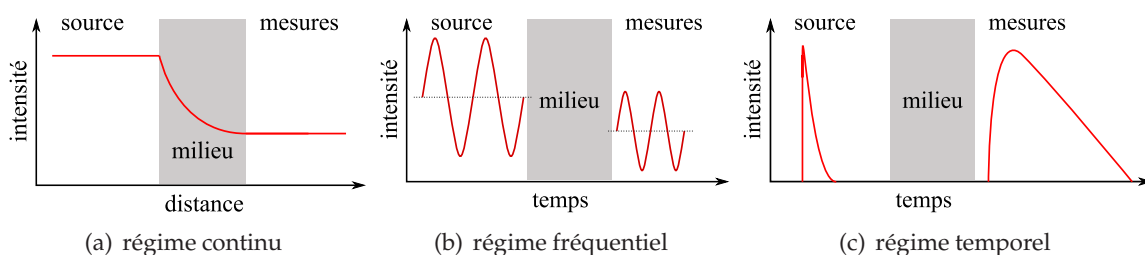


FIGURE I.6 – Schéma des modes d'acquisition en tomographie optique, adapté de (HIELSCHER 2005)

Régime continu

En régime continu les sources d'illumination/d'excitation émettent un signal d'amplitude constante dont l'atténuation est mesurée après propagation dans le milieu. Première modalité à être mise au point, elle est largement utilisée en fDOT et est la seule modalité facilement accessible à la BLT. Elle présente aussi l'avantage d'être peu coûteuse et de proposer un large choix de sources et de détecteurs dans une grande gamme de puissances et de longueurs d'onde.

Régime fréquentiel

Les systèmes fréquentiels utilisent des sources de lumière modulées en amplitude à une fréquence typiquement comprise entre 100MHz et 1GHz. Les paramètres mesurés en sortie sont le déphasage, le signal moyen et l'amplitude des oscillations pour différentes fréquences. Cette modalité est considérée comme l'une des plus matures (WANG et WU 2007).

Régime temporel

La modalité temporelle est la plus jeune des trois (HIELSCHER 2005) et à l'heure actuelle la plus coûteuse. Elle utilise en effet des laser impulsionsnels pico- voire femtoseconde. Les impulsions temporelles de lumière élargies par leur propagation à travers le milieu sont détectées en sortie à l'aide de systèmes de comptage de photons ultra rapides. Ces systèmes de détection monocapteur ne permettent pas en général de former une image autrement que par balayage, cependant des matrices de capteurs commencent à apparaître, favorisant la résolution spatiale au prix d'une résolution temporelle moindre. Le contenu informationnel des mesures temporelles n'est pas encore clairement établi (PINEDA *et al.* 2006), cependant les paramètres généralement exploités sont le temps de vol des photons ou le temps de décroissance de l'impulsion en sortie (HAN et HALL 2008).

Comparaison entre les différentes modalités

Il est couramment admis que le contenu informationnel des méthodes continues est moindre que celui des méthodes fréquentielles, lui-même moindre que celui de la modalité temporelle. Cela se conçoit aisément. En effet une mesure continue correspond à l'intégrale d'une mesure temporelle ou à une mesure fréquentielle pour une fréquence nulle. Les modalités fréquentielles et temporelles devraient être équivalentes puisqu'une transformée de FOURIER permet de lier les deux techniques. Cependant les mesures fréquentielles sont généralement réalisées sur un nombre réduit de fréquences, limitant ainsi l'information apportée par cette modalité.

Un aspect directement lié à ce premier point est la faculté des méthodes fréquentielles et temporelles à reconstruire plusieurs paramètres simultanément (SOLOVIEV *et al.* 2009). En particulier l'impossibilité des méthodes continues de séparer les contributions de l'absorption et de la diffusion (ARRIDGE et LIONHEART 1998) dans le signal mesuré est une forte limitation de l'emploi de cette modalité en DOT.

Enfin notons que les méthodes continues permettent généralement des acquisitions plus rapides et donc plus nombreuses que les deux autres modalités (HIELSCHER 2005).

I.2.3 Les agents de contraste fluorescents

Il n'est pas question ici de faire une description exhaustive de tous les marqueurs fluorescents (ou sondes) mais de présenter dans les grandes lignes les principales familles de sondes et leur principe de fonctionnement. Il est en particulier possible de classer les marqueurs selon leur nature (organiques, nanoparticules semiconductrices ou *quantum dots*, nanoparticules métalliques, de diamant, ...), leur origine (endogènes ou exogènes) ou leur mode de fonctionnement. On définit alors la *spécificité* d'un marqueur, à savoir sa capacité à reconnaître ou à se fixer spécifiquement à certaines structures biologiques cibles (enzymes, protéines,...). C'est ce dernier critère que nous avons retenu. La figure I.7 résume les principes de fonctionnement des sondes les plus courantes

Les agents non spécifiques

Ce sont des sondes ne présentant aucune spécificité particulière. Ce sont généralement de simples fluorophores injectés dans l'organisme et se concentrant par diffusion dans le système sanguin dans les zones de forte vascularisation (comme les tumeurs) et servant d'agents de contraste pour l'observation de ces zones. Le vert d'indocyanine et la fluorescéine sont deux exemples de marqueurs non spécifiques dont l'utilisation sur l'homme a été autorisée.

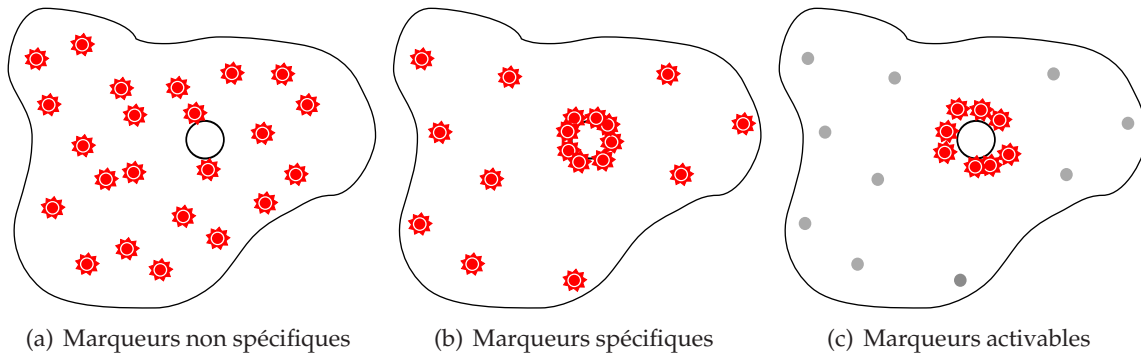


FIGURE I.7 – Illustrations des différents modes de fonctionnement des marqueurs fluorescents

Les agents spécifiques

Les agents spécifiques sont des fluorophores qui ont été fonctionnalisés, c'est à dire auxquels un ligand a été fixé. Ce ligand (une protéine, un anticorps, un peptide,...) possède la particularité de pouvoir se fixer sur un type de structure cible particulier (principalement des enzymes ou des protéines). Les sondes non fixées sont éliminées naturellement par l'organisme. Cependant, bien que le rapport signal à bruit soit amélioré par rapport aux marqueurs non spécifiques, il demeure un bruit de fond dû à la fluorescence d'agents mal évacués ou accumulés dans certains organes. Un post-traitement numérique peut alors être nécessaire afin de diminuer l'influence de cette fluorescence parasite (GAO *et al.* 2005).

Les agents activables

Parfois appelés *Smart probes* en anglais, ces agents sont des marqueurs spécifiques dont les propriétés de fluorescence sont inhibées jusqu'à ce qu'ils rencontrent le phénomène ciblé. De manière simplifiée ces agents sont constitués d'un fluorophore et d'un inhibiteur (ou *quencher*) reliés entre eux par un ligand. Le ligand est brisé par une enzyme caractéristique du processus biologique ciblé. Le fluorophore séparé de l'inhibiteur retrouve sa faculté à émettre de la lumière sous excitation lumineuse. Ainsi seul le signal émis par les agents situés dans la zone d'intérêt est mesuré. Les principales cibles de ce type d'agent sont des enzymes de type protéase comme les MMP (*matrix metalloproteinase*) ou les caspases qui jouent un rôle dans le développement tumoral.

I.2.4 Multi-modalité : l'avenir de la tomographie optique ?

Comme nous le verrons au cours de cette thèse, la nature même de la tomographie optique amène un certain nombre d'obstacles limitant les performances des techniques présentées au cours de ce chapitre. Ces obstacles sont principalement liés au manque d'information sur la morphologie et les propriétés des milieux étudiés. Une solution permettant de limiter ces obstacles a été envisagée par l'introduction d'informations supplémentaires. Ces informations sont obtenues par l'intermédiaire d'autres modalités d'imagerie comme l'imagerie par résonance magnétique (LEBLOND *et al.* 1998) ou par rayons X (HYDE *et al.* 2009).

Cependant ces nouvelles techniques, nommées techniques multi-modales, amènent plusieurs interrogations. En effet l'introduction de ces autres modalités ne va-t-elle pas éclipser les atouts de l'imagerie optique que sont son faible coût et sa faible nocivité ? Faut-il mettre au point des systèmes combinant en un seul appareil plusieurs types de mesures (optique, nucléaire, IRM,...) ? Comment la communauté biomédicale va-t-elle accueillir ces technologies hybrides ?

Certaines sociétés ont déjà pris position. Ainsi la société CALIPER\XENOGEN commercialise depuis octobre 2009 l'IVIS LUMINA XR, un système combinant les modalités optique et rayons X (cf Fig. I.8) en un seul appareil d'imagerie du petit animal.

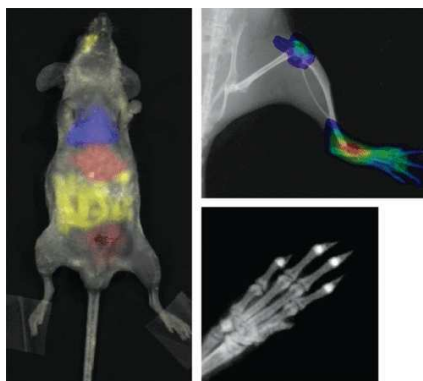


FIGURE I.8 – Exemples d'images obtenues grâce à l'IVIS LUMINA XR dernier produit de CALIPER\XENOGEN (source <http://www.caliperls.com>). Nous pouvons voir ici une image prise par rayons X d'une souris superposée à des signaux optiques mesurés à différentes longueurs d'onde (fausses couleurs)

D'un autre côté la société VISÉN MEDICAL a mis au point des adaptateurs permettant de transférer un petit animal des imageurs optiques de leur gamme FMT sur d'autres appareils (IRM, PET,...) sans avoir à repositionner l'animal. Le logiciel accompagnant les FMT permet alors de faire la fusion des images issues des différentes modalités.

I.3 Les acteurs du domaine de l'imagerie moléculaire optique du petit animal

Comme nous l'avons déjà dit, le domaine de l'imagerie optique du petit animal est un domaine en pleine croissance aux enjeux économiques et sanitaires importants. Dans cette section nous dressons un rapide tour d'horizon des principaux acteurs présents sur le marché, en nous concentrons sur les équipes ayant développé un système d'imagerie.

I.3.1 Tour d'horizon

VISÉN MEDICAL, Inc

Fondée en 2000 et localisée en périphérie de Boston (Massachusetts), VISÉN MEDICAL développe des technologies pour l'imagerie moléculaire optique de fluorescence. Son champ d'applications inclut principalement l'oncologie et les maladies inflammatoires, osseuses ou cardiovasculaires. La société, pionnière en tomographie optique de fluorescence, commercialise deux types de produits : un ensemble d'agents fluorescents activables et une gamme d'imageurs dont le meilleur représentant est le FMT 2500 LX™.

CALIPER LIFESCIENCE\XENOGEN CORPORATION

Créée en 1995 en Californie, devenue filiale de CALIPER LIFESCIENCE en 2006, XENOGEN CORPORATION centre son activité autour de produits destinés à l'imagerie *in vivo* du petit animal

pour l'oncologie et l'immunologie : la gamme d'imageurs IVIS™ et un portfolio d'agents fluorescents et bioluminescents. Les imageurs XENOGEN sont conçus avant tout pour l'imagerie planaire bien que le modèle haut de gamme, l'IVIS SPECTRUM™, puisse réaliser des reconstructions tomographiques 3D. L'IVIS KINETIC™ et l'IVIS LUMINA XR™ sont quant à eux deux appareils conçus autour d'une fonctionnalité bien précise, respectivement l'imagerie temps réel et l'imagerie multimodale optique/rayons-X. La société est principalement présente dans le domaine de l'imagerie de bioluminescence qu'elle domine grâce à des appareils optiques d'une forte sensibilité et à un ensemble de brevets effectifs en Amérique du Nord (<http://www2.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/11-09-2004/0002399185&EDATE=>)

BIOSPACE LAB

BIOSPACE LAB est une société française fondée en 1989 par le prix NOBEL Georges CHARPAK dans le but d'offrir à la communauté biomédicale des outils issus de ses recherches sur la détection des particules à hautes énergies. Aujourd'hui la société concentre son activité autour de la commercialisation de technologies pour l'imagerie biomédicale *in vitro* et *in vivo*. Elle développe en particulier deux appareils pour le petit animal : le GAMMA IMAGER™, pour l'imagerie nucléaire (scintigraphie, PET, SPECT) et le PHOTON IMAGER™, pour l'imagerie optique dont l'une des principales fonctionnalités est l'imagerie temps réel.

ADVANCED RESEARCH TECHNOLOGIES, Inc

Société canadienne fondée en 1993, ART se positionne à la fois sur les marchés de l'imagerie clinique et pré-clinique. Forte d'une solide alliance avec le géant GE HEALTHCARE, ART commercialise depuis 2008 un mammographe optique, le SOFTSCAN™ ainsi qu'un imageur optique du petit animal, l'OPTIX MX3™, un tomographe optique fonctionnant en régime temporel.

I.3.2 QUIDD

Fondée en 2003, QUIDD est une société française en biotechnologies basée à Rouen. Son activité pluridisciplinaire est concentrée sur l'imagerie optique *in vivo* du petit animal par le développement d'agents luminescents activables (MEYER *et al.* 2008) et d'une plateforme d'imagerie optique le QUIDD OPTICAL SYSTEM ou QOS™. Ce dernier sera décrit plus en détail au chapitre IX.

Les activités de recherche de la société s'articulent donc autour de trois axes : la chimie (synthèse de marqueurs activables), la biologie et l'imagerie optique à travers le projet QOS™. L'un des principaux sujets d'étude concerne l'apoptose (PANTOS *et al.* 2008), phénomène de mort cellulaire programmée dont le dérèglement joue un rôle clé dans le développement des cancers ou des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

Les sondes de QUIDD ciblent principalement deux types d'enzymes : la caspase-3, enzyme activée lors de l'apoptose (DEBUNNE *et al.* 2009), et les MMP impliquées dans les cancers et certaines maladies inflammatoires. La mise au point de sondes chemiluminescentes activables (RICHARD *et al.* 2007) (RICHARD *et al.* 2009) reste en particulier l'un des projets majeurs du département de chimie.

Enfin le développement et l'amélioration du QUIDD OPTICAL SYSTEM constitue aussi l'un des projets phare de la société dont l'objectif à court terme est la mise en place d'une fonctionnalité tomographique. L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse s'insère dans ce projet et a été financé par la société QUIDD.

I.4 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre nous avons brossé un tableau sommaire de l'imagerie optique du petit animal. Nous avons en particulier introduit la tomographie optique tout en essayant de démontrer la richesse et la complexité de cette modalité. Pour cela nous avons présenté les différents types de signaux et les modalités d'acquisition existants. La tomographie optique de luminescence a en particulier profité des progrès réalisés en chimie dans le domaine de la synthèse d'agents activables permettant d'adresser un type bien spécifique de processus biologiques ou chimiques.

L'imagerie optique du petit animal est donc un domaine de haut niveau scientifique extrêmement pluridisciplinaire impliquant aussi bien des acteurs du monde médical que des biologistes, des chimistes, des physiciens et des mathématiciens. Cette richesse se retrouve à la fois dans les secteurs académiques et industriels. Les enjeux économiques et de santé publique liés à l'imagerie préclinique, pour le développement de traitements anticancéreux en particulier, expliquent en grande partie le dynamisme du domaine.

Première partie

**Propagation de la lumière dans les
milieux biologiques**

Chapitre II

Transport en milieu diffusant

Table des matières

II.1	Équation de Transfert Radiatif	18
II.1.1	Grandeurs photométriques	18
	Luminance et flux radiatif	18
	Vecteur flux radiatif, densité d'énergie et <i>fluence</i>	19
II.1.2	Caractériser un milieu complexe en transfert radiatif	19
	Indice de réfraction	20
	Absorption	20
	Diffusion	20
	Fonction de phase et facteur d'anisotropie	21
II.1.3	Démonstration phénoménologique de l'ETR - Bilan d'énergie	21
II.1.4	Résoudre l'ETR	23
	Méthodes des ordonnées discrètes	23
	Méthode de MONTE-CARLO	23
	Approximations P_N de la luminance	24
II.2	Approximation de la Diffusion	25
II.2.1	Approximation P_1	25
II.2.2	Loi de FICK	26
	Discussion	28
II.2.3	Equation de diffusion	29
	Discussion	29
II.3	Conclusion du chapitre	29

MISES en place à la fin du XIX^{ème} siècle avec l'équation de BOLTZMANN, les théories du transport en milieu complexe ont été appliquées depuis le début du XX^{ème} siècle à différents types de problèmes et géométries telle que la propagation en milieu stellaire (CHANDRASEKHAR 1950), le transport de neutrons en physique nucléaire (CASE et ZWEIFEL 1967), l'étude des transferts thermiques dans le cas du rayonnement des milieux denses et des gaz (TAINÉ et PETIT 2003) et, en optique, pour l'étude de la propagation lumineuse en milieu diffusant (ISHIMARU 1997) et plus récemment en milieu biologique (WANG et WU 2007). Son application à la tomographie optique reste encore marginale (KLOSE *et al.* 2002) (KLOSE *et al.* 2005). Ceci est en particulier dû à la difficulté de résolution l'Équation de Transfert Radiatif (ETR) pour des géométries complexes. L'ETR reste néanmoins le modèle de référence pour modéliser le transport de photons et est largement utilisée dans le cas de géométries simples (milieu infini, semi-infini, en couche, ...). Dans ce chapitre, nous brosons un tableau rapide de l'ETR et de sa résolution, avant de présenter son approximation la plus utilisée en optique, l'Équation de Diffusion (ED).

II.1 Équation de Transfert Radiatif

Plusieurs approches permettent d'établir l'expression de l'ETR. La première consiste à partir des équations de MAXWELL et à utiliser une approche statistique pour décrire le milieu de propagation. Cette méthode bien que rigoureuse reste très complexe et n'a été mise en place qu'à la fin des années 1960 (RYTOV *et al.* 1989) (APRESYAN et KRAVTSOV 1996). Elle est exposée par exemple dans (PIERRAT 2007). La seconde méthode est l'approche historique (CHANDRASEKHAR 1950). Elle est largement utilisée pour sa simplicité et son aspect pédagogique. Il s'agit d'une approche phénoménologique qui consiste à écrire l'ETR à partir d'un bilan d'énergie réalisé sur un volume élémentaire. C'est l'approche que nous avons choisie de développer ici.

II.1.1 Grandeurs photométriques

Luminance et flux radiatif

L'ETR régit l'évolution de la luminance, notée \mathcal{L} , grandeur énergétique locale et directionnelle. Soit $d\mathcal{P}$ le flux d'énergie radiative monochromatique traversant un élément de surface dS centré au point \mathbf{r} , dans un angle solide $d\Omega$ selon la direction \mathbf{u} , dans l'intervalle de fréquences $[\nu, \nu + d\nu]$, à l'instant t , la luminance $\mathcal{L}(\nu, \mathbf{r}, \mathbf{u}, t)$ est alors définie par :

$$d\mathcal{P}(\nu, \mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = \mathcal{L}(\nu, \mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} dS d\Omega d\nu \quad (\text{II.1})$$

Les notations sont données sur la Figure II.1. Le flux radiatif s'exprime en $\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$, l'unité de la luminance est donc en $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sr}^{-1} \cdot \text{Hz}^{-1}$. Celle-ci s'interprète donc comme une quantité d'énergie de fréquence ν se propageant selon une direction donnée, dans un angle solide particulier, à la position \mathbf{r} et au temps t . Dans la suite des travaux, nous nous plaçons à une fréquence donnée, la variable ν sera implicite

$$\mathcal{L}(\nu, \mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\nu \leftarrow \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)$$

et l'unité de la nouvelle luminance considérée sera alors en $\text{W.m}^{-2}.\text{sr}^{-1}$.

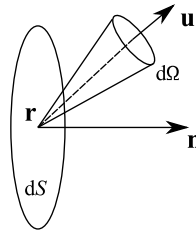


FIGURE II.1 – Géométrie et notations utilisées pour définir la luminance

Vecteur flux radiatif, densité d'énergie et fluence

Il est aussi courant d'introduire trois autres grandeurs. La première est le vecteur flux radiatif, noté \mathcal{J} . Quantité non directionnelle, il est défini comme le moment d'ordre 1 de la luminance par rapport à la direction \mathbf{u}

$$\mathcal{J}(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} d\Omega$$

et son unité est en W.m^{-2} . Ainsi le flux rayonné à travers l'élément de surface dS est donné par :

$$d\mathcal{P}(\mathbf{r}, t) = \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n} dS = \mathcal{J}_n(\mathbf{r}, t) dS$$

où $\mathcal{J}_n(\mathbf{r}, t) = \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n}$ est la composante selon \mathbf{n} du vecteur \mathcal{J} . Le vecteur flux radiatif est l'analogue du vecteur de POYNTING en électromagnétisme.

La seconde grandeur est la densité volumique d'énergie \mathcal{U} définie par

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} \frac{\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)}{c} d\Omega$$

exprimée en J.m^{-3} et correspondant à la quantité d'énergie par unité de volume disponible à la position \mathbf{r} et à l'instant t , c étant la vitesse de propagation de l'énergie lumineuse dans le milieu considéré.

Enfin, il peut être aussi pratique de définir une dernière grandeur, la *fluence* en anglais s'exprimant en W.m^{-2} et définie comme le moment d'ordre 0 de la luminance

$$\mathcal{F}(\mathbf{r}, t) = c \times \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega$$

Celle-ci est particulièrement utilisée par les équipes anglo-saxonnes.

II.1.2 Caractériser un milieu complexe en transfert radiatif

Décrire la propagation de la luminance nécessite de connaître les phénomènes physiques auxquels va être soumis le flux lumineux - assimilable à un flux de photon - et dont la nature, la probabilité d'occurrence et l'ampleur vont dépendre du milieu considéré. En transfert radiatif, ceux-ci sont l'absorption, la diffusion, l'émission ainsi que tous les phénomènes de réfraction. Cela amène à définir les propriétés (ou paramètres) optiques de l'environnement. Par souci de simplicité, le

milieu sera supposé homogène, isotrope et stationnaire¹, cela signifie que ses propriétés sont des constantes de l'espace et du temps et ne dépendent que de la longueur d'onde (ou fréquence) du rayonnement, mais encore une fois pour plus de lisibilité la variable ν sera implicite.

Indice de réfraction

Notion commune en optique, l'indice de réfraction n_{milieu} d'un milieu se définit comme le rapport entre la vitesse de la lumière c_0 dans le vide et la vitesse de phase v_{phase} dans le milieu

$$n_{\text{milieu}} = \frac{c_0}{v_{\text{phase}}}$$

Pour les milieux biologiques, l'indice vaut en général $n \in [1,33 ; 1,40]$, et pour certaines résines utilisées afin de simuler ces tissus $n \approx 1.55$

Pour les milieux peu dispersifs - c'est à dire sans résonance - comme les tissus, les différentes vitesses sont assimilées les unes aux autres :

$$v_{\text{phase}} = v_{\text{énergie}} = v_{\text{groupe}} = \frac{c_0}{n_{\text{milieu}}}$$

Absorption

Considérons un flux d'énergie radiative \mathcal{P} se propageant dans un milieu absorbant dans la direction \mathbf{u} selon l'abscisse curviligne s . Sur un élément de longueur ds la fraction d'énergie absorbée est notée $d\mathcal{P}_{\text{abs}}$. On peut écrire alors

$$d\mathcal{P}_{\text{abs}}(s + ds, \mathbf{u}, t + dt) = -(\mu_a ds)\mathcal{P}(s, \mathbf{u}, t)$$

où μ_a est appelé coefficient d'absorption [m^{-1}]. Son inverse $l_a = 1/\mu_a$ est le libre parcours moyen d'absorption, qui peut être vu simplement comme la distance parcourue par un photon (pris au hasard) avant d'être absorbé (en moyenne).

Dans les tissus biologiques, l'ordre de grandeur du coefficient d'absorption est généralement compris entre 0.01 mm^{-1} et 0.1 mm^{-1} .

Diffusion

Dans le processus de diffusion, une fraction de l'énergie se propageant selon la direction \mathbf{u} est diffusée dans une direction \mathbf{u}' . Cela contribue à une diminution du flux d'énergie dans la direction \mathbf{u} . De manière analogue au cas de l'absorption, on peut définir un coefficient de diffusion μ_s et un libre parcours moyen de diffusion $l_s = 1/\mu_s$ plus souvent appelé longueur de diffusion. Dans les tissus biologiques, l'ordre de grandeur du coefficient de diffusion est généralement compris entre 10 mm^{-1} et 100 mm^{-1} .

L'analogie qui existe entre les processus d'absorption et de diffusion, qui contribuent de la même façon à l'extinction du flux, incite souvent à les regrouper dans un terme d'extinction μ_t simplement défini par

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s$$

¹Ces hypothèses amèneront forcément à des erreurs de modélisation dans les milieux biologiques. En effet certains composés comme le collagène sont connus pour leur forte anisotropie et l'activité intrinsèque à tout tissu biologique *in vivo* ou *post mortem* modifie temporellement les propriétés optiques de celui-ci (COMSA *et al.* 2008).

Fonction de phase et facteur d'anisotropie

Lors de la diffusion, l'énergie est redistribuée dans toutes les directions de l'espace. Cette redistribution est caractérisée par une fonction de phase notée $p(\mathbf{u}, \mathbf{u}')$ qui représente la fraction d'énergie qui arrivant au point \mathbf{r} dans la direction \mathbf{u}' est diffusée dans la direction \mathbf{u} . L'augmentation du flux dans la direction \mathbf{u} due à la diffusion entre s et $s + ds$ s'écrit alors

$$d\mathcal{P}_{\text{sca}+}(s + ds, \mathbf{u}, t + dt) = \frac{\mu_s ds}{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{u}, \mathbf{u}') \mathcal{P}(s, \mathbf{u}', t) d\Omega'$$

Le terme $1/4\pi$ est dû aux conventions de normalisation choisies ici

$$\int_{4\pi} p(\mathbf{u}, \mathbf{u}') d\Omega' = 4\pi$$

Sous l'hypothèse d'isotropie considérée dans cette étude, les phénomènes de diffusion ne dépendent en fait que de l'angle entre la direction incidente \mathbf{u} et la direction diffusée \mathbf{u}' et non plus des directions elles même. Nous pouvons alors écrire $p(\mathbf{u}, \mathbf{u}') = p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}')$.

Plusieurs modèles de fonctions de phase existent parmi lesquelles la fonction de phase constante, la fonction de phase de RAYLEIGH ou de MIE. Un modèle largement utilisé est la fonction d'HENYEU-GREENSTEIN, qui est particulièrement adaptée à la description la diffusion en milieu biologique (CHEONG *et al.* 1990). Cette fonction ne dépend que du produit scalaire $\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}'$ et du facteur d'anisotropie

$$g = \langle \mathbf{u} \cdot \mathbf{u}' \rangle = \frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} \mathbf{u} \cdot \mathbf{u}' p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') d\omega$$

et est définie par

$$p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') = \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}')^{3/2}}$$

Elle a été construite de manière à ce qu'elle soit piquée vers l'avant pour $g \rightarrow 1$ et isotrope pour $g = 0$ (voir Figure II.2). Une autre caractéristique très appréciée de la fonction d'HENYEU-GREENSTEIN est son développement en polynômes de LEGENDRE dont les coefficients sont en g^k (THOMAS et STAMNES 1999).

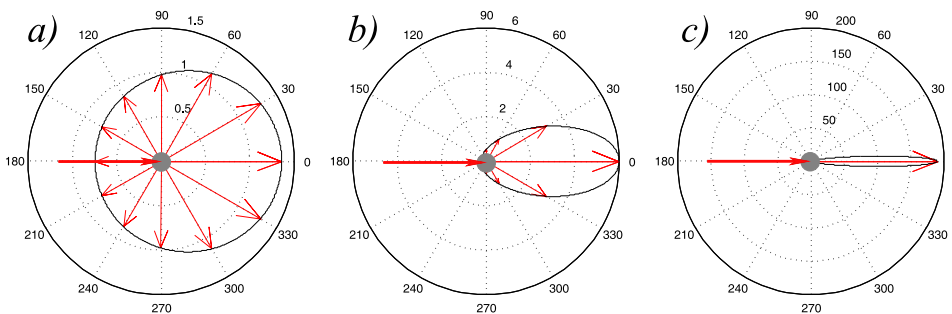


FIGURE II.2 – Représentation en coordonnées polaires de la fonction de phase d'HENYEU-GREENSTEIN pour différentes valeurs du facteur d'anisotropie g . a) $g = 0.1$ b) $g = 0.5$ c) $g = 0.9$

II.1.3 Démonstration phénoménologique de l'ETR - Bilan d'énergie

Comme précisé plus haut, pour établir l'expression de l'ETR, nous faisons un bilan d'énergie sur un volume élémentaire $dV = dS ds$ (voir Figure II.3) avec $ds = c dt$. Il s'agit d'écrire que le flux

radiatif sortant par la surface dS en $s + ds$ selon la direction \mathbf{u} dans l'angle solide $d\Omega$ est égal au flux entrant par la même surface en s selon la même direction et dans le même angle solide auquel on soustrait les contributions provenant de l'extinction (par absorption et diffusion) et on ajoute les contributions provenant à la fois de la diffusion (énergie arrivant selon \mathbf{u}' et diffusée selon \mathbf{u}) et d'un éventuel terme source noté $d\mathcal{P}_S(s + dt, \mathbf{u}, t + dt) = \mathcal{P}_S(s, \mathbf{u}, t)ds$. Nous choisissons de prendre \mathbf{u} de sorte que $d\mathcal{P}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)dSd\Omega$

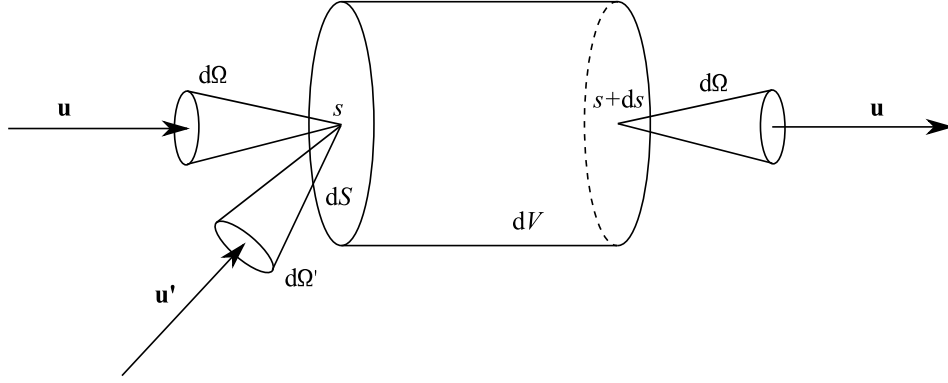


FIGURE II.3 – Géométrie et notations utilisées pour effectuer le bilan d'énergie directionnel.

Nous pouvons alors écrire :

$$\mathcal{P}(s + cdt, \mathbf{u}, t + dt) - \mathcal{P}(s, \mathbf{u}, t) = d\mathcal{P}_{\text{abs}}(s + cdt, \mathbf{u}, t + dt) + d\mathcal{P}_{\text{sca-}}(s + cdt, \mathbf{u}, t + dt) + d\mathcal{P}_{\text{sca+}}(s + cdt, \mathbf{u}, t + dt) + d\mathcal{P}_S(s + cdt, \mathbf{u}, t + dt)$$

Ce qui, selon les expressions établies plus haut, peut se mettre sous la forme

$$\frac{\mathcal{P}(s + cdt, \mathbf{u}, t + dt) - \mathcal{P}(s, \mathbf{u}, t)}{dt} = -c\mu_a\mathcal{P}(s, \mathbf{u}, t) - c\mu_s\mathcal{P}(s, \mathbf{u}, t) + \frac{c\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}')\mathcal{P}(s, \mathbf{u}', t)d\Omega' + c\mathcal{P}_S(s, \mathbf{u}, t) \quad (\text{II.2})$$

En revenant dans un repère cartésien, à la limite où dt tend vers zéro, l'expression (II.1) permet d'explicitier le terme de gauche comme la dérivée totale de la luminance :

$$\frac{d}{dt}\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = \left(\frac{\partial}{\partial t} + c\mathbf{u} \cdot \nabla \right) \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \quad (\text{II.3})$$

Utiliser les expressions (II.1) et (II.3) dans l'équation (II.2) permet d'obtenir l'ETR en régime instationnaire

$$\boxed{\left(\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \right) \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = -(\mu_a + \mu_s)\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}')\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}', t)d\Omega' + \mathcal{S}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)} \quad (\text{II.4})$$

où \mathcal{S} est un terme source. Nous supposons dans la suite que ce terme source est isotrope, de sorte que $\mathcal{S}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = \mathcal{Q}(\mathbf{r}, t)$.

Notons enfin qu'il s'agit de la forme scalaire de l'ETR. Il est possible d'établir une forme vectorielle permettant de prendre en compte la polarisation du rayonnement (BORDIER *et al.* 2008). Ce formalisme peut être en particulier utilisé dans le domaine de la biopsie optique (BORDIER 2007).

II.1.4 Résoudre l'ETR

L'ETR est donc une équation intégral-différentielle. Sa résolution analytique n'est pas possible dans le cas général. Plusieurs solutions existent afin de contourner ce problème : simplification de la géométrie du problème, résolution numérique, approximation de l'expression de la luminance, ... Les méthodes de résolutions numériques sont largement utilisées. Les plus courantes sont les approches modales (méthode des ordonnées discrètes) ou stochastiques (méthodes de MONTE-CARLO ou MMC). Cependant celles-ci restent gourmandes en temps de calcul et en espace mémoire, même si ces limitations sont de moins en moins gênantes. Une autre solution consiste à trouver un moyen de réécrire l'ETR de manière simplifiée. C'est le cas des approximations P_N (CASE et ZWEIFEL 1967) de plus en plus utilisées (BALTES et FARIS 2009) (PHILIPS et JACQUES 2009) (BÉRUBÉ-LAUZIÈRE *et al.* 2009).

Méthodes des ordonnées discrètes

La méthode des ordonnées discrètes (MOD) est fondée sur l'utilisation d'une expression discrète de l'intégrale apparaissant dans l'équation (II.4). Plusieurs approches sont possibles comme par exemple les quadratures de GAUSS (CHANDRASEKHAR 1950). La MOD s'appuie ainsi sur une discrétisation de l'espace en angulaire en un nombre fini de directions. L'ETR devient alors une équation différentielle que l'on résout par des méthodes classiques (THOMAS et STAMNES 1999). La discrétisation angulaire dépend en particulier de l'anisotropie de la fonction de phase. Cette méthode est notamment utilisée dans le cas de géométries en couche (DA SILVA *et al.* 2003) (ELALOUFI *et al.* 2007) (ELALOUFI *et al.* 2004)

Méthode de MONTE-CARLO

Les méthodes de MONTE-CARLO ont été introduites au milieu des années 1940 par Nicholas METROPOLIS (METROPOLIS et ULAM 1949). Leur nom fait référence aux jeux de hasard pratiqués dans les casinos du célèbre quartier de MONACO. Elles connurent un développement important lors de la seconde guerre mondiale, en particulier grâce aux travaux de John VON NEUMANN et de Stanislaw ULAM dans le cadre des recherches sur l'arme atomique (METROPOLIS 1987). Les MMC sont utilisées aussi bien pour modéliser la propagation de particules (neutrons, photons) que pour estimer les risques d'une décision financière. Elles sont particulièrement utilisées pour calculer des intégrales de dimension supérieure à 1.

Ces dernières remarques permettent de dégager deux approches utilisées afin d'aborder les MMC. La première approche dite « analogue » consiste à considérer les MMC comme des méthodes de simulation numérique de phénomènes statistiques. Sa simplicité conceptuelle et son analogie avec les processus physiques de transport de particules font que cette approche est largement mise en avant dans la littérature (WANG *et al.* 1995) (WANG et WU 2007).

La seconde approche dite « intégrale » consiste à considérer les MMC comme des méthodes numériques de résolution d'intégrales. En effet, si on considère une fonction f , et I son intégrale sur un domaine D , il est alors possible de trouver une fonction « poids » w et une densité de probabilité p_X telles que l'intégrale puisse s'écrire :

$$I = \int_D f(x) dx = \int_D w(x) p_X(x) dx \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i$$

avec $w(x) = f(x)/p_X(x)$ et $w_i = w(x_i)$, avec les x_i choisis de manière à vérifier la densité de probabilité p_X . Calculer I revient donc à faire une moyenne d'un grand nombre N des réalisations

w_i (ou « tirs » MONTE-CARLO) d'une variable aléatoire W . Cette approche implique au préalable une formulation intégrale des grandeurs physiques calculées, ce qui n'est pas toujours possible, par exemple dans le cas de processus de génération de particule par collisions. C'est pour cela que le rapprochement est rarement fait avec l'approche analogue. Cependant dans le cas du transport linéaire de photons, il y a équivalence entre les deux visions. En effet on peut montrer (ROGER 2006) que dans tout problème dont la grandeur d'intérêt est régie par l'ETR il est possible d'écrire cette grandeur sous forme intégrale et donc de la calculer par méthode de MONTE-CARLO. Les MMC sont donc dans ce cas des méthodes de résolution numérique de l'ETR.

Approximations P_N de la luminance

Les méthodes P_N consistent à écrire la luminance de manière approchée sous la forme d'un développement en polynômes de LEGENDRE « tronqué » et à émettre des hypothèses sur son comportement angulaire. Comme nous le verrons plus tard, une approche classique est de supposer la luminance isotrope à un terme de correction angulaire près. Plus la correction sera fine plus la précision des calculs sera grande mais plus ceux-ci seront coûteux.

Considérons un milieu homogène et isotrope. Les symétries du problème permettent de décomposer la luminance sur la base des harmoniques sphériques

$$\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^{m=n} \mathcal{L}_{n,m}(\mathbf{r}, t) Y_{n,m}(\mathbf{u})$$

où l'on définit les harmoniques sphériques² comme

$$Y_{n,m}(\mathbf{u}) = Y_{n,m}(\theta, \phi) = (-1)^m \sqrt{\frac{(2n+1)(n-m)!}{4\pi(n+m)!}} P_{n,m}(\cos\theta) e^{im\phi}$$

et (θ, ϕ) sont les angles polaire et azimutal des coordonnées sphériques et les polynômes de LEGENDRE sont donnés par

$$P_{n,m}(x) = \frac{(1-x^2)^{m/2}}{2^n n!} \frac{d^{m+n}}{dx^{m+n}} (x^2-1)^n$$

L'approximation P_N consiste à arrêter ce développement à l'ordre $N \in \mathbb{N}$ (CASE et ZWEIFEL 1967)

$$\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = \sum_{n=0}^N \sum_{m=-n}^{m=n} \mathcal{L}_{n,m}(\mathbf{r}, t) Y_{n,m}(\mathbf{u}) \quad (\text{II.5})$$

Cependant ces approximations conduisent à un système de $(N+1)^2$ équations couplées à résoudre, ce qui reste délicat. C'est pour cette raison que des méthodes de simplification, telles que les approximations P_N simplifiées (SP_N) (KLOSE et LARSEN 2006), ont été développées ou que seuls les ordres faibles - P_1, P_3 - sont largement utilisés (HULL et FOSTER 2001) (DICKEY *et al.* 2001).

²On rappellera les propriétés de symétrie et d'orthogonalité des harmoniques sphériques :

$$\forall (n, m) \in \mathbb{N} \times \mathbb{Z} \quad , \quad Y_{n,-m}(\theta, \phi) = (-1)^m Y_{n,m}^*(\theta, \phi)$$

$$\forall (n, m), (n', m') \in \mathbb{N} \times \mathbb{Z} \quad , \quad \int_{4\pi} Y_{n,m}(\mathbf{u}) Y_{n',m'}(\mathbf{u}) d\Omega = \delta_{nn'} \delta_{mm'}$$

où * est l'opérateur de conjugaison complexe et $\delta_{nn'} \delta_{mm'}$ est la fonction delta de KRÖNECKER valant 1 si $(n, m) = (n', m')$ et 0 sinon.

II.2 Approximation de la Diffusion

II.2.1 Approximation P_1

Comme nous venons de le voir, l'approximation P_1 consiste à arrêter le développement (II.5) de la luminance en harmoniques sphériques à l'ordre 1

$$\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \approx \sum_{n=0}^1 \sum_{m=-n}^{m=n} \mathcal{L}_{n,m}(\mathbf{r}, t) Y_{n,m}(\mathbf{u}) \quad (\text{II.6})$$

Les premières harmoniques sphériques sont données par

$$\begin{aligned} Y_{0,0}(\theta, \phi) &= \frac{1}{\sqrt{4\pi}} & Y_{1,-1}(\theta, \phi) &= \sqrt{\frac{3}{8\pi}} \sin \theta e^{-i\phi} \\ Y_{1,0}(\theta, \phi) &= \sqrt{\frac{3}{4\pi}} \cos \theta & Y_{1,1}(\theta, \phi) &= -\sqrt{\frac{3}{8\pi}} \sin \theta e^{i\phi} \end{aligned}$$

En calculant le moment d'ordre 0 de l'équation (II.6) nous obtenons

$$\begin{aligned} \int_{4\pi} \mathcal{L}_{0,0}(\mathbf{r}, t) Y_{0,0}(\mathbf{u}) d\Omega &= \mathcal{L}_{0,0}(\mathbf{r}, t) \sqrt{4\pi} \\ \int_{4\pi} \mathcal{L}_{1,-1}(\mathbf{r}, t) Y_{1,-1}(\mathbf{u}) d\Omega &= \sqrt{\frac{3}{8\pi}} \mathcal{L}_{1,-1}(\mathbf{r}, t) \int_0^{2\pi} e^{-i\phi} d\phi \int_0^\pi \sin^2 \theta d\theta = 0 \\ \int_{4\pi} \mathcal{L}_{1,0}(\mathbf{r}, t) Y_{1,0}(\mathbf{u}) d\Omega &= \sqrt{\frac{3}{4\pi}} \mathcal{L}_{1,0}(\mathbf{r}, t) 2\pi \int_0^\pi \cos \theta \sin \theta d\theta = 0 \\ \int_{4\pi} \mathcal{L}_{1,1}(\mathbf{r}, t) Y_{1,1}(\mathbf{u}) d\Omega &= -\sqrt{\frac{3}{8\pi}} \mathcal{L}_{1,1}(\mathbf{r}, t) \int_0^{2\pi} e^{i\phi} d\phi \int_0^\pi \sin^2 \theta d\theta = 0 \end{aligned}$$

ce qui permet d'écrire

$$\mathcal{L}_{0,0}(\mathbf{r}, t) Y_{0,0}(\mathbf{u}) = \frac{1}{4\pi} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.7})$$

De même, en remarquant que dans le repère des coordonnées sphériques

$$\mathbf{u} = \begin{pmatrix} \sin \theta \cos \phi \\ \sin \theta \sin \phi \\ \cos \theta \end{pmatrix} = \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \begin{pmatrix} Y_{1,-1}(\mathbf{u}) - Y_{1,1}(\mathbf{u}) \\ i[Y_{1,-1}(\mathbf{u}) + Y_{1,1}(\mathbf{u})] \\ \sqrt{2} Y_{1,0}(\mathbf{u}) \end{pmatrix} \quad (\text{II.8})$$

et en calculant le moment d'ordre 1 de l'équation (II.6) tenant compte des propriétés des harmoniques sphériques il vient

$$\mathcal{J}(\mathbf{r}, t) = \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \begin{pmatrix} -\mathcal{L}_{1,1}(\mathbf{r}, t) + \mathcal{L}_{1,-1}(\mathbf{r}, t) \\ -i[\mathcal{L}_{1,1}(\mathbf{r}, t) + \mathcal{L}_{1,-1}(\mathbf{r}, t)] \\ \sqrt{2} \mathcal{L}_{1,0}(\mathbf{r}, t) \end{pmatrix} \quad (\text{II.9})$$

Les équations (II.8) et (II.9) permettent d'avoir

$$\sum_{m=-1}^{m=1} \mathcal{L}_{1,m}(\mathbf{r}, t) Y_{1,m}(\mathbf{u}) = \frac{3}{4\pi} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u} \quad (\text{II.10})$$

et ainsi de retrouver l'expression de l'approximation P_1 de la luminance (ISHIMARU 1997)

$$\boxed{\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) = \frac{1}{4\pi} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u}} \quad (\text{II.11})$$

Dans cette approche, la luminance s'écrit sous la forme d'un terme isotrope et d'une correction du premier ordre. Cette hypothèse constitue la clé de voûte de l'approximation de la diffusion.

II.2.2 Loi de Fick

Cherchons maintenant à calculer le moment d'ordre 0 de l'ETR par rapport à la direction \mathbf{u}

$$\underbrace{\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)}_{\textcircled{1}} + \underbrace{\mathbf{u} \cdot \nabla \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)}_{\textcircled{2}} = \underbrace{-(\mu_a + \mu_s) \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)}_{\textcircled{3}} + \underbrace{\frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}', t) d\Omega'}_{\textcircled{4}} + \underbrace{\mathcal{S}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)}_{\textcircled{5}}$$

Chacun des termes de l'équation (II.4) est donc à intégrer sur 4π par rapport à \mathbf{u} .

Le premier terme du membre de gauche donne de manière immédiate

$$\textcircled{1} \rightarrow \int_{4\pi} \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \int_{4\pi} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t)$$

Les égalités $\nabla \cdot (\mathbf{u}L) = \mathbf{u} \cdot \nabla L + L\nabla \cdot \mathbf{u}$, $\forall L \in \mathbb{R}$ et $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$ permettent de réécrire le second terme du membre de gauche

$$\textcircled{2} \rightarrow \int_{4\pi} \mathbf{u} \cdot \nabla \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = \int_{4\pi} \nabla \cdot [\mathbf{u} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)] d\Omega = \nabla \cdot \int_{4\pi} \mathbf{u} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = \nabla \cdot \mathcal{J}(\mathbf{r}, t)$$

Les termes du membre de droite donnent facilement

$$\textcircled{3} \rightarrow -(\mu_a + \mu_s) \int_{4\pi} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = -(\mu_a + \mu_s) \mathcal{F}(\mathbf{r}, t)$$

$$\textcircled{4} \rightarrow \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}', t) d\Omega' d\Omega = \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}', t) \left[\int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') d\Omega \right] d\Omega' = \mu_s \mathcal{F}(\mathbf{r}, t)$$

$$\textcircled{5} \rightarrow \int_{4\pi} \mathcal{S}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = 4\pi \mathcal{Q}(\mathbf{r}, t)$$

Nous pouvons alors écrire l'équation suivante, qui traduit la conservation locale de l'énergie radiative

$$\boxed{\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) + \nabla \cdot \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) + \mu_a \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) = 4\pi \mathcal{Q}(\mathbf{r}, t)} \quad (\text{II.12})$$

Calculons ensuite le moment d'ordre 1 de l'ETR. Chacun des termes de l'équation (II.4) est donc maintenant multiplié par \mathbf{u} puis intégré sur 4π .

Comme précédemment, le premier terme donne immédiatement

$$\textcircled{1} \rightarrow \int_{4\pi} \mathbf{u} \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t)$$

Le second terme du membre de gauche peut être réécrit grâce à l'approximation P_1

$$\textcircled{2} \rightarrow \int_{4\pi} \mathbf{u} [\mathbf{u} \cdot \nabla \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)] d\Omega = \int_{4\pi} \mathbf{u} \left[\mathbf{u} \cdot \nabla \left(\frac{1}{4\pi} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u} \right) \right] d\Omega$$

Si \mathbf{V} est un vecteur quelconque, notons V_i et V_j deux de ses composantes où $(i, j) \in \{x, y, z\}^2$. Avec ces notations, et en considérant les coordonnées (II.8) du vecteur \mathbf{u} , il est possible de montrer que

$$\forall (i, j) \in \{x, y, z\}^2, \int_{4\pi} u_i u_j d\Omega = \frac{4\pi}{3} \delta_{ij}$$

$$\forall (i, j, k) \in \{x, y, z\}^3, \int_{4\pi} u_i u_j u_k d\Omega = 0$$

et donc écrire que

$$\forall (i, j) \in \{x, y, z\}^2, \int_{4\pi} u_i u_j \frac{\partial}{\partial r_j} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) d\Omega = \frac{\partial}{\partial r_j} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) \int_{4\pi} u_i u_j d\Omega = \frac{\partial}{\partial r_j} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) \frac{4\pi}{3} \delta_{ij}$$

$$\forall (i, j, k) \in \{x, y, z\}^3, \frac{\partial}{\partial r_k} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \int_{4\pi} u_i u_j u_k d\Omega = 0$$

soit

$$\int_{4\pi} \mathbf{u} [\mathbf{u} \cdot \nabla \mathcal{F}(\mathbf{r}, t)] d\Omega = \frac{4\pi}{3} \nabla \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.13})$$

et

$$\int_{4\pi} \mathbf{u} \left[\mathbf{u} \cdot \nabla \left(\frac{3}{4\pi} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u} \right) \right] d\Omega = 0$$

Ce qui donne finalement

$$\textcircled{2} \rightarrow \int_{4\pi} \mathbf{u} [\mathbf{u} \cdot \nabla \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t)] d\Omega = \frac{1}{3} \nabla \mathcal{F}(\mathbf{r}, t)$$

Le premier terme du membre de droite et le terme source donnent

$$\textcircled{3} \rightarrow -(\mu_a + \mu_s) \int_{4\pi} \mathbf{u} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = -(\mu_a + \mu_s) \mathcal{J}(\mathbf{r}, t),$$

$$\textcircled{5} \rightarrow \int_{4\pi} \mathbf{u} \mathcal{S}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) d\Omega = \mathcal{Q}(\mathbf{r}, t) \int_{4\pi} \mathbf{u} d\Omega = 0$$

Le second terme du membre de droite peut être développé grâce à l'approximation P_1

$$\textcircled{4} \rightarrow \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} \mathbf{u} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') \mathcal{L}(s, \mathbf{u}', t) d\Omega' d\Omega = \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} \mathbf{u} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') \\ \times \left[\frac{1}{4\pi} \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u}' \right] d\Omega' d\Omega$$

or

$$\int_{4\pi} \mathbf{u} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) d\Omega d\Omega' = \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) \int_{4\pi} \mathbf{u} \left[\int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') d\Omega' \right] d\Omega = 0$$

et³

$$\int_{4\pi} \mathbf{u} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u}' d\Omega d\Omega' = \int_{4\pi} \left[\int_{4\pi} \mathbf{u} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') d\Omega \right] \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u}' d\Omega' \\ = \int_{4\pi} 4\pi g \mathbf{u}' (\mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u}') d\Omega' \\ = \frac{(4\pi)^2}{3} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \quad \text{de la même façon que pour (II.13)}$$

³Pour ce point on se souviendra de la définition de g :

$$g = \langle \cos \Theta \rangle = \frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} \mathbf{u} \cdot \mathbf{u}' p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') d\Omega = \frac{1}{4\pi} \underbrace{\left[\int_{4\pi} \mathbf{u} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') d\Omega \right]}_{\mathbf{V}} \cdot \mathbf{u}'$$

cela implique que, pour tout \mathbf{u}' , la projection du vecteur \mathbf{V} sur \mathbf{u}' vaut $\mathbf{V} \cdot \mathbf{u}' = 4\pi g$. On doit donc avoir $\mathbf{V} = 4\pi g \mathbf{u}'$

Nous pouvons donc finalement écrire

$$\textcircled{4} \rightarrow \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} \mathbf{u} \int_{4\pi} p(\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}') \mathcal{L}(s, \mathbf{u}', t) d\Omega' d\Omega = \mu_s g \mathcal{J}(\mathbf{r}, t)$$

L'ensemble de ces calculs permettent finalement d'établir l'équation suivante

$$\boxed{\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) + \frac{1}{3} \nabla \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) + (\mu_a + \mu'_s) \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) = 0} \quad (\text{II.14})$$

où $\mu'_s = (1 - g)\mu_s$ est le coefficient de diffusion réduit. Nous définissons alors le libre parcours moyen de transport l_{tr} par $l_{\text{tr}} = 1/\mu'_s$.

Si nous supposons maintenant que

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \ll (\mu_a + \mu'_s) |\mathcal{J}(\mathbf{r}, t)| \quad (\text{II.15})$$

le terme temporel de l'équation (II.14) peut être négligé. Cette équation devient alors

$$\boxed{\mathcal{J}(\mathbf{r}, t) = -\frac{3}{\mu'_s + \mu_a} \nabla \mathcal{F}(\mathbf{r}, t) = -D \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r}, t)} \quad (\text{II.16})$$

qui est une loi de transport diffusif (de type loi de Fick) avec un coefficient de diffusion $D = c/3 \times 1/(\mu_a + \mu'_s)$.

Discussion

Comme nous venons de le voir, la démonstration de l'expression (II.16) repose principalement sur les approximations (II.11) et (II.15). Ces approximations pour être valables nécessitent plusieurs hypothèses. Il faut dans un premier temps pouvoir écrire que la luminance est quasi-isotrope. Il faut donc que les systèmes considérés soient tels que la lumière ait le temps de subir suffisamment d'événements de diffusion pour rendre le rayonnement quasi-isotrope. Cela implique en particulier qu'un photon soit suffisamment diffusé avant d'être absorbé et donc que $\mu_a \ll \mu_s$. Il faut aussi pouvoir se placer suffisamment loin d'objets ou de phénomènes introduisant une anisotropie du rayonnement, comme les interfaces ou les sources (hypothèse de grandes échelles de longueurs).

Notons ensuite que l'approximation (II.15) revient à supposer que les variations temporelles du vecteur \mathcal{J} sont petites à l'échelle de l_{tr}/c et que nous considérons des temps d'observation grands devant l_{tr}/c (hypothèse de grandes échelles de temps).

Enfin, il est aussi intéressant de noter que l'expression exacte de D a été au centre d'un débat dont la principale problématique était la dépendance de D avec l'absorption. Mais il a été montré que $D = c \times l_{\text{tr}}/3$ (PIERRAT *et al.* 2006), expression qui n'est pas incompatible avec l'approximation P_1 puisque l'hypothèse de faible absorption implique que $1/(\mu_a + \mu'_s) \approx 1/\mu'_s$ et donc que $D_{P_1} = c/3 \times 1/(\mu_a + \mu'_s) \approx c \times l_{\text{tr}}/3$. Dans toute la suite de notre travail nous choisirons donc d'écrire

$$D = \frac{c \times l_{\text{tr}}}{3}, \quad \text{avec} \quad l_{\text{tr}} = \frac{1}{\mu'_s}$$

II.2.3 Equation de diffusion

Il ne reste maintenant plus qu'à introduire le résultat de l'équation (II.16) dans l'équation (II.12) et utiliser le fait que $\mathcal{F}(\mathbf{r}, t) = c\mathcal{U}(\mathbf{r}, t)$ - dans la suite nous privilégierons l'utilisation de la densité d'énergie plutôt que de la *fluence*. Nous obtenons l'équation

$$\frac{\partial}{\partial t}\mathcal{U}(\mathbf{r}, t) - \nabla \cdot [D\nabla\mathcal{U}(\mathbf{r}, t)] + \mu_a c \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = 4\pi Q(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.17})$$

qui est l'expression de l'Équation de Diffusion. Si le coefficient de diffusion D est invariant dans l'espace, elle peut se réécrire sous la forme

$$\boxed{\frac{\partial}{\partial t}\mathcal{U}(\mathbf{r}, t) - D\nabla^2\mathcal{U}(\mathbf{r}, t) + \mu_a c \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = 4\pi Q(\mathbf{r}, t)} \quad (\text{II.18})$$

Discussion

L'ED est l'approximation de l'ETR la plus connue et la plus utilisée, surtout en optique biomédicale. Son succès est en particulier dû à sa simplicité, à sa facilité de résolution pour des géométries quelconques - en particulier par des méthodes numériques - et aux relativement bons résultats obtenus (JACQUES et POGUE 2008). Cependant son utilisation est soumise à un certain nombre de contraintes qu'il ne faut pas perdre de vue : hypothèse de faible absorption, $\mu_a \ll \mu_s$, hypothèses de grandes échelles spatiales et temporelles : $L \gg l_{tr}$ et $\tau \gg l_{tr}/c$ où L et τ sont respectivement les échelles de variation spatiale et temporelle de \mathcal{U} . De plus l'ED est une équation qui régit l'évolution de grandeurs non directionnelles et ne permet donc pas de correctement prendre en considération certains phénomènes comme les réfractions et les réflexions, et elle n'est alors pas valable si le milieu nécessite la prise en compte d'une composante angulaire. L'ED doit donc être utilisée pour décrire la densité d'énergie loin de la source et des interfaces. Le problème des interfaces est résolu par l'utilisation de conditions aux limites que nous aborderons au chapitre suivant. La question de la validité de l'ED se pose aussi pour un environnement présentant des zones faiblement diffusantes ou de fortes hétérogénéités à grande échelle. La solution choisie pour contourner cette difficulté sera souvent de considérer les milieux hétérogènes de manière homogène avec des propriétés optiques effectives, ce qui conduit à des erreurs de modèle systématiques en pratique très difficiles à estimer.

Ces limitations sont régulièrement mise en avant afin de privilégier d'autres modèles à l'ED dans certaines applications biomédicales (KLOSE *et al.* 2002) (KLOSE et LARSEN 2006)(REN *et al.* 2007). L'Équation de Diffusion est cependant un modèle de propagation efficace et pratique et, reste à ce jour le modèle direct privilégié dans les problèmes de reconstruction tomographique en optique diffusive.

II.3 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre nous avons abordé le problème de la modélisation de la propagation de la lumière dans un milieu diffusant. Nous avons présenté le modèle de l'Équation de Transfert Radiatif et son approximation la plus utilisée jusqu'à présent, l'Équation de Diffusion, dont nous avons aussi mis en avant les limitations. Bien que dans le chapitre suivant nous nous concentrons sur la résolution de cette dernière, nous utiliserons régulièrement l'ETR. Tout d'abord dans la partie B pour le calcul de précisions de reconstruction, puis dans la partie C où elle servira à générer numériquement des signaux enregistrés par des détecteurs optiques. Enfin notons que

nous utiliserons l'équation de diffusion comme modèle principal pour la procédure d'inversion présentée au chapitre VIII car à ce jour elle permet de mettre en place des procédures compatibles avec les temps de calculs acceptables en pratique.

Chapitre III

Résolution de l'équation de diffusion en géométrie complexe

Table des matières

III.1	Fonctions de GREEN et conditions aux limites	32
III.1.1	Résolution en milieu infini	32
	Cas général - régime temporel	32
	Régime fréquentiel	33
	Régime statique	34
III.1.2	Longueur d'extrapolation	34
	Cas de l'interface libre	34
	Milieux d'indices différents	36
	Discussion	37
III.1.3	Condition nulle et Méthodes des Images	37
III.2	Densité d'énergie en surface d'un milieu	38
III.2.1	Intégrales de Surface	39
III.2.2	Approximation de KIRCHHOFF	40
	Notations et conventions	40
	Expression de \mathcal{U} sur la surface	41
III.2.3	Lien avec la Méthode des Images	42
	Discussion	43
III.3	Nature du signal mesuré	43
III.4	Conclusion du chapitre	44

DANS le chapitre précédent, nous avons établi l'Équation de Diffusion. Sous réserve de sa validité, nous allons dans ce chapitre nous intéresser à sa résolution sur un domaine noté Γ délimité par une surface notée Σ . L'ED étant une équation aux dérivées partielles (EDP), pour que le problème soit bien posé, il est nécessaire de spécifier des conditions aux limites. Cette question est largement débattue dans la littérature (CASE et ZWEIFEL 1967)(ZHU *et al.* 1991)(ARONSON 1995)(ISHIMARU 1997). Plusieurs conditions existent (HASKELL *et al.* 1994) parmi lesquelles la condition de courant partiel, la condition nulle et la condition de la longueur extrapolée. Nous aborderons le problème des conditions limites après avoir déterminé la fonction de GREEN de l'ED pour un milieu infini. Nous détaillerons ensuite une méthode de résolution par intégrales de surface, avant de nous intéresser au calcul de la densité d'énergie à la surface du domaine. Enfin notons qu'en tant qu'équation aux dérivées partielles, l'ED peut être résolue par d'autres méthodes numériques classiques pour ce type d'équation (différence finies, éléments finis,...) (JACQUES et POGUE 2008). Nous n'aborderons cependant pas ces techniques dans cette étude.

III.1 Fonctions de GREEN et conditions aux limites

III.1.1 Résolution en milieu infini

Cas général - régime temporel

Nous allons dans un premier temps établir l'expression de la fonction de GREEN \mathcal{G} de l'Equation de Diffusion (II.18) sur un domaine homogène infini. Par définition celle-ci est la solution de

$$\boxed{\forall \mathbf{r} \in \mathbb{R}^3, \forall t \in \mathbb{R}, \frac{\partial}{\partial t} \mathcal{G}(\mathbf{r}, t) - DV^2 \mathcal{G}(\mathbf{r}, t) + \mu_a c \mathcal{G}(\mathbf{r}, t) = 4\pi \delta(\mathbf{r}) \delta(t)} \quad (\text{III.1})$$

et permet de retrouver l'expression de la densité d'énergie pour un terme source quelconque par

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = [\mathcal{G} *_{\mathbf{r}, t} \mathcal{Q}](\mathbf{r}, t) = \int \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') \mathcal{Q}(\mathbf{r}', t') d^3 \mathbf{r}' dt' \quad (\text{III.2})$$

où $*_{\mathbf{r}, t}$ est le produit de convolution pour les variables \mathbf{r} et t .

En injectant la Transformée de FOURIER¹ (TF) de \mathcal{G} dans l'équation (III.1), nous obtenons

$$\hat{\mathcal{G}}(\mathbf{k}, \omega)(-i\omega + D\mathbf{k}^2 + \mu_a c) = 4\pi$$

soit

$$\hat{\mathcal{G}}(\mathbf{k}, \omega) = \frac{4\pi}{(-i\omega + D\mathbf{k}^2 + \mu_a c)} = i \frac{4\pi}{(\omega + iD\mathbf{k}^2 + i\mu_a c)} \quad (\text{III.3})$$

¹On définit la TF et la TF inverse selon les conventions suivantes

$$\hat{f}(\mathbf{k}, \omega) = \int f(\mathbf{r}, t) e^{-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} + i\omega t} d^3 \mathbf{r} dt, \quad f(\mathbf{r}, t) = \int \hat{f}(\mathbf{k}, \omega) e^{i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} - i\omega t} \frac{d^3 \mathbf{k}}{(2\pi)^3} \frac{d\omega}{2\pi}$$

En appliquant la TF inverse nous avons

$$\begin{aligned}\mathcal{G}(\mathbf{r}, t) &= \iiint \int \frac{4\pi}{(\omega + iD\mathbf{k}^2 + i\mu_a c)} e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r} - i\omega t} \frac{d^3\mathbf{k}}{(2\pi)^3} \frac{d\omega}{2\pi} \\ &= i \frac{4\pi}{16\pi^4} \iiint e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} d^3\mathbf{k} \int \frac{e^{-i\omega t}}{(\omega + iD\mathbf{k}^2 + i\mu_a c)} d\omega\end{aligned}$$

Le théorème des résidus permet de calculer l'expression de l'intégrale sur ω . Nous trouvons en particulier que pour les temps négatifs cette intégrale s'annule. Donc, en posant $r = \|\mathbf{r}\|$

$$\begin{aligned}\mathcal{G}(\mathbf{r}, t) &= i \frac{4\pi}{16\pi^4} \iiint e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} \left[-2i\pi e^{-[D\mathbf{k}^2 + \mu_a c]t} \right] d^3\mathbf{k}, \quad \forall t > 0 \\ &= \frac{4\pi}{8\pi^3} e^{-\mu_a c t} \iiint e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r} - D\mathbf{k}^2 t} d^3\mathbf{k} \\ &= \frac{4\pi}{8\pi^3} e^{-\mu_a c t} \int_0^\infty e^{-Dk^2 t} k^2 dk \int \int e^{ikr \cos \theta} \sin \theta d\theta d\phi \\ &= \frac{4\pi}{8\pi^3} e^{-\mu_a c t} \int_0^\infty e^{-Dk^2 t} k^2 dk \left[4\pi \frac{\sin(kr)}{kr} \right] \\ &= \frac{4\pi}{2\pi^2 r} e^{-\mu_a c t} \int_0^\infty k \sin(kr) e^{-Dk^2 t} k^2 dk \\ &= \frac{4\pi}{2\pi^2 r} e^{-\mu_a c t} \frac{r \sqrt{\pi}}{4(Dt)^{3/2}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right)\end{aligned}$$

selon (JEFFREY et ZWILLINGER 2007)²

Nous obtenons finalement

$$\boxed{\forall \mathbf{r} \in \mathbb{R}^3, \forall t > 0, \mathcal{G}(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi}(Dt)^{3/2}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt} - \mu_a c t\right), \quad r = \|\mathbf{r}\|} \quad (\text{III.4})$$

ou de façon plus générale

$$\forall \mathbf{r} \in \mathbb{R}^3, \forall t \in \mathbb{R}, \mathcal{G}(\mathbf{r}, t) = \frac{H(t)}{\sqrt{4\pi}(Dt)^{3/2}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt} - \mu_a c t\right), \quad r = \|\mathbf{r}\| \quad (\text{III.5})$$

où H est la fonction de HEAVISIDE qui vaut 1 pour $t \geq 0$ et 0 ailleurs.

Régime fréquentiel

L'équation (III.5) présente l'expression la plus générale de la fonction de GREEN en régime temporel. Cependant il est aussi courant d'établir l'expression pour le régime fréquentiel. Une manière de procéder est de remarquer que cette fonction correspond à la réponse du milieu à une entrée (une source) de la forme $\mathcal{Q}(\mathbf{r}, t) = \Re(e^{-i\omega t})$, c'est à dire pour une source modulée de manière monochromatique à une fréquence ω . La fonction de GREEN fréquentielle notée³ aussi \mathcal{G} peut alors être établie par

$$\forall(\mathbf{r}, t) \in \mathbb{R}^4, \forall \omega > 0, \mathcal{G}(\mathbf{r}, t; \omega) = \mathcal{G}(\mathbf{r}, t) *_t e^{-i\omega t}$$

²Formule 3.952.1

³Si f est une fonction, la notation $f(\mathbf{r}, t; \mathbf{p})$ signifie que f est une fonction des variables \mathbf{r} et t , paramétrée par \mathbf{p} .

et, afin d'alléger les notations, nous supposons implicitement que nous prenons la partie réelle de l'expression. Une autre façon de trouver \mathcal{G} consiste à réécrire l'équation (III.1) en supposant que nous cherchons des solutions de la forme $\mathcal{G}(\mathbf{r}, t; \omega) = \mathcal{G}(\mathbf{r}, \omega)e^{-i\omega t}$.

Nous obtenons dans les deux cas

$$\forall(\mathbf{r}, t) \in \mathbb{R}^4, \forall \omega > 0, \mathcal{G}(\mathbf{r}, t; \omega) = \frac{1}{D} \frac{e^{i\kappa r}}{r} e^{-i\omega t}, r = \|\mathbf{r}\| \quad (\text{III.6})$$

avec

$$\kappa = \begin{cases} i\sqrt{\mu_a c/D - i\omega/D} & \text{pour } \omega \neq 0, \mu_a \neq 0 \\ i\sqrt{3\mu_a \mu'_s} = i\mu_{\text{eff}} & \text{pour } \omega = 0, \mu_a \neq 0 \\ 0 & \text{pour } \omega = 0, \mu_a = 0 \end{cases}$$

Régime statique

Le cas statique se déduit simplement du cas fréquentiel en posant $\omega = 0$. L'expression devient alors

$$\forall(\mathbf{r}, t) \in \mathbb{R}^4, \forall \omega > 0, \mathcal{G}(\mathbf{r}, t; \omega) = \frac{1}{D} \frac{e^{i\kappa r}}{r}, r = \|\mathbf{r}\| \quad (\text{III.7})$$

avec

$$\kappa = i\sqrt{3\mu_a \mu'_s} = i\mu_{\text{eff}}$$

Nous noterons, pour les régimes fréquentiel et statique, que l'expression trouvée diffère légèrement de l'expression usuelle qui ne comporte pas le terme en $1/D$. Cependant afin de garder une certaine cohérence formelle avec l'expression temporelle nous choisirons de travailler avec les expressions (III.6) et (III.7).

III.1.2 Longueur d'extrapolation

Comme nous l'avons dit en introduction le problème mathématique lié à la résolution de l'Équation de Diffusion nécessite le choix de conditions aux limites pour $\mathbf{r} \in \Sigma$, où Σ est la frontière du domaine. Plusieurs conditions peuvent être introduites. Nous avons ici choisi de développer la condition de la longueur d'extrapolation largement plébicitée dans la littérature. Deux approches sont possibles pour établir cette condition. La première passe par une étude modale (CASE et ZWEIFEL 1967) et permet de résoudre le problème de MILNE. La seconde utilise l'approximation P_1 (ISHIMARU 1997) et peut être rapprochée de la condition de courant partiel (HASKELL *et al.* 1994). Par souci de cohérence avec le précédent chapitre nous avons donc opté pour cette dernière approche. De plus la nature même de cette approche permet d'assurer la conservation de l'énergie à la surface du domaine, ce que nous privilégierons dans la suite de cette étude.

Cas de l'interface libre

Considérons donc pour l'instant un milieu Γ de propriétés optiques $(n_\Gamma, \mu_a, \mu'_s)$ délimité par une surface Σ (Figure III.1.a) à l'intérieur duquel se trouve une source lumineuse. Le vecteur unitaire \mathbf{n} porte la normale sortante de la surface au point considéré.

Le milieu Γ est supposé plongé dans un autre milieu de même indice mais non diffusant (adaptation d'indice à l'interface). Dans ce cas aucun rayonnement lumineux diffus ne pénètre dans Γ . Cela se traduit par l'équation

$$\int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} < 0} L(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega = 0 \quad (\text{III.8})$$

En utilisant le développement P_1 de la luminance, nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} \int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} < 0} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega &= \int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} < 0} \left[\frac{c}{4\pi} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u} \right] \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega \\ &= \frac{c}{4\pi} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) \underbrace{\int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} < 0} \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega}_{\textcircled{1}} + \frac{3}{4\pi} \underbrace{\int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} < 0} [\mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{u}] \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega}_{\textcircled{2}} \end{aligned}$$

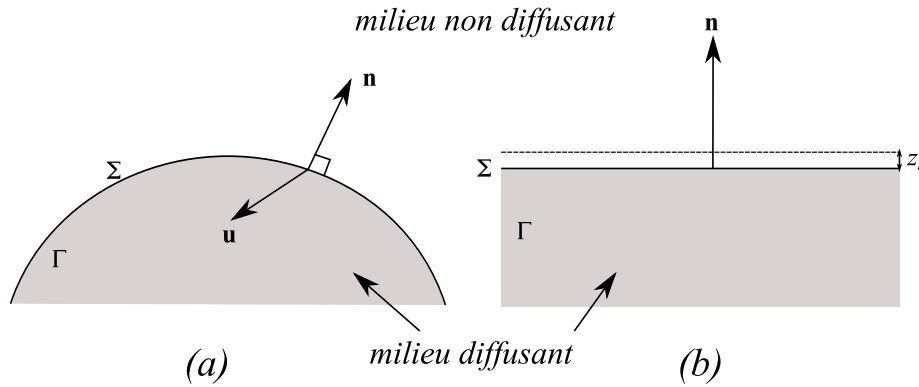


FIGURE III.1 – Conventions et notations utilisées pour calculer la longueur d'extrapolation.

Nous nous plaçons ensuite dans le repère défini par le vecteur \mathbf{n} tel que

$$\mathbf{n} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{u} = \begin{pmatrix} \sin \theta \cos \phi \\ \sin \theta \sin \phi \\ \cos \theta \end{pmatrix}, \quad \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) = \begin{pmatrix} J_x(\mathbf{r}, t) \\ J_y(\mathbf{r}, t) \\ J_z(\mathbf{r}, t) \end{pmatrix}$$

Nous pouvons alors calculer les intégrales $\textcircled{1}$ et $\textcircled{2}$ de la façon suivante

$$\begin{aligned} \textcircled{1} &= \int_{\cos \theta < 0} \cos \theta d\Omega = \int_{\theta=\pi}^{\pi/2} \int_{\phi=0}^{2\pi} \cos \theta \sin \theta d\theta d\phi = \pi \\ \textcircled{2} &= \int_{\theta=\pi}^{\pi/2} \int_{\phi=0}^{2\pi} [J_x(\mathbf{r}) \sin \theta \cos \phi + J_y(\mathbf{r}) \sin \theta \sin \phi + J_z(\mathbf{r}) \cos \theta] \cos \theta \sin \theta d\theta d\phi \\ &= 2\pi \int_{\theta=\pi}^{\pi/2} J_z(\mathbf{r}) \cos^2 \theta \sin \theta d\theta \\ &= -\frac{2\pi}{3} J_z(\mathbf{r}, t) = -\frac{2\pi}{3} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n} \end{aligned}$$

d'où

$$\int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} < 0} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega = \frac{c}{4} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{2} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n} = 0$$

Ce qui donne, en appliquant la loi de FICK pour le rayonnement diffus, la condition aux limites

$$\boxed{\mathcal{U}(\mathbf{r}, t) + \frac{2D}{c} \mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = 0} \quad (\text{III.9})$$

Dans le cas où l'interface est supposée plane et telle que $\mathbf{n} = \mathbf{e}_z$ (Figure III.1.b), nous pouvons écrire un développement de TAYLOR au premier ordre en $\mathbf{r}_0 = (x, y, z = 0)$ pour les fonctions de plusieurs variables en considérant le point $\mathbf{r}_b = (x, y, z = 2D/c)$:

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}_b, t) \approx \mathcal{U}(\mathbf{r}_0, t) + (\mathbf{r}_b - \mathbf{r}_0) \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r}, t)|_{\mathbf{r}_0} = \mathcal{U}(\mathbf{r}_0, t) + \frac{2D}{c} \mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r}, t)|_{\mathbf{r}_0} = 0 \quad (\text{III.10})$$

La condition (III.9) peut alors être reformulée de manière approchée en précisant simplement que la densité d'énergie doit s'annuler à une distance $\boxed{z_b = 2D/c = 2/3 \cdot l_{tr}}$ - dite distance d'extrapolation - de la surface Σ . Cette approche sera particulièrement exploitée au paragraphe III.1.3

Milieux d'indices différents

Nous supposons maintenant que le milieu environnant a un indice optique $n_e \neq n_r$. Cette fois, le flux diffus entrant n'est plus supposé nul à cause de la réflexion interne à l'interface entre les deux milieux. Nous pouvons écrire pour tout $\mathbf{r} \in \Sigma$

$$\int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} < 0} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega = \int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} > 0} \mathcal{R}_F(\mathbf{u} \cdot \mathbf{n}) \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega \quad (\text{III.11})$$

où \mathcal{R}_F est le facteur de réflexion de FRESNEL

$$\mathcal{R}_F(\cos \theta) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left(\frac{n_{\text{rel}} \cos \theta' - \cos \theta}{n_{\text{rel}} \cos \theta' + \cos \theta} \right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{n_{\text{rel}} \cos \theta - \cos \theta'}{n_{\text{rel}} \cos \theta + \cos \theta'} \right)^2 & \text{pour } 0 \leq \theta < \theta_c \\ 1 & \text{pour } \theta_c \leq \theta \leq \pi/2 \end{cases}$$

avec θ_c l'angle critique donné par $\theta_c = \sin^{-1}(n_{\text{rel}}^{-1})$ et $n_{\text{rel}} = n_r/n_e$ le rapport entre les indices des deux milieux.

En utilisant l'approximation P_1 et le système de coordonnées précédent, l'équation (III.11) devient

$$\frac{c}{4} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{2} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n} = \mathcal{R}_u \frac{c}{4} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) + \mathcal{R}_J \frac{1}{2} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n} \quad (\text{III.12})$$

avec

$$\mathcal{R}_u = \int_0^{\pi/2} 2 \sin \theta \cos \theta \mathcal{R}_F(\cos \theta) d\Omega$$

$$\mathcal{R}_J = \int_0^{\pi/2} 3 \sin \theta \cos^2 \theta \mathcal{R}_F(\cos \theta) d\Omega$$

Nous définissons ensuite un coefficient de réflexion effectif diffus non directionnel \mathcal{R}_{eff} vérifiant

$$\int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} > 0} \mathcal{R}_F(\cos \theta) \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega = \mathcal{R}_{\text{eff}} \int_{\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} > 0} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Omega$$

$$\mathcal{R}_u \frac{c}{4} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) + \mathcal{R}_J \frac{1}{2} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n} = \mathcal{R}_{\text{eff}} \left[\frac{c}{4} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) + \frac{1}{2} \mathcal{J}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{n} \right] \quad (\text{III.13})$$

En utilisant les équations (III.12) et (III.13) nous trouvons que

$$\begin{aligned} \frac{c}{4}\mathcal{U}(\mathbf{r},t) - \frac{1}{2}\mathcal{J}(\mathbf{r},t) \cdot \mathbf{n} &= \mathcal{R}_{\text{eff}} \left[\frac{c}{4}\mathcal{U}(\mathbf{r},t) + \frac{1}{2}\mathcal{J}(\mathbf{r},t) \cdot \mathbf{n} \right] \\ \mathcal{U}(\mathbf{r},t) - \frac{2}{c} \frac{1 + \mathcal{R}_{\text{eff}}}{1 - \mathcal{R}_{\text{eff}}} \mathcal{J}(\mathbf{r},t) \cdot \mathbf{n} &= 0 \end{aligned}$$

Nous obtenons ainsi une nouvelle condition aux limites

$$\boxed{\mathcal{U}(\mathbf{r},t) + \frac{2D}{c} C_R \mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r},t) = 0, \forall \mathbf{r} \in \Sigma} \quad \text{avec} \quad C_R = \frac{1 + \mathcal{R}_{\text{eff}}}{1 - \mathcal{R}_{\text{eff}}} \quad (\text{III.14})$$

et une nouvelle longueur d'extrapolation pour laquelle la densité d'énergie s'annule :

$$\boxed{z_b = 2DC_R/c = 2/3 \cdot l_{\text{tr}} \cdot C_R}$$

La table III.1 donne la valeur de z_b pour quelques indices optiques.

n_{rel}	z_b/l_{tr}
1.00	0.67
1.38	1.88
1.55	2.66

TABLE III.1 – Différentes valeurs de la longueur d'extrapolation à une interface avec changement d'indice.

Discussion

L'approche de la distance d'extrapolation conduit donc dans les deux cas à une condition aux limites de type NEUMAN-DIRICHLET (aussi appelée parfois condition de ROBIN ou encore condition de FOURIER), liant une condition sur une fonction (condition de DIRICHLET) à une condition sur son gradient (condition de NEUMANN). Nous pouvons aussi vérifier que la première situation correspond bien au cas particulier $n_{\text{rel}} = 1$ de la seconde. Nous remarquerons aussi que le résultat trouvé ici pour $n_{\text{rel}} = 1$ n'est pas identique au résultat obtenu pour le problème de MILNE qui donne $z_b = 0.71l_{\text{tr}}$. En effet dans ce dernier, le comportement en profondeur est privilégié et la relation (III.11) n'est donc pas vérifiée. La condition dite de MILNE ne peut donc pas vérifier la conservation de l'énergie à l'interface. Elle assure cependant qu'en profondeur la solution de l'Équation de Diffusion coïncide avec celle de l'ETR. Notons enfin que les valeurs de la longueur d'extrapolation de la Table III.1 sont remises en causes par CHEN et al. et seraient trop élevées (CHEN et BAI 1998).

III.1.3 Condition nulle et Méthodes des Images

La condition nulle consiste simplement à supposer la densité d'énergie nulle sur une surface Σ , il s'agit donc d'un cas particulier d'une condition de DIRICHLET (ARFKEN et WEBER 2005)

$$\mathcal{U}(\mathbf{r},t) \Big|_{\mathbf{r} \in \Sigma} = 0 \quad (\text{III.15})$$

Cette condition n'a clairement pas de sens physique si Σ correspond bien à la surface physique du domaine considéré. Elle a cependant un gros intérêt. En effet dans le cas de milieux à géométrie plane (milieu semi infini, en tranche, parallélépipédique,...) il est possible de déduire très

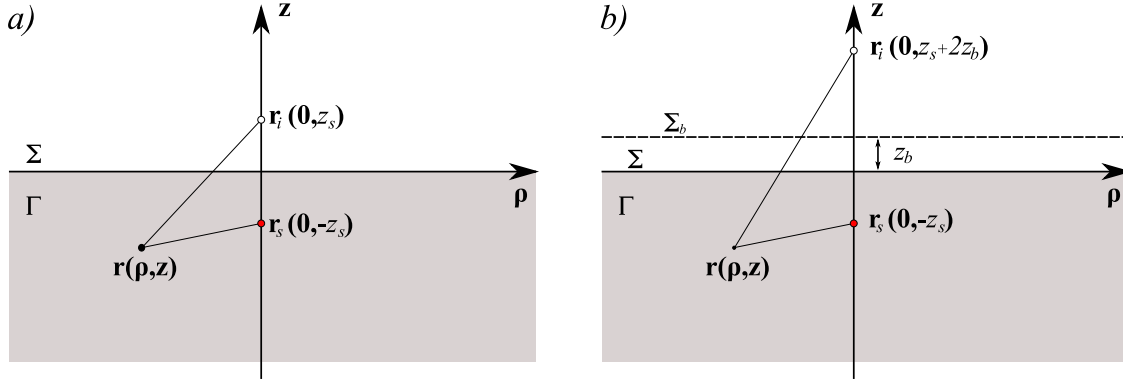


FIGURE III.2 – Conventions et notations utilisées pour la méthode des images.

facilement l'expression de la fonction de GREEN à partir de la Méthode des Images (PATTERSON *et al.* 1989) (KIENLE 2005).

Prenons le cas d'un milieu semi-infini Γ délimité par une surface Σ correspondant au plan $z = 0$ (Figure III.2.a) dans lequel se trouve une source ponctuelle isotrope située au point $\mathbf{r}_s(0, -z_s)$. Sans perdre en généralité, nous nous plaçons en régime fréquentiel. Par la Méthode des Images, la condition (III.15) est atteinte en plaçant une source image de puissance opposée en $\mathbf{r}_i(0, z_s)$. Le terme de source est remplacé par

$$-4\pi\delta(\mathbf{r}) \leftarrow -4\pi\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s)\delta(t) + 4\pi\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)\delta(t)$$

ce qui permet de trouver que

$$\mathcal{G}(\mathbf{r}, t) = \frac{e^{-\mu_a ct}}{\sqrt{4\pi(Dt)^{3/2}}} \left[\exp\left(-\frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_s\|^2}{4Dt}\right) - \exp\left(-\frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i\|^2}{4Dt}\right) \right] \quad (\text{III.16})$$

Cependant il est possible de combiner cette approche avec la méthode de la longueur d'extrapolation. En effet comme nous l'avons vu plus haut, la condition (III.14) implique que la densité d'énergie s'annule à une distance z_b de la surface physique Σ . Nous pouvons donc poser la condition nulle pour une surface Σ_b répondant à ce critère (Figure III.2.b). L'expression de la fonction de GREEN reste inchangée à condition de considérer maintenant $\mathbf{r}_i = (0, z_s + 2z_b)$. Cette nouvelle formulation du problème permet d'obtenir une densité d'énergie ayant un sens physique sur la vraie surface physique du milieu.

III.2 Densité d'énergie en surface d'un milieu

Nous nous sommes intéressés jusqu'à présent à la résolution de l'Équation de diffusion pour des milieux bien particuliers (infini ou plan semi-infini) en fixant des conditions aux limites permettant de vérifier la conservation d'énergie aux interfaces. Cependant qu'en est-il des géométries plus complexes? Les problématiques nous intéressant dans cette thèse sont fondées sur des mesures optiques réalisées en surface d'objets pouvant prendre des formes beaucoup moins simples. Il est donc nécessaire de pouvoir calculer la densité d'énergie à la surface de tels milieux. Nous présentons dans cette section une manière de procéder.

III.2.1 Intégrales de Surface

Nous allons considérer que le milieu Γ est fermé et délimité par la surface Σ . La résolution directe de l'Équation de Diffusion reviendrait à établir l'expression de la fonction de GREEN en tenant compte des conditions aux limites du nouveau problème puis déduire l'expression de la densité d'énergie grâce à l'équation (III.2). La méthode des Intégrales de Surface permet de s'affranchir de ce calcul, souvent délicat et analytiquement impossible, en utilisant l'expression d'une fonction de GREEN \mathcal{G} connue quelconque, comme par exemple celle établie pour un milieu infini. Elle repose sur l'utilisation du théorème de GREEN : si C est un contour entourant un domaine \mathcal{D} de vecteur normal \mathbf{n} et si u et v sont deux fonctions de \mathbb{R}^3 continues et dérivables et dont les dérivées partielles sont continues sur \mathcal{D} , celui-ci garantit que (ARFKEN et WEBER 2005)

$$\iiint_{\mathcal{D}} u(\mathbf{r})\nabla^2 v(\mathbf{r}) - v(\mathbf{r})\nabla^2 u(\mathbf{r})d^3\mathbf{r} = \oint_C u(\mathbf{r})\nabla v(\mathbf{r}) - v(\mathbf{r})\nabla u(\mathbf{r})d^2\mathbf{r}$$

En appliquant le théorème sur Γ et Σ aux grandeurs \mathcal{U} et \mathcal{G} , puis en intégrant sur le temps il vient

$$\begin{aligned} \int dt' \iiint_{\Gamma} [\mathcal{U}(\mathbf{r}', t')\nabla_{\mathbf{r}'}^2 \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') - \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t')\nabla_{\mathbf{r}'}^2 \mathcal{U}(\mathbf{r}', t')] d^3\mathbf{r}' \\ = \int dt' \oint_{\Sigma} [\mathcal{U}(\mathbf{r}', t')\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') - \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t')\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} \mathcal{U}(\mathbf{r}', t')] d^2\mathbf{r}' \end{aligned}$$

En injectant les équations (II.18) et (III.1) dans l'expression précédente, nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} \frac{1}{D} \int dt' \iiint_{\Gamma} \left[\mathcal{U}(\mathbf{r}', t') \left\{ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \mu_a c \right) \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') - 4\pi\delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r})\delta(t' - t) \right\} \right. \\ \left. - \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') \left\{ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \mu_a c \right) \mathcal{U}(\mathbf{r}', t') - 4\pi Q(\mathbf{r}', t') \right\} \right] d^3\mathbf{r}' \\ = \int dt' \oint_{\Sigma} [\mathcal{U}(\mathbf{r}', t')\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') - \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t')\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} \mathcal{U}(\mathbf{r}', t')] d^2\mathbf{r}' \end{aligned}$$

soit

$$\begin{aligned} -\frac{4\pi}{D} \int dt' \iiint_{\Gamma} \mathcal{U}(\mathbf{r}', t')\delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r})\delta(t' - t)d^3\mathbf{r}' + \frac{4\pi}{D} \int dt' \iiint_{\Gamma} \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t')Q(\mathbf{r}', t')d^3\mathbf{r}' \\ = \int dt' \oint_{\Sigma} [\mathcal{U}(\mathbf{r}', t')\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') - \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t')\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} \mathcal{U}(\mathbf{r}', t')] d^2\mathbf{r}' \end{aligned}$$

ou encore en utilisant la condition aux limites (III.14)

$$\begin{aligned} \mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = \int dt' \iiint_{\Gamma} \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t')Q(\mathbf{r}', t')d^3\mathbf{r}' \\ - \frac{D}{4\pi} \int dt' \oint_{\Sigma} \left[\mathcal{U}(\mathbf{r}', t')\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') + \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t')\frac{2D}{c}C_R \mathcal{U}(\mathbf{r}', t') \right] d^2\mathbf{r}' \end{aligned}$$

Ce qui permet d'établir finalement

$$\boxed{\mathcal{U}(\mathbf{r}, t) = \mathcal{U}_{\text{inc}}(\mathbf{r}, t) - \frac{D}{4\pi} \int dt' \oint_{\Sigma} \left[\left(\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbf{r}'} + \frac{2D}{c}C_R \right) \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') \right] \mathcal{U}(\mathbf{r}', t')d^2\mathbf{r}'} \quad (\text{III.17})$$

avec

$$\mathcal{U}_{\text{inc}}(\mathbf{r}, t) = [\mathcal{G} *_{\mathbf{r}, t} \mathcal{Q}](\mathbf{r}, t) = \int dt' \iiint_{\Gamma} \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') \mathcal{Q}(\mathbf{r}', t') d^3 \mathbf{r}'$$

L'équation (III.17) donne l'expression sous forme d'une intégrale de surface de la densité d'énergie pour n'importe quel point du milieu, et donc en particulier ceux de la surface, en prenant en compte la condition aux limites généralisée (III.14). Les hypothèses de validité de (III.17) sont les mêmes que celles de validité du théorème de GREEN à savoir que les grandeurs \mathcal{U} et \mathcal{G} et leurs dérivées premières par rapport à la normale de la surface Σ doivent être définies et continues. Cela implique que cette méthode de calcul est délicate à appliquer sur des géométries présentant des discontinuités de courbure (parallélépipèdes, demi-sphères,...). Néanmoins celle-ci a pour avantage d'être indépendante de la forme de \mathcal{G} . Il est ainsi possible de prendre les expressions connues de la fonction de GREEN pour un milieu infini établies en première partie.

La résolution de cette expression intégrale reste délicate et doit se faire généralement numériquement ce qui implique une inversion matricielle. Or une inversion de matrice est un processus coûteux en temps de calcul et éventuellement en mémoire. En effet si $N \times N$ est le profil de la matrice le temps de calcul pour l'inverser évolue comme N^3 ce qui, suivant la discrétisation de la surface, peut prendre plusieurs heures⁴. Afin d'accélérer la résolution du système plusieurs approches ont été mises en place : des méthodes itératives telles que celles utilisées dans la *Boundary Element Method* (BEM) (MACASKILL et KACHOYAN 1993) et la *Diffuse-Reflectance Boundary Method* (DRBM) (RIPOLL et NTZIACHRISTOS 2003) ou des méthodes fondées sur une approximation de l'expression de la densité d'énergie sous l'intégrale de surface telles que l'approximation de KIRCHHOFF (RIPOLL *et al.* 2001). Nous accordons une attention particulière à cette approximation dans la suite.

III.2.2 Approximation de KIRCHHOFF

L'approximation de KIRCHHOFF repose sur l'hypothèse que la surface du milieu peut être localement remplacée par son plan tangent. Les hypothèses de régularité de la surface évoquées plus haut restent donc capitales.

Nous supposons ici que nous sommes en régime fréquentiel pour une source supposée ponctuelle et isotrope de puissance \mathcal{P}_0 et placée en \mathbf{r}_s . La densité d'énergie vérifie alors l'équation

$$\nabla^2 \mathcal{U}(\mathbf{r}, \omega) + \kappa^2 \mathcal{U}(\mathbf{r}, \omega) = -\frac{4\pi \mathcal{P}_0}{D} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s)$$

où $D = c_{\text{tr}}/3$ et $\kappa = \sqrt{(\mu_a c - i\omega)/D}$ sont définis au Chapitre II.

Connue aussi sous le nom de méthode du plan tangent, l'approximation de KIRCHHOFF est largement utilisée en optique et en acoustique pour traiter la diffusion par des surfaces rugueuses (NIETO-VESPERINAS 1991). Elle a été introduite pour le cas de l'Équation de Diffusion par Ripoll *et al.* (RIPOLL *et al.* 2001). Elle suppose que la densité d'énergie \mathcal{U} en un point \mathbf{r} est donnée par la densité d'énergie incidente \mathcal{U}_{inc} et celle réfléchie \mathcal{U}_{ref} par le plan local défini par sa normale $\mathbf{n}(\mathbf{r})$.

Notations et conventions

Dans toute cette section, nous utilisons les conventions et notations de la Figure III.3. Nous considérons un point \mathbf{r} de la surface. On notera (ρ, z) les coordonnées d'un point dans le repère

⁴En tout rigueur le temps d'inversion varie comme N^m avec m compris entre 2 et 3 suivant les algorithmes utilisés. L'algorithme le plus performant est en $N^{2.376}$ (PRESS *et al.* 2007)

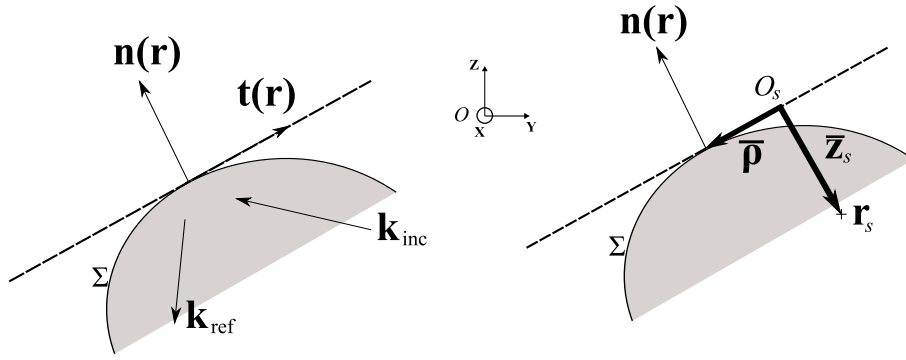


FIGURE III.3 – Conventions et notations utilisées dans l'approximation de KIRCHHOFF

canonique $\mathfrak{R}_c = (O, x, y, z)$ et $(\bar{\rho}, \bar{z})$ dans le repère local $\mathfrak{R}_n = \{O_s, \mathbf{n}(\mathbf{r}), \mathbf{t}(\mathbf{r})\}$ défini par le plan tangent et sa normale en \mathbf{r} où O_s est le projeté orthogonal de \mathbf{r}_s sur le plan tangent. On a alors $\mathbf{r} = (\rho, z)_{\mathfrak{R}_c} = (\bar{\rho}, 0)_{\mathfrak{R}_n}$ et $\mathbf{r}_s = (\rho_s, z_s)_{\mathfrak{R}_c} = (0, \bar{z}_s)_{\mathfrak{R}_n}$.

Les conventions de la transformée de FOURIER sont celles de la page 32. Les vecteurs \mathbf{k}_{inc} et \mathbf{k}_{ref} désignent respectivement les vecteurs d'onde incident et réfléchi sur le plan tangent tels que $\mathbf{k}_{\text{inc}} = (\mathbf{K}, \bar{z})$ et $\mathbf{k}_{\text{ref}} = (\mathbf{K}, -\bar{z})$.

Expression de \mathcal{U} sur la surface

L'approximation de KIRCHHOFF repose sur l'expression de \mathcal{U} sur la surface comme la somme d'une densité incidente et d'une densité réfléchie sur le plan tangent à l'interface au point \mathbf{r} . Elle se fonde donc sur le calcul de cette densité d'énergie réfléchie et d'un coefficient de réflexion que nous notons \mathcal{R}_{KA} . Pour l'obtenir nous écrivons dans un premier temps le spectre angulaire (ou décomposition en ondes planes) de la densité d'énergie pour la variable spatiale $\bar{\rho}$

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}) = \mathcal{U}(\bar{\rho}, \bar{z}) = \iint \hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}, \bar{z}) e^{i\mathbf{K} \cdot \bar{\rho}} \frac{d^2\mathbf{K}}{4\pi^2}$$

avec $\hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}, \bar{z}) = \hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}, \bar{z} = 0) e^{i\gamma \bar{z}} = \hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}) e^{i\gamma \bar{z}}$ où $\gamma = \gamma(\mathbf{K}) = \sqrt{\kappa^2 - \mathbf{K}^2}$ et donc

$$\mathbf{n} \cdot \nabla \hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}, \bar{z}) = i\gamma \hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}, \bar{z})$$

Nous posons maintenant

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K}, \bar{z}) &= \hat{\mathcal{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K}) e^{-i\gamma \bar{z}} \\ \hat{\mathcal{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}) &= \hat{\mathcal{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}) e^{i\gamma \bar{z}} \\ \mathcal{R}_{\text{KA}}(\mathbf{K}) &= \frac{\hat{\mathcal{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K}, \bar{z})}{\hat{\mathcal{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z})} \end{aligned}$$

La condition aux limites (III.14) peut alors être réécrite

$$\begin{aligned} \mathcal{U}(\mathbf{r}) &= -\frac{2D}{c} C_{R\mathbf{n}} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r}) \\ \hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}, \bar{z}) &= -\frac{2D}{c} C_{R\mathbf{n}} \cdot \nabla \hat{\mathcal{U}}(\mathbf{K}, \bar{z}) \end{aligned}$$

ou encore, avec l'hypothèse $\mathbf{U}(\mathbf{r}) = \mathbf{U}_{\text{inc}}(\mathbf{r}) + \mathbf{U}_{\text{ref}}(\mathbf{r})$,

$$\begin{aligned}\hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K})e^{i\gamma\bar{z}} + \hat{\mathbf{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K})e^{-i\gamma\bar{z}} &= -\frac{2D}{c}C_R \left[\hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K})e^{i\gamma\bar{z}} + \hat{\mathbf{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K})e^{-i\gamma\bar{z}} \right] \\ \hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K})e^{i\gamma\bar{z}} + \hat{\mathbf{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K})e^{-i\gamma\bar{z}} &= -\frac{2D}{c}C_R \left[i\gamma\hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K})e^{i\gamma\bar{z}} - i\gamma\hat{\mathbf{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K})e^{-i\gamma\bar{z}} \right] \\ \hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}) \left[i\gamma\frac{2D}{c}C_R + 1 \right] &= \hat{\mathbf{U}}_{\text{ref}}(\mathbf{K}, \bar{z}) \left[i\gamma\frac{2D}{c}C_R - 1 \right]\end{aligned}$$

ce qui donne finalement

$$\boxed{\mathcal{R}_{\text{KA}}(\mathbf{K}) = \frac{2iD\gamma(\mathbf{K})C_R/c + 1}{2iD\gamma(\mathbf{K})C_R/c - 1}}$$

Nous écrivons maintenant que la densité d'énergie au point \mathbf{r} est donnée par la somme des signaux incident et réfléchi. Par définition de $\mathcal{R}_{\text{KA}}(\mathbf{K})$ nous obtenons

$$\mathbf{U}(\mathbf{r}) = \mathbf{U}(\bar{\rho}, \bar{z}) = \iint [1 + \mathcal{R}_{\text{KA}}(\mathbf{K})] \hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}) e^{i\mathbf{K}\cdot\bar{\rho}} \frac{d^2\mathbf{K}}{4\pi^2} \quad (\text{III.18})$$

avec $\hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}) = \mathcal{P}_0 \hat{\mathcal{G}}(\mathbf{K}, \bar{z}, \mathbf{r}_s) / D$ où $\hat{\mathcal{G}}(\mathbf{K}, \bar{z}, \mathbf{r}_s)$ est le terme de spectre angulaire de la fonction de GREEN pour un milieu infini donnée par la développement de WEYL (BORN et WOLF 2005)

$$\forall \bar{z} > \bar{z}_s, \hat{\mathcal{G}}(\mathbf{K}, \bar{z}, \mathbf{r}_s) = 2\pi \frac{i}{\gamma} e^{i\gamma(\bar{z} - \bar{z}_s)} \quad (\text{III.19})$$

La densité d'énergie à la surface s'écrit alors

$$\boxed{\mathbf{U}(\mathbf{r}) = \frac{i\mathcal{P}_0}{2\pi D} \iint [1 + \mathcal{R}_{\text{KA}}(\mathbf{K})] \frac{e^{i\gamma(\bar{z}' - \bar{z}_s)}}{\gamma} e^{i\mathbf{K}\cdot\bar{\rho}} d^2\mathbf{K}} \quad (\text{III.20})$$

L'équation (III.20) est l'approximation de KIRCHHOFF de la densité d'énergie.

III.2.3 Lien avec la Méthode des Images

Considérons maintenant le terme $\exp(2i\gamma z_b)$ où z_b est la longueur d'extrapolation définie par l'équation (III.14). Si nous supposons que $|i\gamma z_b| \ll 1$, nous pouvons écrire que

$$\exp(2i\gamma z_b) = \frac{\exp(i\gamma z_b)}{\exp(-i\gamma z_b)} \approx \frac{1 + i\gamma z_b}{1 - i\gamma z_b} = -\frac{i\gamma z_b + 1}{i\gamma z_b - 1} = -\mathcal{R}_{\text{KA}}(\mathbf{K})$$

et donc réécrire l'équation (III.18) sous la forme

$$\begin{aligned}\mathbf{U}(\mathbf{r}) &= \iint [1 - \exp(2i\gamma z_b)] \hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}) e^{i\mathbf{K}\cdot\bar{\rho}} \frac{d^2\mathbf{K}}{4\pi^2} \\ &= \iint \hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}) e^{i\mathbf{K}\cdot\bar{\rho}} \frac{d^2\mathbf{K}}{4\pi^2} - \iint \hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}) e^{i\mathbf{K}\cdot\bar{\rho} + 2i\gamma z_b} \frac{d^2\mathbf{K}}{4\pi^2} \\ &= \hat{\mathbf{U}}_{\text{inc}}(\mathbf{r}) - \iint \mathcal{P}_0 \hat{\mathcal{G}}_{\text{inc}}(\mathbf{K}, \bar{z}, \mathbf{r}_i) e^{i\mathbf{K}\cdot\bar{\rho}} \frac{d^2\mathbf{K}}{4\pi^2}\end{aligned}$$

avec $\mathbf{r}_i = (\rho, -\bar{z}_s + 2z_b)$. Or nous reconnaissons dans le second terme du membre de droite l'expression de la densité d'énergie pour une source de puissance $-\mathcal{P}_0$ située en \mathbf{r}_i , c'est à dire le terme correspondant à la contribution de la source image dans la méthode des images (III.16).

Discussion

Le calcul précédent montre que, à une approximation près, la méthode des images appliquée pour le plan tangent et l'approximation de KIRCHHOFF donnent le même résultat.

Revenons un instant sur cette approximation. Nous avons supposé que $|\gamma z_b| \ll 1$ soit $|z_b| \ll 1/|\gamma|$ ou encore $m \times l_{tr} \ll 1/|\gamma|$ avec $m \in [2/3; 3]$.

Cette hypothèse revient donc à dire que la longueur caractéristique de décroissance du signal est plus grande que quelques libres parcours moyens de transport. Or dans le cadre de l'Approximation de la Diffusion, cette hypothèse est nécessaire puisque seules les échelles grandes devant l_{tr} sont bien décrites par l'ED. Ainsi les deux approches sont identiques et nous les regrouperons sous la dénomination commune de Méthode du Plan Tangent. Cependant l'approximation de KIRCHHOFF, nécessitant le calcul d'une intégrale, est plus coûteuse que la Méthode des Images qui est purement géométrique. C'est pour cette raison que dans la suite de l'étude la dénomination Méthode du Plan Tangent désignera de manière pratique la généralisation de la Méthode des Images à d'autres milieux que ceux à géométrie plane.

III.3 Nature du signal mesuré

Les montages de tomographie optique étaient initialement constitués de capteurs (fibres optiques) collés au milieu observé (NTZIACHRISTOS *et al.* 2002). Cependant les limitations de ces géométries en particulier pour l'imagerie *in vivo* (animal peu accessible, plongé dans un liquide d'adaptation,...) ont entraîné l'apparition de géométries dites « non contact » (GRAVES *et al.* 2003) utilisant des matrices de capteurs (de type CCD) associées à des systèmes optiques de mise au point. Dans ces configurations le signal reçu par les détecteurs se déduit (MEYZONNETTE et LÉPINE 2003) de la luminance émise par la surface observée. Or l'équation de la diffusion ne permet d'accéder qu'à la densité d'énergie à la surface. Toute la difficulté de ces nouvelles géométries est donc de faire le lien entre une grandeur directionnelle (la luminance) et une grandeur qui n'a plus de dépendance angulaire (la densité d'énergie).

Dans les approches couramment rencontrées le signal mesuré est exprimé comme une grandeur directement proportionnelle soit à la densité d'énergie (LI *et al.* 1996) soit au flux radiatif (PATTERSON *et al.* 1989) soit comme une grandeur hybride (KIENLE et PATTERSON 1997). Nicolas DUCROS *et al.* (DUCROS *et al.* 2008) se sont penchés de manière poussée sur la manière de modéliser ce signal. Leur étude repose sur l'expression du signal donné par (HASKELL *et al.* 1994)

$$MQ(\mathbf{r}, t) = \int_{\Omega_{\text{entrée}}} T_F(\mathbf{u}_S, \mathbf{u}) \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u} \cdot \mathbf{n}_\Sigma d\Omega$$

où MQ est le signal (*measured quantity*), T_F le coefficient de transmission de FRESNEL à l'interface et \mathbf{u} la direction incidente de la luminance \mathcal{L} dans le milieu. Ils montrent en particulier que, pour minimiser les erreurs de modèle, il convient de préférer la densité d'énergie au flux afin d'exprimer le signal mesuré.

Dans le cas d'une géométrie non contact, nous privilégierons cependant l'étude menée par Jorge RIPOLL *et al.* dans (RIPOLL *et al.* 2003). L'intérêt de cette étude est double. Elle repose tout d'abord sur un postulat simple et en un sens intuitif : la surface du milieu diffusant se comporte comme un diffuseur lambertien sur 2π sr. Mais surtout, les résultats des calculs théoriques sont confrontés à la réalité expérimentale avec succès.

Considérons donc un système de détection caractérisé par son angle solide de collection $\Omega_{\text{entrée}}$ - défini par la pupille d'entrée du système - avec dans son champ de vision un élément de surface

$d\Sigma_S$ centré en \mathbf{r} . L'ensemble des notations sont définies sur la Figure III.4. Le signal reçu par un détecteur élémentaire est alors donné par (MEYZONNETTE et LÉPINE 2003)

$$d\mathcal{I}_{d\Sigma}(\mathbf{r}, t) = \mathcal{T}_{\text{opt}} \mathcal{L}_S(\mathbf{r}, \mathbf{u}_S, t) \mathbf{n}_\Sigma \cdot \mathbf{u}_S d\Omega_{\text{entrée}} d\Sigma_S$$

où \mathcal{L}_S la luminance émise par la surface observée et \mathcal{T}_{opt} la transmission du système optique que nous supposons être constante.

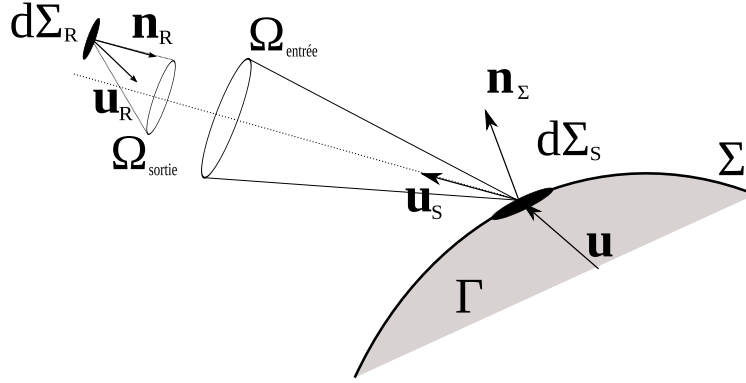


FIGURE III.4 – Conventions et notations utilisées pour établir l'expression du signal mesuré

L'hypothèse de diffuseur lambertien permet d'écrire que $\mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \equiv \mathcal{L}(\mathbf{r}, t)$ et donc que (RIPOLL *et al.* 2003)

$$\mathcal{J}_n(\mathbf{r}, t) = \int_{2\pi} \mathcal{L}(\mathbf{r}, \mathbf{u}, t) \mathbf{u}_S \cdot \mathbf{n}_\Sigma d\Omega = \pi \mathcal{L}(\mathbf{r}, t)$$

ce qui permet alors de mettre le signal mesuré sous la forme

$$d\mathcal{I}(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\pi} \mathcal{T}_{\text{opt}} \mathcal{J}_n(\mathbf{r}, t) \mathbf{u}_S \cdot \mathbf{n}_\Sigma d\Omega d\Sigma_S \quad (\text{III.21})$$

Notons cependant que la mise en place d'un modèle de détection quantitatif absolu reste délicat. En effet un certain nombre de paramètres restent mal maîtrisés et très difficiles à modéliser en pratique : estimation de l'erreur de mise au point, influence de la profondeur de champ, intégration sur l'angle solide de détection, etc. Une étape de calibration des modèles est alors souvent nécessaire. Une solution séduisante a connu un écho indéniable en tomographie optique de fluorescence : la normalisation de Born (NTZIACHRISTOS et WEISSELEDER 2001) qui consiste à prendre en compte le rapport entre les mesures effectuées à la longueur d'onde de fluorescence et celles effectuées à la longueur d'excitation. Cette normalisation permet non seulement de s'affranchir des étapes de calibration du système mais il a été également montré (SOUBRET *et al.* 2005) qu'elle limitait les effets des hétérogénéités non modélisées ou des variations des propriétés optiques du milieu sur les reconstructions tomographiques.

III.4 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre nous avons donc calculé la fonction de GREEN de l'équation de diffusion pour des géométries simples, et nous avons présenté une manière de la résoudre dans le cas de géométries plus complexes par intégrale de surface, et de manière approchée par la méthode du plan tangent. La simplicité d'implémentation et la rapidité des algorithmes qui découlent de cette dernière méthode sont deux arguments qui nous feront privilégier cette manière de procéder lors des parties suivantes et en particulier lors des reconstructions de la partie C. Nous avons enfin abordé la notion de détection non contact tout en soulevant les difficultés qui y sont liées.

Deuxième partie

Prévision des performances théoriques d'une méthode tomographique

Chapitre IV

Analyse de CRAMÉR-RAO pour la tomographie optique

Table des matières

IV.1	La tomographie, un problème d'inférence statistique	48
IV.1.1	Un premier exemple	49
IV.1.2	Formalisation générale de la problématique	49
IV.1.3	Caractéristiques d'un estimateur	50
	Variance et covariance	50
	Biais	51
	Discussion	51
IV.1.4	Vraisemblance	51
IV.2	Inégalité de CRAMÉR-RAO	52
IV.2.1	Cas scalaire	52
	Discussion	52
IV.2.2	Cas vectoriel	52
	Discussion	54
IV.3	Choix du modèle de bruit	54
IV.3.1	Modèle de bruit additif gaussien centré	55
	Vraisemblance gaussienne	55
	Expression de la matrice d'information de FISHER	56
	Cas particulier du modèle linéaire	56
IV.3.2	Modèle de bruit de POISSON	57
	Vraisemblance poissonnienne	57
	Expression de la matrice d'information de FISHER	58
IV.3.3	Discussion et interprétation simple de la BCR	58
IV.4	Conclusion du chapitre	58

COMME nous l'avons dit en introduction la tomographie optique implique la résolution d'un double problème, direct et inverse. Durant la première partie nous avons tenté d'apporter un élément de solution au problème direct. Avant d'aborder les aspects techniques et les difficultés liées à la résolution du problème inverse, il apparaît raisonnable d'essayer de prévoir avec quelle facilité (ou difficulté) nous allons théoriquement pouvoir le résoudre. Les vingt dernières années ont vu l'explosion du nombre de techniques utilisées en tomographie optique diffuse, les choix expérimentaux et théoriques étant généralement pilotés par les grandeurs à évaluer : propriétés optiques du milieu ou d'une hétérogénéité, concentration en fluorophores, temps de vie, ... Pour la plupart de ces travaux, une évaluation des performances des méthodes consiste à déterminer avec quelle précision les méthodes sont capables d'estimer les paramètres d'intérêt à partir d'un nombre plus ou moins restreint de tentatives. Par exemple en tomographie de fluorescence les meilleurs résultats donnent des résolutions spatiales de l'ordre du millimètre (GRAVES *et al.* 2003). Il est aussi parfois empiriquement admis que cette résolution est pilotée par la taille du volume imagé (WANG et WU 2007) (LEBLOND *et al.* 2009) et vaut entre 5 et 20% de la taille de ce volume. Cependant rares sont les équipes ayant étudié les causes des difficultés rencontrées ou les raisons de leur niveau de performance (résolution, précision, etc). Le but de cette seconde partie est donc double : trouver un moyen de quantifier les performances théoriques d'une méthode de tomographie et utiliser cette quantification afin de prévoir les performances d'un système tomographique avec éventuellement la possibilité de l'optimiser, ce qui reviendrait en quelque sorte à revenir sur la résolution du problème direct, afin d'aborder la résolution du problème inverse dans les meilleures conditions possibles. Bien que les remarques et les résultats dégagés dans cette partie puissent s'appliquer à toutes les méthodes tomographiques, nous nous intéressons principalement à la localisation de sources en tomographie optique de luminescence (TOL) - que ce soit en fluorescence ou en bioluminescence. Nous nous plaçons dans un cadre statistique et mettons en œuvre des outils disponibles depuis le milieu des années 1940 (RADHAKRISHNA RAO 1945) mais encore assez peu utilisés en tomographie optique diffuse (MILSTEIN *et al.* 2005) (BOVERMAN 2007). Dans ce premier chapitre nous présentons ces outils statistiques et les bases de notre procédure, avant de la tester sur quelques exemples dans les chapitres suivants.

IV.1 La tomographie, un problème d'inférence statistique

Intrinsèquement, la tomographie optique de luminescence est un problème d'inférence puisqu'il s'agit d'évaluer - reconstruire - un ensemble de paramètres, généralement une carte (concentration en fluorophores, temps de vie, rendement quantique,...), à partir d'une série de mesures - appelées aussi observations ou données - compte tenu d'un modèle - nommé modèle d'observation ou bien modèle direct.

IV.1.1 Un premier exemple

Commençons d'abord par introduire une situation qui constitue un exemple canonique en physique, le cas d'une source ponctuelle isotrope située dans une couche de milieu diffusant en $\mathbf{r}_s = (\rho, -L)$ (cf. Fig.IV.1).

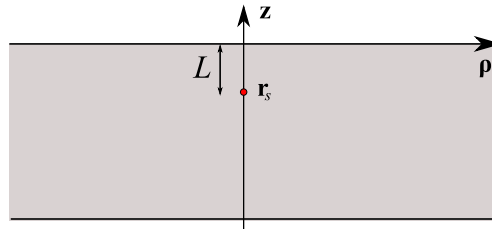


FIGURE IV.1 – Exemple d'une source située à une profondeur L dans une couche de milieu diffusant

Nous supposons que les propriétés optiques de cette couche et la coordonnée ρ de la source dans le repère des coordonnées cylindriques sont connues. La position de la source sera donc principalement caractérisée par sa profondeur notée L . Nous supposons ensuite que le signal émis en surface de la couche est détecté par plusieurs capteurs (fibres optiques en contact direct, ou matrice CCD mise au point à la surface de la couche). Afin d'inclure dans notre réflexion aussi bien des configurations de type bioluminescence (émission de la source indépendante de sa position) que fluorescence (émission dépendante de la position de la source par rapport à une excitation), nous caractériserons dans un premier temps l'émission de la source par un paramètre d'émission noté β et pouvant représenter une intensité, une concentration, etc. Enfin nous modéliserons que la propagation de la lumière entre la source et les détecteurs par l'équation de diffusion

La problématique de cette partie peut alors se résumer par une question : dans le cadre imposé par l'équation de diffusion, avec quelle précision pouvons-nous retrouver - reconstruire - L et β à partir des mesures faites en surface de la couche ? Intuitivement nous pouvons deviner que le bruit de mesure et les erreurs de modèle joueront un rôle sur cette précision. Nous pouvons aussi imaginer que plus la source sera profondément enfouie, plus il sera difficile d'estimer sa profondeur et son intensité (influence de la sensibilité du signal). Enfin pour certaines configurations les valeurs respectives de L et de β vont mutuellement intervenir dans leur évaluation. L'inférence statistique offre alors un cadre rigoureux et cohérent permettant de quantifier ces éléments. Il nous permettra en particulier :

- de définir la précision de reconstruction d'un paramètre
- établir la précision théorique attendue par une configuration expérimentale donnée
- de quantifier l'influence de l'évaluation d'un paramètre sur un autre.

IV.1.2 Formalisation générale de la problématique

La nature même de la tomographie optique en fait un problème discret aussi bien du point de vue des mesures (intensités mesurées sur un ensemble fini et discret de détecteurs, ou « pixels ») que du point de vue des paramètres à reconstruire (en particulier avec la notion de maille élémentaire de volume, ou « voxel »). Notons alors \mathbf{m} le vecteur de taille M rassemblant l'ensemble des mesures. Celles-ci sont entachées de bruit. Nous pouvons donc considérer que \mathbf{m} est un vecteur aléatoire, c'est à dire un M -uplet de variables aléatoires¹, dont les fluctuations sont une conséquence du

¹Afin de simplifier les notations nous considérerons le cas de variables à lois continues, mais tout ce qui suit reste applicable au cas des variables à loi discrète.

bruit. Nous considérerons aussi un second vecteur aléatoire \mathbf{b} de taille N caractéristique du bruit de l'expérience. Ce bruit pourra aussi bien inclure des erreurs de modèle (bruit de modèle) que les bruits de mesure (ou d'instrumentation). Considérons ensuite le vecteur déterministe \mathbf{p} de taille P regroupant les paramètres à estimer. Nous noterons \mathbf{p}^* la vraie valeur théorique de ces paramètres. Dans le cas de l'exemple précédent, nous noterons $\mathbf{p} = (L, \beta)$ le vecteur paramètre considéré comme variable et $\mathbf{p}^* = (L^*, \beta^*)$ les valeurs théoriques à retrouver.

Enfin nous supposerons que le modèle d'observation est choisi et fixé, c'est à dire que nous avons défini une application \mathbf{h} telle que

$$\begin{aligned} \mathbf{h} : \mathbb{R}^P \times \mathbb{R}^N &\rightarrow \mathbb{R}^M \\ (\mathbf{p}, \mathbf{b}) &\rightarrow \mathbf{m} = \mathbf{h}(\mathbf{p}, \mathbf{b}) \end{aligned} \quad (\text{IV.1})$$

L'enjeu du problème inverse est alors d'obtenir un moyen de retrouver le vecteur \mathbf{p}^* ayant servi à générer les mesures \mathbf{m} . Dans le langage de l'inférence statistique, il s'agit de trouver un estimateur, c'est à dire une application $\hat{\mathbf{p}}$ sur le vecteur \mathbf{m} des mesures telle que

$$\hat{\mathbf{p}} : \mathbf{m} \rightarrow \hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) = \tilde{\mathbf{p}}$$

où $\tilde{\mathbf{p}}$ est une estimation de \mathbf{p}^* , le cas idéal, mais rarement réalisé en pratique, étant que $\hat{\mathbf{p}} = \mathbf{h}^{-1}$ et que $\tilde{\mathbf{p}} = \mathbf{p}^*$.

L'objectif de ce chapitre est alors d'étudier les conséquences du choix d'un modèle direct particulier sur le problème inverse. C'est à dire qu'à partir d'un modèle d'observation supposé vrai, nous allons explorer les contraintes imposées par les mesures \mathbf{m} sur la reconstruction des paramètres \mathbf{p} . Cette étude passe en particulier par une caractérisation des estimateurs potentiellement utilisables pour le problème inverse.

IV.1.3 Caractéristiques d'un estimateur

Nous rappelons ici les notions importantes utilisées pour caractériser des estimateurs et en donnons une brève définition.

Variance et covariance

La variance renseigne sur la dispersion des valeurs estimées autour de la valeur moyenne donnée par l'estimateur. Dans le cas scalaire, la variance notée v est donnée par

$$v_{\hat{p}}(p) = \sigma_{\hat{p}}^2(p) = \langle [\hat{p}(\mathbf{m}) - \bar{p}]^2 \rangle \quad (\text{IV.2})$$

où σ est l'écart-type, $\langle \cdot \rangle$ désigne l'espérance mathématique et $\bar{p} = \langle \hat{p}(\mathbf{m}) \rangle$.

La notion se généralise au cas vectoriel avec la matrice de covariance centrée Υ de l'estimateur $\hat{\mathbf{p}}$ qui est définie par

$$\Upsilon_{\hat{\mathbf{p}}}(\mathbf{p}) = \langle [\hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) - \bar{\mathbf{p}}] [\hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) - \bar{\mathbf{p}}]^t \rangle$$

où t est l'opérateur de transposition.

Biais

Le biais $\mathbf{B}_{\hat{\mathbf{p}}}$ associé à un estimateur $\hat{\mathbf{p}}$ donne une indication du comportement moyen de la méthode d'estimation. Il est donné par la différence entre la véritable valeur des paramètres \mathbf{p}^* et celle donnée par l'estimateur en moyenne :

$$\mathbf{B}_{\hat{\mathbf{p}}}(\mathbf{p}^*) = \langle \hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) \rangle - \mathbf{p}^* = \bar{\mathbf{p}} - \mathbf{p}^* \quad (\text{IV.3})$$

Discussion

Il est donc possible de caractériser un estimateur selon deux critères : sa faculté à atteindre la bonne valeur asymptotiquement (le biais) et sa précision pour une estimation donnée (la variance). Une autre grandeur, le risque quadratique, peut être aussi employée pour caractériser un estimateur. Le risque quadratique fait intervenir le biais et la variance de l'estimateur. Il est principalement utilisée dans des situations où un compromis biais-variance doit être réalisé. En effet, il peut arriver que le choix d'un estimateur légèrement biaisé mais à faible variance soit préférable au choix d'un estimateur moins biaisé mais ayant une variance plus forte. Le risque quadratique permet alors de définir la notion d'estimateur *préférable*. Cependant le biais est une grandeur peu accessible en pratique et le calcul des risques quadratiques est donc délicat.

Une démarche fréquente en statistique consiste alors à rechercher des estimateurs non biaisés. Nous supposons donc dans cette étude que les estimateurs rencontrés seront de biais nul, $\mathbf{B}_{\hat{\mathbf{p}}}(\mathbf{p}^*) = 0$, et ne nous imposerons pas de réaliser de compromis biais-variance, même si nous verrons dans la partie C que cela peut être source de complication. La caractérisation des estimateurs sera donc fondée sur l'évaluation de leur variance. Nous définissons alors simplement la précision d'un estimateur comme l'écart-type de l'estimateur, ce qui donne pour le cas scalaire par exemple,

$$\Delta p = \sqrt{v_{\hat{p}}(p)} = \sigma_{\hat{p}}(p) \quad (\text{IV.4})$$

IV.1.4 Vraisemblance

La vraisemblance est une notion fondamentale des problèmes d'estimation. Nous avons fait l'hypothèse au paragraphe IV.1 que les mesures formaient un vecteur aléatoire suivant une certaine densité de probabilité. Notons² $f(\mathbf{m}; \mathbf{p})$ cette densité pour un vecteur de données \mathbf{m} et un vecteur de paramètres \mathbf{p} . La vraisemblance Λ des données \mathbf{m} est simplement cette densité mais considérée comme une fonction des paramètres \mathbf{p}

$$\Lambda : \mathbf{p} \rightarrow \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) = f(\mathbf{m}; \mathbf{p})$$

Dans le cas de loi de probabilité appartenant à la famille exponentielle (loi normale, de Poisson, Gamma,...), le terme vraisemblance est aussi utilisé pour désigner la *log-vraisemblance* $\ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})$.

Nous pouvons d'ores et déjà noter que l'un des estimateurs les plus utilisés est le maximum de vraisemblance

$$\hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) = \underset{\mathbf{p}}{\operatorname{argmax}} \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})$$

où la notation *argmax* désigne l'argument maximum, c'est-à-dire l'élément \mathbf{p} qui maximise la fonction $\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})$ ³.

²Rappelons que dans la notation $f(x; y)$, le point-virgule sépare les variables de la fonction f des paramètres. Ainsi $f(m; p)$ signifie que f est une fonction de m paramétrée par p .

³De manière analogue il est possible de définir l'argument minimum d'une fonction f , noté $\operatorname{argmin}_x f(x)$

IV.2 Inégalité de CRAMÉR-RAO

Nous nous intéressons donc à la variance des estimateurs. Celle-ci nous permettra de définir la précision de ces derniers. L'inégalité de CRAMÉR-RAO renseigne sur la variance théorique qu'il est possible d'atteindre pour une paramétrisation et un contexte expérimental donné. Nous rappelons ici les principaux résultats liés à cette notion.

IV.2.1 Cas scalaire

Nous nous plaçons dans un premier temps dans le cas scalaire. Avec les hypothèses et notations choisies plus haut, l'inégalité de CRAMÉR-RAO s'écrit (GARTHWAITE *et al.* 1995)

$$\sigma_{\hat{p}}^2(p) \geq \frac{1}{\left\langle \left[\frac{d}{dp} \ln \Lambda(p; \mathbf{m}) \right]^2 \right\rangle} = I_F(p)^{-1} \quad (\text{IV.5})$$

où $I_F(p) = \left\langle \left[\frac{d}{dp} \ln \Lambda(p; \mathbf{m}) \right]^2 \right\rangle$ est appelée l'information de FISHER et le terme $I_F(p)^{-1}$ est la borne de CRAMÉR-RAO (BCR) pour les estimateurs non biaisés.

Discussion

La BCR caractérise les estimateurs au second ordre, c'est à dire du point de vue de la variance dont elle est une borne inférieure. Elle renseigne ainsi sur la plus petite dispersion des valeurs estimées d'un paramètre autour de sa moyenne, et donc sur la précision maximale qu'il est théoriquement possible d'atteindre sur l'estimation de ce paramètre. Un estimateur permettant d'atteindre la borne de CRAMÉR-RAO est dit *efficace*.

La racine carrée de la BCR sur un paramètre p étant homogène à p , nous choisissons alors de définir la précision théorique maximale sur l'estimation de p par

$$\Delta p_{\min} = \sqrt{\text{BCR}(p)} \quad (\text{IV.6})$$

Cette précision ne dépend pas de l'estimateur choisi mais du modèle et du contexte expérimental. La BCR permet donc d'établir la précision maximale théorique qu'il est possible d'atteindre sur l'estimation d'un paramètre pour un environnement donné. Elle apparaît ainsi comme un outil puissant de planification expérimentale permettant l'évaluation des performances d'une technique tomographique.

IV.2.2 Cas vectoriel

Le résultat précédent se généralise au cas vectoriel (RÉFRÉGIER 2004). Sans perdre en généralité, nous supposons que le vecteur des paramètres est de dimension 2 : $\mathbf{p} = (p_1, p_2)$, par exemple $\mathbf{p} = (L, \beta)$. Nous définissons alors la matrice d'information de FISHER

$$I_F(\mathbf{p}) = \left\langle [\mathbf{V} \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})] [\mathbf{V} \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})]^t \right\rangle \quad (\text{IV.7})$$

avec $\mathbf{V} = (\partial/\partial p_1, \partial/\partial p_2)^t$. La matrice de FISHER est alors symétrique et ses éléments diagonaux sont positifs. Nous posons

$$I_F(\mathbf{p})^{-1} = \begin{pmatrix} \hat{v}(p_1) & \hat{\zeta}(p_1, p_2) \\ \hat{\zeta}(p_1, p_2) & \hat{v}(p_2) \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \Upsilon(\mathbf{p}) = \begin{pmatrix} v_{\hat{\mathbf{p}}}(p_1) & \zeta_{\hat{\mathbf{p}}}(p_1, p_2) \\ \zeta_{\hat{\mathbf{p}}}(p_1, p_2) & v_{\hat{\mathbf{p}}}(p_2) \end{pmatrix}$$

L'inégalité de CRAMÉR-RAO garantit alors que pour les estimateurs non biaisés

$$\mathbf{V}(\mathbf{p}) \geq \mathbf{I}_F(\mathbf{p})^{-1}$$

L'inégalité est définie au sens des matrices semi-définie positives⁴.

En utilisant la définition de la semi-définie positivité avec les vecteurs de la base canonique de \mathbb{R}^2 , nous déduisons en particulier les inégalités suivantes sur les variances

$$v_{\hat{\mathbf{p}}}(p_1) \geq \hat{v}(p_1) \quad \text{et} \quad v_{\hat{\mathbf{p}}}(p_2) \geq \hat{v}(p_2)$$

Dans la suite, nous choisissons d'écrire les composantes de la matrice d'information de FISHER sous la forme :

$$I_F(\mathbf{p}; i; j) = - \left\langle \frac{\partial^2}{\partial p_i \partial p_j} \ln [\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})] \right\rangle, \quad \{i, j\} = \{1, 2\} \quad (\text{IV.8})$$

Ce qui donne

$$\mathbf{I}_F(\mathbf{p}) = \begin{pmatrix} I_1(\mathbf{p}) & I_{12}(\mathbf{p}) \\ I_{12}(\mathbf{p}) & I_2(\mathbf{p}) \end{pmatrix}$$

avec⁵,

$$\begin{aligned} I_1(\mathbf{p}) &= I_F(\mathbf{p}; 1; 1) = - \left\langle \frac{\partial^2}{\partial p_1^2} \ln [\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})] \right\rangle \\ I_2(\mathbf{p}) &= I_F(\mathbf{p}; 2; 2) = - \left\langle \frac{\partial^2}{\partial p_2^2} \ln [\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})] \right\rangle \\ I_{12}(\mathbf{p}) &= I_F(\mathbf{p}; 1; 2) = - \left\langle \frac{\partial^2}{\partial p_1 \partial p_2} \ln [\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})] \right\rangle = I_F(\mathbf{p}; 2; 1) \end{aligned}$$

Dans ce cas, la BCR ne peut se définir au sens d'un minimum de la variance que pour les termes diagonaux. Sachant que

$$\mathbf{I}_F(\mathbf{p})^{-1} = d(\mathbf{p})^{-1} \begin{pmatrix} I_2(\mathbf{p}) & I_{12}(\mathbf{p}) \\ I_{12}(\mathbf{p}) & I_1(\mathbf{p}) \end{pmatrix} \quad \text{avec} \quad d(\mathbf{p}) = I_1(\mathbf{p})I_2(\mathbf{p}) - I_{12}(\mathbf{p})^2$$

les bornes de CRAMER-RAO s'écrivent dans ce cas

$$\text{BCR}(p_1) = \frac{1}{I_1(\mathbf{p}) - I_{12}(\mathbf{p})^2/I_2(\mathbf{p})} \quad (\text{IV.9})$$

$$\text{BCR}(p_2) = \frac{1}{I_2(\mathbf{p}) - I_{12}(\mathbf{p})^2/I_1(\mathbf{p})} \quad (\text{IV.10})$$

⁴Si \mathbf{A} est une matrice symétrique, alors elle est dite semi-définie positive si $\forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}^N, \mathbf{x}\mathbf{A}\mathbf{x}^t \geq 0$. Soient \mathbf{B} et \mathbf{C} deux matrices telles que $\mathbf{A} - \mathbf{B} = \mathbf{C}$ alors $\mathbf{A} - \mathbf{B} \geq 0 \Leftrightarrow \mathbf{C}$ est semi-définie positive

⁵il est possible de montrer (RÉFRÉGIER 2004) que

$$- \left\langle \frac{\partial^2}{\partial p_i^2} \ln [\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})] \right\rangle = \left\langle \left(\frac{\partial}{\partial p_i} \ln [\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})] \right)^2 \right\rangle$$

Discussion

Nous pouvons alors noter que les expressions des différentes BCR dépendent de toutes les composantes du vecteur de paramètres. La précision sur l'estimation d'une composante sera donc fortement liée à l'estimation d'une autre composante. Ainsi plus le problème comportera un paramétrage complexe plus la précision théorique sera délicate à estimer et moins l'estimateur est susceptible d'être efficace.

Reprenons le cas de l'exemple présenté dans la section IV.1.1 avec $p_1 = L$ et $p_2 = \beta$. La remarque précédente revient à dire par exemple que la précision sur l'estimation de la profondeur L de la source dépend directement de l'estimation de son intensité β si celle-ci n'est pas connue *a priori*. La précision et la BCR sur l'estimation de la profondeur et de l'intensité de la source seront alors qualifiées de conjointes. Toujours en nous intéressant au cas de la précision sur L nous pouvons constater que le cas scalaire correspond au cas particulier où nous cherchons à estimer L tout en fixant β

$$\text{BCR}_L = \frac{1}{I_1(\mathbf{p})}$$

Dans ce cas, la BCR sera appelée BCR simple. Il est en particulier intéressant de noter qu'étant données les expressions des différents termes de la matrice de FISHER, nous avons nécessairement $I_1(\mathbf{p}) \geq I_1(\mathbf{p}) - I_{12}(\mathbf{p})^2 / I_2(\mathbf{p})$ et donc que la précision conjointe sera toujours moins bonne que la précision simple, c'est-à-dire qu'il sera théoriquement plus aisé d'estimer la profondeur L de la source si son intensité β est déjà connue, ce qui se conçoit bien en pratique.

IV.3 Choix du modèle de bruit

L'une des difficultés de l'approche proposée ici consiste probablement à choisir le bon modèle d'observation et le bon modèle de bruit. La partie A donnant plusieurs pistes pour le modèle d'observation (transport et détection des photons émis), nous nous attarderons ici principalement sur les modèles de bruit.

Si nous prenons en compte le détecteur et son électronique plusieurs sources de bruit existent : le bruit de grenaille, le bruit thermique, le bruit de fond (dû au rayonnement ambiant), le bruit d'obscurité, le bruit de lecture, ... Suivant les domaines de fonctionnement spectral et fréquentiel du détecteur l'une des sources de bruit sera prépondérante vis à vis des autres. Ainsi dans le cas de détecteurs fonctionnant dans le visible, proche infrarouge ou infrarouge très lointain, le bruit thermique l'emporte généralement sur le bruit de grenaille (MEYZONNETTE 2002). Cependant un modèle classique en tomographie optique consiste à considérer un détecteur idéal uniquement limité par le bruit de grenaille - aussi nommé bruit de photons, bruit shot ou de Shottky. Le bruit de grenaille suit une loi de POISSON, mais pour des niveaux de signal suffisamment élevés, il est possible de le modéliser par un bruit additif gaussien centré de variance proportionnelle au signal reçu (YE *et al.* 1999). Les différentes sources de bruit citées plus haut étant décorréélées entre elles, leurs variances s'ajoutent. Une manière d'affiner ce dernier modèle serait donc de considérer la somme des variances du bruit shot et du bruit thermique (ou Johnson) (BOVERMAN 2007). Celles-ci ont pour expressions respectives (MESSIN 2005) :

$$\sigma_{\text{shot}}^2 = 2e\langle i_S \rangle \Delta f$$

et

$$\sigma_{\text{therm}}^2 = 4k_B T \Delta f / R_c$$

où e est la charge élémentaire d'un électron, $\langle i_S \rangle$ est le photocourant moyen délivré par le détecteur, Δf sa bande passante, k_B est la constante de BOLTZMANN, T la température dans la résistance de charge et R_c la valeur de cette résistance.

Dans la suite nous nous calculerons les matrices de FISHER et donc les BCR simple et conjointe pour deux configurations courantes (SENTENAC *et al.* 2007) : le cas d'une expérience limitée par un bruit additif gaussien de variance indépendante du signal, qui correspondrait au cas où le bruit thermique domine toute autre fluctuation, et le cas d'une expérience au bruit de photon suivant une loi de POISSON. Dans les deux cas nous considérerons le bruit du point de vue du signal lumineux photonique et non du point de vue du photocourant : les grandeurs statistique seront calculées à partir des mesures \mathbf{m} données en nombre de photons plutôt qu'à partir du courant i_S . Les chapitres suivants développeront de manière plus précise le cas des expériences au bruit de photon.

IV.3.1 Modèle de bruit additif gaussien centré

Vraisemblance gaussienne

Dans le cas d'un modèle de bruit additif l'équation (IV.1) se met sous la forme

$$\mathbf{m} = \mathbf{h}(\mathbf{p}) + \mathbf{b}$$

où \mathbf{m} est le vecteur regroupant les mesures (par exemple le nombre de photons reçu sur le pixel k d'une matrice CCD) et sous l'hypothèse où \mathbf{b} est un bruit centré on a $\langle \mathbf{m} \rangle = \mathbf{h}(\mathbf{p})$.

Considérons la k -ième mesure m_k perturbée par le bruit b_k , nous avons alors $b_k = m_k - \langle m_k \rangle$. La densité de probabilité sur la variable aléatoire de la mesure m_k est donc directement donnée par celle sur la variable aléatoire du bruit b_k

$$\begin{aligned} f(m_k; \mathbf{p}) &= f(m_k - \langle m_k \rangle; \mathbf{p}) = f(b_k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left(-\frac{[b_k]^2}{2\sigma_0^2}\right) \\ \Rightarrow f(m_k; \mathbf{p}) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left(-\frac{[m_k - \langle m_k \rangle]^2}{2\sigma_0^2}\right) \end{aligned}$$

où σ_0^2 est la variance de bruit gaussien. En généralisant cette expression à tout le vecteur \mathbf{m} et en supposant que les bruits des différentes mesures sont indépendants entre eux, nous pouvons écrire que la densité de probabilité des données s'exprime sous la forme :

$$f(\mathbf{m}; \mathbf{p}) = \prod_{k=1}^M \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left(-\frac{[m_k - \langle m_k \rangle]^2}{2\sigma_0^2}\right)$$

En rappelant que la vraisemblance des données \mathbf{m} est simplement leur densité de probabilité considérée comme une fonction de \mathbf{p} , nous pouvons écrire que

$$\begin{aligned} \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) &= f(\mathbf{m}; \mathbf{p}) = \prod_{k=1}^M \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left(-\frac{[m_k - \langle m_k \rangle]^2}{2\sigma_0^2}\right) \\ &= \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^M \det[\Upsilon_{\mathbf{b}}]}} \exp\left(\frac{1}{2}[\mathbf{m} - \mathbf{h}(\mathbf{p})]^t \Upsilon_{\mathbf{b}} [\mathbf{m} - \mathbf{h}(\mathbf{p})]\right) \end{aligned}$$

où m_k est la k -ième composante du vecteur \mathbf{m} et $\Upsilon_{\mathbf{b}} = \text{diag}_M(\sigma_0^2)$ est la matrice de covariance du bruit.

Expression de la matrice d'information de FISHER

L'expression (IV.8) permet de calculer les coefficients de la matrice de FISHER pour une paramétrisation à deux dimensions, et donc d'en déduire les expressions de BCR :

$$I_1 = \frac{1}{\sigma_0^2} \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_1} \langle m_k \rangle \right)^2 = \frac{1}{\sigma_0^2} \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_1} \mathbf{h}(\mathbf{p}) \right)^2 \quad (\text{IV.11})$$

$$I_2 = \frac{1}{\sigma_0^2} \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_2} \langle m_k \rangle \right)^2 = \frac{1}{\sigma_0^2} \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_2} \mathbf{h}(\mathbf{p}) \right)^2 \quad (\text{IV.12})$$

$$I_{12} = \frac{1}{\sigma_0^2} \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_1} \langle m_k \rangle \right) \left(\frac{\partial}{\partial p_2} \langle m_k \rangle \right) = \frac{1}{\sigma_0^2} \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_1} \mathbf{h}(\mathbf{p}) \right) \left(\frac{\partial}{\partial p_2} \mathbf{h}(\mathbf{p}) \right) \quad (\text{IV.13})$$

Cas particulier du modèle linéaire

Supposons maintenant que le modèle d'observation est linéaire, c'est à dire tel qu'il existe une matrice \mathbf{H} vérifiant

$$\mathbf{m} = \mathbf{H}\mathbf{p} + \mathbf{b}$$

Nous avons alors

$$\begin{aligned} \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) &= -\frac{1}{2} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}]^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}] \\ \nabla \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) &= \mathbf{H}^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}] \\ \nabla \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) \nabla \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})^t &= \mathbf{H}^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}] [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}]^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} \mathbf{H} \\ \langle \nabla \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) \nabla \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m})^t \rangle &= \mathbf{H}^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} \underbrace{\langle [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}] [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}]^t \rangle}_{\boldsymbol{\Upsilon}_b} \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} \mathbf{H} \end{aligned}$$

soit selon l'équation (IV.7)

$$\mathbf{I}_F(\mathbf{p}) = \mathbf{H}^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} \mathbf{H} \quad (\text{IV.14})$$

Sous réserve que la matrice $\mathbf{H}^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} \mathbf{H}$ soit inversible, cette dernière équation permet d'établir l'expression de la BCR à partir du modèle d'observation et montre bien que celle-ci ne dépend que du modèle et de la paramétrisation choisis.

Considérons alors l'estimateur du maximum de vraisemblance, défini plus haut. Selon la première ligne du calcul précédent, nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) &= \operatorname{argmax}_{\mathbf{p}} \ln \Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) = \operatorname{argmax}_{\mathbf{p}} \left(-\frac{1}{2} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}]^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}] \right) \\ &= \operatorname{argmin}_{\mathbf{p}} \left([\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}]^t \boldsymbol{\Upsilon}_b^{-1} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}] \right) = \operatorname{argmin}_{\mathbf{p}} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|_{\boldsymbol{\Upsilon}_b}^2 \end{aligned}$$

qui n'est autre que l'expression de la solution du problème des moindres carrés. Ainsi comme nous le reverrons dans la partie C, l'estimation linéaire gaussienne est rigoureusement équivalente à une résolution du problème inverse par méthode des moindres carrés.

Notons $J(\mathbf{p}) = \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|^2$, la recherche de l'argmin de J revient alors à chercher le vecteur $\hat{\mathbf{p}}$ tel que $\partial J(\hat{\mathbf{p}})/\partial \mathbf{p} = 0$ or

$$\begin{aligned} J(\mathbf{p}) &= \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|_{\Upsilon_b}^2 \\ &= [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}]^t \Upsilon_b^{-1} [\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}] \\ &= \mathbf{m}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{m} - 2\mathbf{m}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H}\mathbf{p} + \mathbf{p}^t \mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \mathbf{p} \end{aligned}$$

et donc

$$\left. \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}} J(\mathbf{p}) \right|_{\hat{\mathbf{p}}} = 0 \Leftrightarrow -\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{m} + \mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \hat{\mathbf{p}} = 0$$

En supposant une nouvelle fois que $\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H}$ soit inversible, nous pouvons écrire la solution du problème sous la forme

$$\hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) = \hat{\mathbf{p}} = \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} \mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{m}$$

Un calcul de la matrice de covariance de l'estimateur non biaisé permet alors de trouver grâce à la symétrie de Υ_b^{-1} et de $\left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1}$

$$\begin{aligned} \Upsilon_p &= \left\langle [\hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) - \langle \hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) \rangle] [\hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) - \langle \hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) \rangle]^t \right\rangle \\ &= \left\langle \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} \mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} (\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}) (\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p})^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} \right\rangle \\ &= \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} \mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \underbrace{\langle \mathbf{b}\mathbf{b}^t \rangle}_{\Upsilon_b^{-1}} \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} \\ &= \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} = \mathbf{I}_F(\mathbf{p})^{-1} \end{aligned}$$

De plus un calcul du biais permet de trouver que

$$\begin{aligned} \mathbf{B}_{\hat{\mathbf{p}}}(\mathbf{p}^*) &= \langle \hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) \rangle - \mathbf{p}^* = \left\langle \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} \mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{m} \right\rangle - \mathbf{p}^* \\ &= \left(\mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \mathbf{H} \right)^{-1} \mathbf{H}^t \Upsilon_b^{-1} \langle \mathbf{H}\mathbf{p}^* + \mathbf{b} \rangle - \mathbf{p}^* \\ &= 0 \end{aligned}$$

Ainsi dans le cas linéaire gaussien, l'estimateur du maximum de vraisemblance est non biaisé et atteint sa BCR. Il est donc efficace.

IV.3.2 Modèle de bruit de Poisson

Vraisemblance poissonnienne

Dans le cas d'un modèle de Poisson avec indépendance du bruit sur les mesures, la vraisemblance des observations \mathbf{m} est directement donnée par

$$\Lambda(\mathbf{p}; \mathbf{m}) = \prod_{k=1}^M \frac{\langle m_k \rangle^{m_k}}{m_k!} e^{-\langle m_k \rangle}, \quad \langle m_k \rangle > 0$$

Expression de la matrice d'information de FISHER

De manière similaire au cas gaussien, nous pouvons exprimer les coefficients de la matrice de FISHER pour une paramétrisation à deux dimensions

$$I_1 = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_1} \langle m_k \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_k \rangle} \quad (\text{IV.15})$$

$$I_2 = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_2} \langle m_k \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_k \rangle} \quad (\text{IV.16})$$

$$I_{12} = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial p_1} \langle m_k \rangle \right) \left(\frac{\partial}{\partial p_2} \langle m_k \rangle \right) \frac{1}{\langle m_k \rangle} \quad (\text{IV.17})$$

IV.3.3 Discussion et interprétation simple de la BCR

Considérons les BCR simple et conjointe pour une situation où le vecteur des observations se réduit à une seule mesure. Les expressions des coefficients de la matrice de FISHER se simplifient et nous pouvons noter que

$$I_1 - I_{12}^2/I_2 = 0$$

La matrice de FISHER n'est alors pas inversible, et le problème de l'estimation conjointe des deux paramètres p_1 et p_2 est indéterminé. Dans le cas de l'exemple de la section IV.1.1 nous retrouvons donc bien le fait qu'il est impossible d'estimer à la fois la profondeur et l'intensité de la source à partir d'une seule mesure et que pour lever cette indétermination il faut plusieurs observations et donc soit se placer en régime temporel et effectuer une mesure résolue en temps, soit réaliser une mesure tomographique résolue spatialement.

Enfin si nous considérons les expressions des coefficients de FISHER pour les deux modèles de bruit précédemment utilisés, nous pouvons constater que leurs calculs passent par celui de la dérivée des mesures par rapport aux paramètres considérés. La BCR dépend donc principalement de deux facteurs : le niveau de bruit et la sensibilité des signaux enregistrés aux paramètres reconstruits. Prenons par exemple le cas de la BCR simple sur l'estimation d'un paramètre p_i , nous pouvons formaliser l'expression de la BCR sous la forme

$$\text{BCR}_{p_i} = \frac{(\Delta m)^2}{(\partial m / \partial p_i)^2} \Rightarrow \frac{\partial m}{\partial p_i} = \frac{\Delta m}{\sqrt{\text{BCR}_{p_i}}}$$

Cette forme montre que la BCR peut s'interpréter simplement comme la variation minimum qu'il faut appliquer au paramètre p_i pour avoir une variation visible de la mesure, c'est-à-dire dont l'amplitude est supérieure à l'écart-type du bruit.

IV.4 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre nous avons adopté une approche de la tomographie optique diffuse dite « probabiliste » en définissant cette dernière comme un problème d'estimation. Cette approche repose sur un modèle de bruit permettant d'écrire les mesures sous la forme d'une densité de probabilité. Elle fait en particulier intervenir les notions d'estimateurs, de variance et de borne de CRAMÉR-RAO (BCR). Cette dernière permet de définir de manière rigoureuse la notion de précision théorique des reconstructions en tomographie optique diffuse de luminescence (TOL).

L'utilisation de la BCR reste encore très marginale en TOL (MILSTEIN *et al.* 2005). Nous avons dans ce chapitre introduit cette analyse ainsi que les outils qu'elle utilise afin d'établir pour la première fois une procédure d'évaluation de caractérisation des performances théoriques d'un protocole de tomographie optique diffuse. Cette procédure s'articule autour de deux axes clés : une analyse des bruits perturbant les mesures du protocole et un calcul de la sensibilité - de la dérivée - de ces mesures aux différents paramètres d'intérêt.

Dans la suite, nous développerons l'exemple de la section IV.1.1 sous hypothèse de bruit de Poisson avec la paramétrisation à deux dimensions déjà exposée. Nous appliquerons notre procédure pour l'estimation de la profondeur d'une source en fonction de différents éléments comme le choix des géométries de détection, du régime ou du modèle de propagation. Le choix de ce modèle simple repose sur plusieurs arguments. Non seulement il s'agit d'une situation canonique dans le sens où il est relativement facile d'obtenir des formulations analytiques des grandeurs qui nous intéressent, mais il a été aussi montré que la source ponctuelle était un modèle valide pour certaines applications biomédicales, en particulier sur l'os (COMSA *et al.* 2008), ou pour modéliser des objets relativement gros comme des tumeurs marquées de près d'un centimètre de diamètre (MILSTEIN *et al.* 2005).

Chapitre V

Analyse de la précision sur la localisation d'une source lumineuse en régime stationnaire

Table des matières

V.1	Localisation d'une source pour une géométrie crânienne simplifiée	62
V.2	Influence de la géométrie de détection	66
V.2.1	Géométries et modèle de propagation	66
V.2.2	Calcul des précisions	68
V.2.3	Résultats et discussion	69
V.3	Conclusion du chapitre	70

Les outils définis au chapitre précédent donnent un moyen de caractériser les performances d'un protocole expérimental donné. Dans ce chapitre nous les mettons en œuvre sur l'exemple introduit dans la section IV.1.1 : la localisation d'une source ponctuelle dans une couche de milieu diffusant, couche qui pourra être stratifiée. Cet exemple permet en particulier d'aborder une problématique biomédicale importante pour QUIDD qu'est l'imagerie du cerveau du petit animal à travers le crâne. Ce type d'imagerie est délicat car le milieu considéré présente de fortes hétérogénéités et des zones non diffusantes qui mettent en défaut l'approximation de la diffusion. De plus la forte diffusion des os du crâne dégrade les signaux mesurés et oblige souvent les équipes à retirer une partie de la calotte crânienne de l'animal. Le modèle de milieu en couches stratifiées introduit dans la section V.1 pourra alors être vu comme une approximation 1D d'une géométrie crânienne. Nous ne nous intéresserons dans un premier temps qu'à des sources dites bioluminescentes, c'est-à-dire à des sources dont l'intensité ne dépend pas d'une excitation lumineuse extérieure. Cela inclut donc aussi bien les molécules effectivement bioluminescentes que les molécules chémiluminescentes dont la mise au point constitue un des principaux axes de recherche en chimie de QUIDD.

V.1 Localisation d'une source pour une géométrie crânienne simplifiée

Dans cette section nous nous intéressons à la capacité à localiser une source ponctuelle à partir d'une mesure d'intensité faite en surface en régime stationnaire. Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans la revue *Optics Letters* (BOFFETY *et al.* 2008) que nous reproduisons ici.

Analysis of the depth resolution limit of luminescence diffuse optical imaging

M. Boffety,^{1,2,4} M. Allain,³ A. Sentenac,³ M. Massonneau,⁴ and R. Carminati^{1,*}

¹Laboratoire d'Optique Physique, Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles (ESPCI), CNRS UPR 5, 10 Rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05, France

²Laboratoire EM2C-Ecole Centrale Paris, CNRS, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry Cedex, France

³Institut Fresnel-Université Aix Marseille, Faculté de Saint Jérôme, CNRS, 13397 Marseille Cedex 20, France

⁴Quidd S.A.S., 50 Rue Ettore Bugatti, 76800 Saint Etienne du Rouvray, France

*Corresponding author: remi.carminati@espci.fr

Received July 1, 2008; accepted August 11, 2008;

posted September 3, 2008 (Doc. ID 98048); published October 3, 2008

We introduce a methodology to determine quantitatively the depth resolution limit in luminescence diffuse optical imaging. The approach is based on a Cramer–Rao statistical analysis, a noise model, and calculations of photon transport in tissues. We illustrate the method in the case of luminescence imaging in a brain–skull model, showing its potential applications in molecular imaging on small animals. © 2008 Optical Society of America

OCIS codes: 170.3660, 170.3880, 170.5280.

The ability of diffuse light to probe scattering and absorption properties of tissues has opened new directions in functional and structural biomedical imaging [1]. Luminescence diffuse optical tomography has been demonstrated using targeted or activable fluorophores [2], or bioluminescence [3], making diffuse light a novel and valuable tool for *in vivo* molecular imaging and drug development [4]. Luminescence diffuse optical imaging (LDOI) offers a large variety of contrasts, but quantitative imaging requires an inverse reconstruction because of image blurring caused by scattering and absorption in tissues [5,6]. Reconstructions of fluorophores distribution in small animals have been demonstrated with noncontact fluorescence diffuse optical tomography [2,7]. In this context, a key issue is the determination of the performances of a given setup in terms of spatial resolution (in particular depth resolution) and signal quantification.

In this Letter, we propose a rigorous methodology to determine the depth resolution limit of a given LDOI setup. We illustrate the method on a model of luminescence imaging of the mouse brain–skull system. We consider the simplified one-dimensional geometry depicted in Fig. 1. The optical properties and width of each layer were taken from the literature [8–11] and are given in Table 1. For simplicity, we have assumed uniform refractive index n and anisotropy parameter g . An isotropic source of luminescence (fluorescence, bioluminescence, or chemiluminescence) is located at a depth L below the skin–air interface. The diffuse emitted light is collected on the upper skin–air interface using a CCD camera. In this Letter, the source intensity is assumed to be independent of its depth. This corresponds either to the actual situation in bioluminescence or chemiluminescence imaging or to an ideal fluorescence excitation for which the illuminating light would not undergo any attenuation by scattering or absorption.

The resolution capabilities of a given setup cannot be determined independently from the noise level. A

rigorous framework to determine quantitatively the resolution limit in the reconstruction of a given parameter is provided by the Cramer–Rao analysis that combines the calculation of the signal sensitivities and a noise model [12,13]. The Cramer–Rao bound (CRB) gives a lower bound for the variance of an unbiased estimator of the parameter to be reconstructed (e.g., the source depth). Thus the CRB can be used to define the theoretical ultimate resolution limit, given a noise model and a noise level. We briefly summarize the CRB approach and its application to the

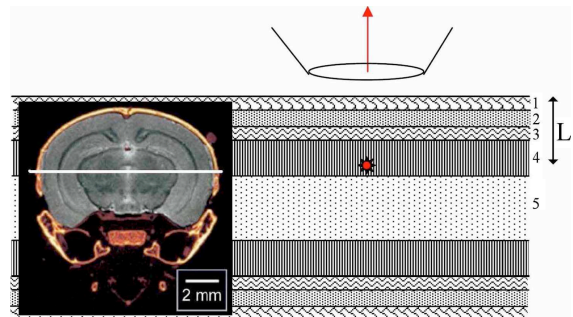


Fig. 1. (Color online) One-dimensional model of a mouse brain–skull system. The inset shows a cross section of a real system. The parameters of each layer are given in Table 1.

Table 1. Parameters of the Brain–Skull Model

#	Tissue	n	g	μ_s (mm^{-1})	μ_a (mm^{-1})	Thickness (mm)
1	Skin	1.38	0.9	1.7	0.025	0.2
2	Skull	1.38	0.9	20	0.025	0.25
3	CRF	1.38	0.9	≈ 0	≈ 0	0.05
4	GM	1.38	0.9	20	0.030	2
5	WM	1.38	0.9	60	0.030	4

CRF, cerebrospinal fluid; GM, grey matter; WM, white matter.

present LDOI model (see [12] for the derivation of the general expression of the CRB).

For a given position p of the CCD camera, the average photon number hitting pixel number k is given by

$$\langle m_{k,p} \rangle = T \int_V g_{k,p}(\mathbf{r}) n(\mathbf{r}) d^3r, \quad (1)$$

where T is the observation time, $n(\mathbf{r})$ is the average photon-number emission density (unit $[s^{-1}m^{-3}]$) at position $\mathbf{r}=(x,y,z)$ inside the volume V of interest (i.e., the volume V in which the luminescence sources are located *a priori*), and $g_{k,p}(\mathbf{r})$ is the probability for a photon emitted at point \mathbf{r} to be detected by pixel k for the position p of the CCD camera. In the presence of noise, the detected signal fluctuates. Let us denote by $\mathbf{m}=\{m_{k,p}\}$ the ensemble of detected photon numbers $m_{k,p}$. For photon-noise-limited imaging, the number of detected photons $m_{k,p}$ obeys Poisson statistics. Assuming uncorrelated noise on each pixel, the probability law of \mathbf{m} is given by

$$P(\mathbf{m}) = \prod_{p=1}^N \prod_{k=1}^M \frac{\langle m_{k,p} \rangle^{m_{k,p}}}{m_{k,p}!} \exp[-\langle m_{k,p} \rangle], \quad (2)$$

where M is the number of pixels on the CCD and N is the number of positions of the camera. In the following, we make two hypotheses. First, we assume a point source located at a depth of L , with emission rate η , so that $n(\mathbf{r})=\eta\delta(x,y,z-L)$ and $\langle m_{k,p} \rangle = \eta T g_{k,p}(L)$. Second, we assume that the source emission rate η is perfectly known, and we focus on the determination of the source depth L . The CRB in this case is given by [12,13]

$$\text{CRB} = [\partial_L \ln P(\mathbf{m})]^2^{-1}, \quad (3)$$

where $\partial_L = \partial / \partial L$. Note that the term in brackets is the Fisher information. The CRB is the lower bound of the variance of the reconstructed source depth L . If ΔL denotes the standard deviation of the reconstructed depth in the presence of noise, one has $\Delta L \geq \sqrt{\text{CRB}}$. In the case of Poisson statistics, one obtains from Eqs. (2) and (3)

$$\text{CRB} = \left\{ \eta T \sum_{p=1}^N \sum_{k=1}^M \frac{1}{g_{k,p}(L)} [\partial_L g_{k,p}(L)]^2 \right\}^{-1}. \quad (4)$$

Equation (4) suggests a practical methodology to compute the CRB of a given LDOI setup for photon-noise limited imaging from the knowledge of the photon detection probabilities (PDPs) $g_{k,p}(L)$ and their derivatives (also called parametric sensitivities). These quantities can be computed from a photon transport model [radiative transfer equation (RTE) or diffusion approximation when the latter is valid]. Note that in simple geometries, the parametric sensitivities can be directly calculated from a Monte Carlo algorithm [14]. The resolution limit $\Delta L \geq \sqrt{\text{CRB}}$ is readily deduced. To illustrate the procedure on the configuration shown in Fig. 1, we make a simplification by considering that the luminescence

signal is simply the number of photons detected over the whole CCD camera for a single position of the camera $m = \sum_{k,p} m_{k,p}$. Equation (4) yields

$$\text{CRB} = \frac{g(L)}{\eta T [\partial_L g(L)]^2} \quad (5)$$

with $g(\mathbf{r}) = \sum_{k,p} g_{k,p}(\mathbf{r})$. The depth resolution limit is deduced,

$$\Delta L = \frac{1}{\sqrt{\eta T}} \frac{\sqrt{g(L)}}{\partial_L g(L)}. \quad (6)$$

In terms of the average detected photon number $\langle m \rangle = \eta T g(L)$, the resolution limit reads $\Delta L = \sqrt{\langle m \rangle} / \partial_L \langle m \rangle$. This expression suggests a simple interpretation of the resolution limit calculated from the CRB; the minimum standard deviation of L is given by the value that induces a change in the signal that equals the noise level (given by $\sqrt{\langle m \rangle}$ in photon-noise-limited imaging). In practice, it might be convenient to define a normalized resolution limit that depends only on the geometry and optical properties of the system:

$$\Delta L_{\text{norm}} = \sqrt{\eta T} \Delta L = \frac{\sqrt{g(L)}}{\partial_L g(L)}. \quad (7)$$

To compute the PDP and its derivative in the LDOI configuration shown in Fig. 1, we use a Monte Carlo solution of the RTE [15] with an isotropic point-source term that corresponds to the luminescence source. The use of the RTE, rather than the diffusion approximation, allows one to handle carefully the interface boundary conditions and the contribution of short paths [16]. The RTE is particularly useful to deal with multilayer systems, such as the brain-skull model, involving thin or weakly scattering layers [17,18]. The CCD camera images a $1.5 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$ field of view. We assume an ideal detection scheme in which the signal is the energy flux angle-integrated over 2π sr and spatially integrated over the whole CCD camera (this mimics the signal that would be recorded by a CCD camera in close contact with the upper surface). The methodology can be easily extended to a tomographic detection setup by using free-space radiometric propagation [19]. The calculated PDP is shown in Fig. 2 (squares). The depth L is changed from 0.4 to 4.4 mm corresponding to a source scanning the grey matter (GM) and white matter (WM). The interface separating GM from WM is indicated by the vertical line. The PDP exhibits a different behavior in the GM and the WM. In particular, when crossing the interface, the slope of the PDP changes. The sensitivity $\partial_L g(L)$ is larger in the WM, i.e., in the most scattering medium. This change of sensitivity will affect the CRB and the resolution limit. For comparison, we also show in Fig. 2 the same calculation for a homogeneous slab of identical width but with effective optical parameters deduced from Table 1 by an average over the scattering and absorption optical depths of each layer. The behavior of the PDP is different, especially close to the

2292 OPTICS LETTERS / Vol. 33, No. 20 / October 15, 2008

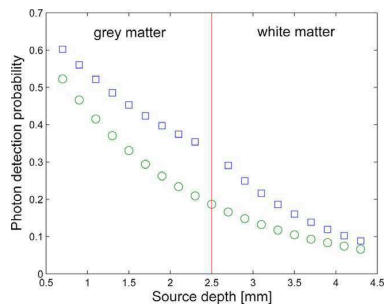


Fig. 2. (Color online) PDP $g(L)$ for the multilayer brain-skull model in Fig. 1 (squares) and for a homogeneous slab with effective optical parameters (circles). The vertical line locates the interface between grey and white matters.

interface. This result shows that accounting for the real multilayer geometry in the particular case of brain imaging through the skull system cannot be avoided.

From the calculated PDP, we can deduce the normalized resolution limit ΔL_{norm} . This amounts to calculating numerically the derivative $\partial_L g(L)$. The result is shown in Fig. 3(a) for the multilayer brain-skull model and in Fig. 3(b) for the effective homogeneous slab.

The normalized resolution limit increases when the source depth increases, an expected behavior due to the attenuation of the image contrast by scattering and absorption in tissues. In the homogeneous system [Fig. 3(b)], the resolution limit increases monotonically. In the brain-skull geometry [Fig. 3(a)], the interface between GM and WM plays a substantial role. The higher sensitivity in the WM induces an abrupt improvement of the theoretical resolution limit. Finally, let us emphasize that our approach allows one to deduce a quantitative estimate of the resolution limit that could be reached under ideal conditions. In the configuration studied here, assuming a perfectly known anatomy and a photon-noise-limited detection, one has $\Delta L_{\text{norm}} \approx 5$ mm in the GM. In a typical fluorescence imaging setup, one detects $\eta g(L) \approx 10^5 - 10^6$ cps on the CCD camera [20]. With a PDP $g(L) \approx 0.5$, this gives $\eta \approx 10^6$ cps. For a detection

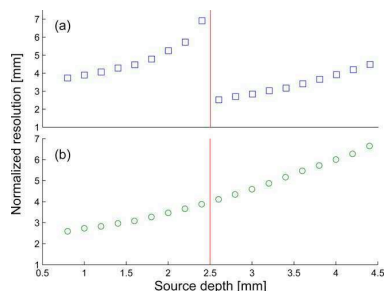


Fig. 3. (Color online) Normalized resolution ΔL_{norm} . (a) Multilayer brain-skull model. (b) Homogeneous slab with effective optical parameters.

time $T \approx 100$ ms, one obtains $\Delta L \approx 15$ μm . This theoretical resolution limit is far below the depth resolution that is obtained with current techniques, even using tomographic setups. Let us remind that this limit is calculated under ideal conditions and that the source emission rate is assumed to be perfectly known. Nevertheless, it shows that there is a lot of room for improving the imaging capabilities in terms of depth resolution.

Potential improvements can be expected by using *a priori* information on the source, by a better knowledge of the anatomic model, a reduction of noise (e.g., autofluorescence source fluctuations), or the use of an accurate photon transport model in the reconstruction [21]. Application of the results in this Letter to a real tomographic setup is under progress.

This work was supported by the European Union (EU) Integrated Project Molecular Imaging under contract LSHG-CT-2003-503259.

References

1. B. Chance, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **20**, 1 (1991).
2. V. Ntziachristos, J. Ripoll, L. V. Wang and R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.* **23**, 313 (2005).
3. G. Wang, E. A. Hoffman, G. McLennan, L. V. Wang, M. Suter, and J. Meinel, *Radiology* **229**, 566 (2003).
4. A. H. Hielscher, *Curr. Opin. Biotechnol.* **16**, 79 (2005).
5. V. Ntziachristos and R. Weissleder, *Opt. Lett.* **26**, 893 (2001).
6. Z. M. Wang, G. Y. Panasyuk, V. A. Markel, and J. C. Schotland, *Opt. Lett.* **30**, 3338 (2005).
7. A. Koenig, L. Hervé, V. Josseland, M. Berger, J. Boutet, A. Da Silva, J.-M. Dinten, and P. Peltié, *J. Biomed. Opt.* **13**, 011008 (2008).
8. B. Pogue and K. D. Paulsen, *Opt. Lett.* **23**, 1716 (1998).
9. M. Johns, C. A. Giller, D. C. German, and H. Liu, *Opt. Express* **13**, 4828 (2005).
10. W. F. Cheong, S. A. Prahl, and A. J. Welch, *IEEE J. Quant. Electron.* **26**, 2166 (1990).
11. E. Chan, N. Kovacevic, S. K. Y. Ho, R. M. Henkelman, and J. T. Henderson, *Neuroscience* **144**, 604 (2007).
12. P. Refregier, *Noise Theory and Application to Physics: From Fluctuation to Information* (Springer, 2004).
13. A. Sentenac, C.-A. Guérin, P. C. Chaumet, F. Drsek, H. Giovannini, N. Bertaux, and M. Holschneider, *Opt. Express* **15**, 1340 (2008).
14. M. Roger, S. Blanco, M. El Hafí, and R. Fournier, *Phys. Rev. Lett.* **95**, 180601 (2005).
15. G. E. Thomas and K. Stamnes, *Radiative Transfer in the Atmosphere and Ocean* (Cambridge U. Press, 1999).
16. R. Elaloufi, R. Carminati, and J.-J. Greffet, *J. Opt. Soc. Am. A* **21**, 1430 (2004).
17. A. Da Silva, C. Andraud, J. Lafait, T. Robin, and R. G. Barrera, *J. Mod. Opt.* **51**, 313 (2004).
18. R. Elaloufi, S. Arridge, R. Pierrat, and R. Carminati, *Appl. Opt.* **46**, 2528 (2007).
19. J. Ripoll, R. B. Schulz, and V. Ntziachristos, *Phys. Rev. Lett.* **91**, 103901 (2003).
20. V. Ntziachristos, J. Ripoll, and R. Weissleder, *Opt. Lett.* **27**, 333 (2002).
21. A. D. Klose, V. Ntziachristos, and A. H. Hielscher, *J. Comput. Phys.* **202**, 323 (2005).

Il apparait clairement dans cette étude que ce qui limite intrinsèquement la précision des reconstructions tomographiques en régime stationnaire ne semble pas être la physique des phénomènes diffusifs mais plutôt les bruits. Par bruits il faut entendre à la fois les bruits dû à l'instrumentation et au milieu (comme l'autofluorescence) mais aussi les bruits dûs aux erreurs de modèles (méconnaissance des propriétés optiques des tissus, de l'anatomie du sujet d'étude, etc). En effet nous pouvons voir que, si le modèle de propagation est supposé « vrai », pour une paramétrisation bien choisie, il est possible d'atteindre des précisions largement submillimétriques et donc potentiellement de battre la limite imposée par la longueur de transport (dans le cas du milieu effectif). Enfin il faut noter que ces précisions sont atteintes dans une configuration très particulière. Tout d'abord l'intensité de la source est supposée connue. Cette situation favorable n'est pas réalisée en pratique puisque les méthodes de tomographie de luminescence actuelles reposent justement sur une reconstruction de l'intensité des sources. Ensuite l'ensemble des calculs faits dans cette étude a été réalisé à partir d'une seule et unique mesure en surface. Or les techniques actuelles utilisent un grand nombre de données (utilisation de matrices CCD, mesures en régime temporel, etc), il convient donc de prendre en compte ces paramètres pour affiner cette première étude.

V.2 Influence de la géométrie de détection

Dans cette section nous nous intéressons au milieu homogène effectif présenté dans la section précédente et dont les propriétés optiques (cf table V.1) sont obtenues en moyennant celles du milieu stratifié (représentant une structure cerveau-crâne de petit animal) en pondérant chaque couche par son épaisseur optique.

n	g	μ_s [mm^{-1}]	μ_a [mm^{-1}]	Épaisseur [mm]
1.38	0.9	36.7	0.029	9

TABLE V.1 – Caractéristiques optiques et géométriques du milieu effectif

Le modèle de propagation choisi ne sera plus l'ETR mais l'approximation de la diffusion. Cela permet en particulier une formulation analytique du problème. Nous nous intéresserons à l'influence de deux paramètres sur la précision de localisation : la méconnaissance de l'intensité de la source et la géométrie de détection. Concrètement nous calculerons les précisions simples et conjointes pour différentes géométries de détection.

V.2.1 Géométries et modèle de propagation

La figure V.1 présente les notations et les conventions choisies pour cette étude. La détection est réalisée à l'aide d'une matrice de capteurs placée en contact avec la surface du milieu de manière analogue à la section précédente. Deux types de géométrie sont choisis : un cas où la détection se fait uniquement au niveau du plan $z = 0$ et un cas où elle est réalisée sur les deux plans $z = 0$ et $z = -9$ mm. Les plans de détection sont tous divisés en 32×32 pixels (cf Fig. V.2). Cette discrétisation a été choisie en faisant un compromis entre contenu informationnel et quantités des données. Nous avons en particulier pris soin d'échantillonner de manière adéquate la tache de diffusion imagée à la surface : tous les photons sortant par le plan considéré sont pris en compte quelle que soit la profondeur de la source et le pas de discrétisation est suffisamment fin pour correctement mesurer la décroissance de l'intensité diffuse. Le contenu informationnel des images est donc maximal.

Le modèle de propagation choisi est donc l'approximation de la diffusion et nous nous plaçons en régime stationnaire. Comme dans la section précédente, la détection se fait sur 2π sr. Le signal

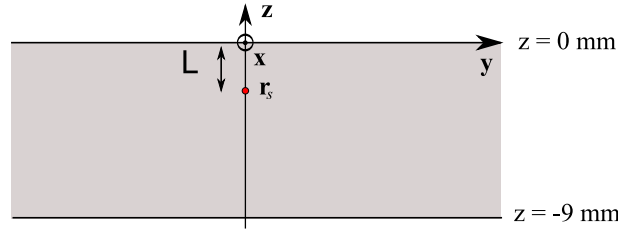
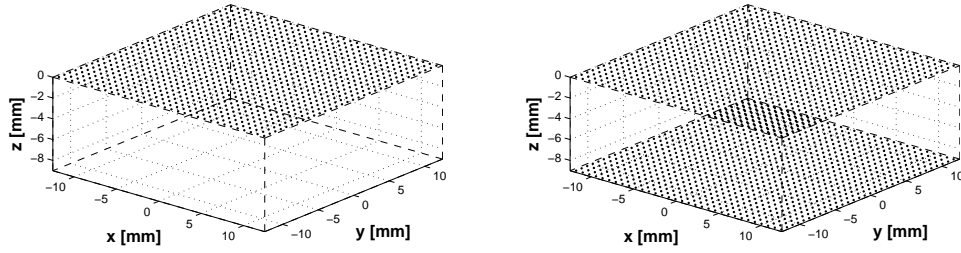


FIGURE V.1 – Milieu homogène effectif et conventions



(a) Maillage de détection à un plan

(b) Maillage de détection à deux plans

FIGURE V.2 – Géométries de détection

moyen mesuré par le k -ième pixel est donné en nombre de photons et est noté $\langle m_k \rangle$. Si nous notons $d\Sigma$ la surface d'un pixel et que nous la supposons suffisamment faible pour que le signal reçu soit uniforme sur le pixel, nous pouvons écrire à l'aide de l'expression (III.21) que

$$\langle m_k \rangle = \frac{T_{\text{exp}}}{hv} \mathcal{J}_n d\Sigma$$

où T_{exp} est le temps d'exposition et hv est l'énergie d'un photon. \mathcal{J}_n est la composante du flux selon la normale $\mathbf{n} = \mathbf{e}_z$ définie au chapitre II et donnée selon la loi de FICK par

$$\mathcal{J}_n(\mathbf{r}) = -D\mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r})$$

où $D = cl_{\text{tr}}/3$ est le coefficient de diffusion, et \mathcal{U} la densité d'énergie. La condition aux limites

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}) + z_b \mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r}) = 0$$

où z_b est la distance extrapolée et le fait que

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}) = \mathcal{P}_s \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s)$$

où \mathcal{P}_s est la puissance de la source donnée en Watts et \mathcal{G} la fonction de GREEN de l'équation de diffusion, permettent d'écrire finalement

$$\langle m_k \rangle = \frac{T_{\text{exp}} D}{hv z_b} \mathcal{P}_s \mathcal{G}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) d\Sigma = \beta T_{\text{exp}} \frac{D}{z_b} \mathcal{G}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) d\Sigma \quad (\text{V.1})$$

où $\beta = \mathcal{P}_s / (hv)$ est l'intensité de la source en nombre de photons par unité de temps.

Le signal est alors directement proportionnel à la fonction de GREEN d'une tranche donnée par la méthode des images

$$\mathcal{G}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) = \frac{1}{D} \sum_{p=-\infty}^{\infty} \left[\frac{\exp(i\kappa \|\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s^{(p)}\|)}{\|\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s^{(p)}\|} - \frac{\exp(i\kappa \|\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_i^{(p)}\|)}{\|\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_i^{(p)}\|} \right]$$

avec

$$\mathbf{r}_s^{(p)} = \begin{cases} x_s \\ y_s \\ z_p = -L + 2pd + 4pz_b \end{cases}, \quad \mathbf{r}_i^{(p)} = \begin{cases} x_s \\ y_s \\ z_i = \begin{cases} L + 2pd + (4pd + 2)z_b, & \text{(face du haut)} \\ L + (2p - 2)d + (4pd - 2)z_b, & \text{(face du bas)} \end{cases} \end{cases}$$

où d est l'épaisseur de la tranche, $(x_s, y_s, -L)$ sont les coordonnées de la source et \mathbf{r}_k la position du centre d'un pixel de détection. Les deux suites $\{\mathbf{r}_s^{(p)}\}$ et $\{\mathbf{r}_i^{(p)}\}$ sont les suites des coordonnées des sources réelles et images définies par la méthodes des images (PATTERSON *et al.* 1989) et permettant de respecter la condition aux limites au niveau des deux interfaces de la couche.

V.2.2 Calcul des précisions

Nous supposons à nouveau que les mesures sont limitées uniquement par le bruit de photon et donc le modèle de bruit suit une loi de POISSON. Les coefficients de la matrice de FISHER sont alors donnés par

$$I_1 = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial L} \langle m_k \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_k \rangle} = \beta T_{\text{exp}} \frac{D}{z_b} d\Sigma \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial L} \mathcal{G}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) \right)^2 \frac{1}{\mathcal{G}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s)} \quad (\text{V.2})$$

$$I_2 = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial \beta} \langle m_k \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_k \rangle} = \beta T_{\text{exp}} \frac{D}{z_b} d\Sigma \sum_k \mathcal{G}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) \quad (\text{V.3})$$

$$I_{12} = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial L} \langle m_k \rangle \right) \left(\frac{\partial}{\partial \beta} \langle m_k \rangle \right) \frac{1}{\langle m_k \rangle} = \beta T_{\text{exp}} \frac{D}{z_b} d\Sigma \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial L} \mathcal{G}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) \right) \quad (\text{V.4})$$

où \mathbf{r}_k est la position du centre d'un pixel de détection.

Nous définissons alors les précisions simple et conjointe sur L par

$$\Delta L_{\text{simple}} = \frac{1}{\sqrt{I_1}}$$

$$\Delta L_{\text{conjointe}} = \frac{1}{\sqrt{I_1 - I_{12}^2/I_2}}$$

La première donne la précision sur l'estimation de la profondeur de la source en supposant que sa puissance est connue et fixée. Le seconde s'applique au cas où la puissance est aussi une grandeur inconnue qui doit être estimée.

La forme particulière des coefficients de FISHER permet une nouvelle fois de définir les précisions simples et conjointes normalisées :

$$\Delta L_{\text{simple}}^{\text{norm}} = \beta T_{\text{exp}} \frac{1}{\sqrt{I_1}}$$

$$\Delta L_{\text{conjointe}}^{\text{notm}} = \beta T_{\text{exp}} \frac{1}{\sqrt{I_1 - I_{12}^2/I_2}}$$

exprimées en mm.s.nombre de photons. Ces précisions sont indépendantes de l'émission de la source et du temps d'exposition et ne dépendent que de la géométrie du système de détection et des propriétés optiques du sujet d'étude. Elle permettent d'établir des données qui pourront être facilement adaptées à plusieurs types de sondes bioluminescentes et différents temps d'acquisition.

V.2.3 Résultats et discussion

Les précisions normalisées simple et conjointe ont été calculées pour différentes profondeurs de la source et sont présentées sur les courbes de la figure V.3. Nous retrouvons ici le comportement attendu évoqué au chapitre précédent selon lequel la précision conjointe est moins bonne que la précision simple. En effet nous observons ici simplement la conséquence du fait que l'estimation de la profondeur seule est plus aisée que l'estimation simultanée de la profondeur et de l'intensité.

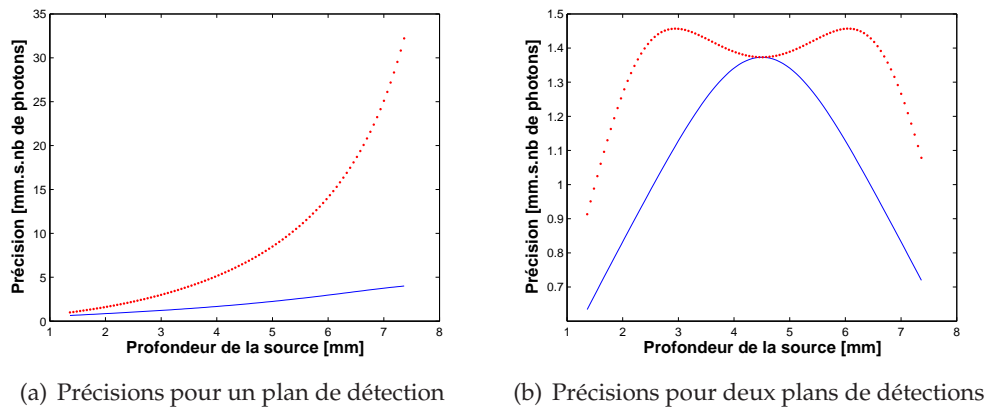


FIGURE V.3 – Précisions simple (trait plein bleu) et conjointe (points rouges) pour les deux géométries de détection.

Dans le cas d'une détection à deux vues, nous pouvons aussi remarquer un comportement original de la précision conjointe. Celle-ci passe en effet par un minimum local au centre de la couche et coïncide alors avec la précision simple. Ce phénomène signifie deux choses : (i) au centre de la couche la précision ne dépend plus de l'intensité de la source et (ii) il est plus facile de localiser la source à cet endroit. Cela peut s'expliquer par le choix de la géométrie de détection. Celle-ci est tout d'abord symétrique, les deux plans de détection sont rigoureusement les mêmes, il est donc normal que les courbes des précisions simple et conjointe admettent un axe de symétrie au niveau du centre de la couche. Ensuite l'apparition du minimum local peut être expliquée par le fait qu'au centre de la couche, en absence de bruit, les signaux reçus par les deux plans de détection sont rigoureusement identiques. Donc quelle que soit l'intensité de la source nous sommes en mesure de savoir que la source est placée exactement au milieu de la couche (localisation indépendante de l'intensité de la source et donc plus aisée).

La figure V.4 présente les précisions conjointes pour les deux géométries de détection pour des profondeurs de source comprises entre 1mm et 5mm. Notons la différence des valeurs absolues des différentes précisions. Dans le cas d'une détection avec une seule vue la précision croît très fortement pour les grandes profondeurs alors que dans la seconde configuration la présence des détecteurs en $z = -9$ mm permet de maintenir une précision inférieure à 1.5 mm.s.nb de photons quelle que soit la profondeur de la source. Nous pouvons en particulier voir sur la figure V.4 que si les précisions pour les deux configurations sont à peu près les mêmes pour les faibles profondeurs de sources celles-ci deviennent rapidement très différentes. Ce comportement s'explique simplement par deux éléments : l'augmentation du nombre de données (il y a deux fois plus de données dans le second cas), qui augmente la valeur des coefficients de FISHER et donc améliore la précision, et la symétrisation du problème, qui supprime la notion de grandes profondeurs.

Une dernière remarque pourrait être faite au sujet de la différence de valeurs absolues entre la précision simple de l'étude de la section précédente et celle présentée sur la figure V.3.(a). Il y

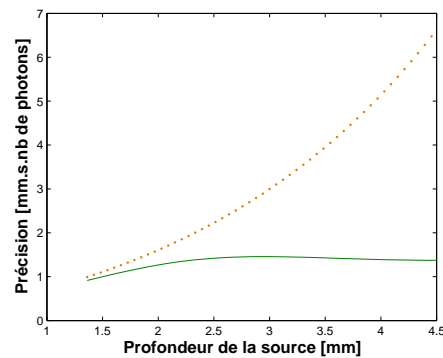


FIGURE V.4 – Précisions conjointes pour les deux géométries : un seul plan de détection (points orange) et deux plans de détection (trait plein vert).

a en effet près d'un facteur 5 entre les précisions des deux études. Cela pourrait être attribué à l'augmentation du nombre de données : une seule mesure pour l'étude reportée dans l'article d'*Optics Letters* contre 1024 pour la seconde. Cependant il faut nuancer cette conclusion en rappelant que le modèle de propagation utilisé dans les deux cas n'est pas le même et que la BCR ne donne d'information que pour un contexte donné c'est-à-dire pour des modèles de bruit et d'observation particuliers. Dans ce cas il est délicat de séparer les contributions dues à l'accroissement du nombre de données et celles dues au modèle, une comparaison trop rapide peut donc être dangereuse.

V.3 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre nous avons mis en œuvre, sur deux études, les outils introduits au chapitre précédent. L'analyse de CRAMÉR-RAO donne un cadre rigoureux et cohérent permettant de donner une indication de la limite de précision théorique sur l'estimation d'un paramètre, ici la position d'une source. En utilisant les deux modèles de propagation que sont l'ETR et l'approximation de la diffusion, nous avons pu voir l'influence de différents paramètres sur cette précision comme la connaissance du modèle anatomique, la connaissance de l'intensité de la source, la configuration de détection. Il ressort ainsi que ce qui limite principalement la précision est avant tout notre méconnaissance des systèmes étudiés (propriétés optiques, anatomie,...) et qu'il est théoriquement possible d'améliorer encore les techniques actuelles. Les axes de progrès possibles sont variés et certains sont déjà explorés. Ainsi l'imagerie multi-modale (cf chapitre I) est utilisée afin d'apporter des informations supplémentaires sur les propriétés optiques des tissus et l'anatomie des sujets d'étude. La suppression des bruits de mesure apparaît aussi comme un élément d'amélioration, l'utilisation de détecteurs refroidis allant dans ce sens. Enfin la borne de CRAMÉR-RAO permet aussi de comparer quantitativement différentes configurations et donc de choisir celle qui, idéalement, montre les meilleures performances. Elle apporte en cela une solution au problème d'instrumentation évoqué au chapitre I. Ainsi l'utilisation d'un grand nombre de données apparaît comme un facteur clé de l'amélioration de la précision (WANG *et al.* 2005). Le choix du mode d'acquisition peut aussi être déterminant (GAO *et al.* 2002). Nous insisterons enfin sur le fait que le modèle idéal présenté ici fait intervenir une paramétrisation fonction de L et de β qui est non linéaire alors que la majorité des techniques actuelles se place dans un cadre linéarisé (ARRIDGE et SCHOTLAND 2009). Le cas canonique étudié dans cette partie doit donc être vu comme un étalon idéal, un outil de planification expérimentale.

Chapitre VI

Influence du régime d'acquisition sur la localisation d'une source fluorescente

Table des matières

VI.1	Influence du mode de détection/excitation	72
VI.1.1	Formulation du problème	72
VI.1.2	Expression du signal de fluorescence	73
VI.1.3	Calcul de la borne de CRAMÉR-RAO	74
VI.1.4	Résultats et discussion	75
VI.2	Apport de la résolution temporelle	77
VI.2.1	Position du problème	77
VI.2.2	Calcul de la BCR	78
VI.2.3	Comparaison des régimes statique et temporel	79
VI.2.4	Influence du temps de vie sur la précision en régime temporel	79
VI.2.5	Régimes statique ou temporel : un choix délicat	81
VI.2.6	Synthèse et discussion	81

CE CHAPITRE prolonge les études du chapitre précédent au cas de sources fluorescentes. L'un des intérêts de ces sources vient de leur mode d'excitation. En effet contrairement aux sources bioluminescentes ou chemiluminescentes il est possible d'intervenir activement et de manière contrôlée sur l'excitation des fluorophores. Cela entraîne un double avantage. Tout d'abord le contenu informationnel des mesures se trouve augmenté. En effet l'allure du signal mesuré est directement liée au degré d'excitation des agents fluorescents ainsi qu'à la manière dont ceux-ci sont sollicités. De plus cela donne aussi un degré de liberté supplémentaire sur le mode d'acquisition. Il est ainsi possible d'exciter les fluorophores selon les trois régimes présentés au chapitre I, continu, fréquentiel et temporel alors que la tomographie de bioluminescence reste limitée à l'exploitation de mesures stationnaires. Le choix de la modalité aura alors un impact direct sur la nature et la richesse des informations accessibles. Néanmoins, si en DOT classique le régime fréquentiel est largement utilisé (WANG et WU 2007), la majorité des montages fDOT utilisent les modalités continues (NTZIACHRISTOS *et al.* 2002) (MOHAJERANI *et al.* 2009) et temporelles (HAN et HALL 2008) (LEBLOND *et al.* 2009), les méthodes temporelles connaissant récemment un gain d'intérêt certain (DUCROS *et al.* 2009b) (DUCROS *et al.* 2009a). Dans ce chapitre nous nous intéresserons donc aux deux modes d'acquisition. Dans un premier temps nous étudierons le régime continu afin de déterminer l'influence de la géométrie de détection sur la localisation d'une source fluorescente ponctuelle. Puis nous quantifierons l'apport de mesures résolues en temps sur cette localisation.

VI.1 Influence du mode de détection/excitation

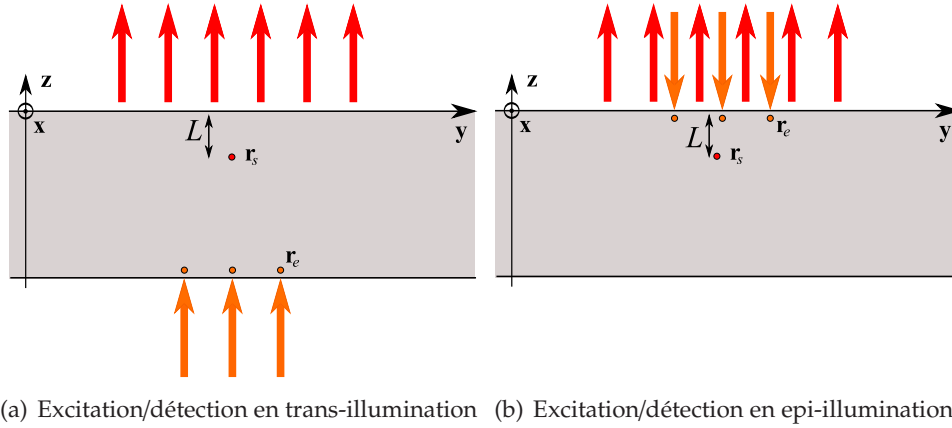
Une grande proportion des montages fDOT est conçue pour fonctionner en transmission (GRAVES *et al.* 2003) (DELIOLANIS *et al.* 2009). Cela peut s'expliquer par des raisons expérimentales liées à l'utilisation des capteurs matriciels et par le fait que la trans-illumination permet de solliciter des fluorophores profondément enfouis. Le but de cette section est donc de quantifier les différences entre deux géométries de détection/excitation : la trans-illumination et l'épi-illumination. Les figures VI.1.(a) et VI.1.(b) donnent un schéma de principe de ces deux configurations d'acquisition. Dans la suite nous utiliserons aussi la dénomination de méthodes en transmission et en réflexion.

VI.1.1 Formulation du problème

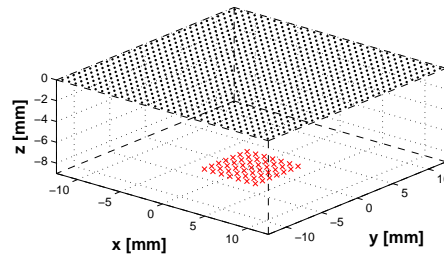
Le milieu considéré est la couche diffusante homogène de la section V.2 dont nous rappelons ici les caractéristiques et dans laquelle est plongé un volume de fluorophores suffisamment petit pour être assimilé à une source fluorescente ponctuelle et isotrope.

n	g	μ_s [mm^{-1}]	μ_a [mm^{-1}]	Epaisseur [mm]
1.38	0.9	36.7	0.029	9

TABLE VI.1 – Caractéristiques optiques et géométriques du milieu



(a) Excitation/détection en trans-illumination (b) Excitation/détection en epi-illumination



(c) Maillage pour la trans-illumination

FIGURE VI.1 – Géométries d'excitation/détection utilisées. En (a) et (b), la détection est schématisée en rouge, l'excitation en orange. En (c) nous indiquons le maillage utilisé pour la trans-illumination. En noir sont représentés les centres des détecteurs et en rouge les différentes positions du faisceau d'excitation. En epi-illumination le maillage d'excitation reste identique mais se trouve dans le même plan que la détection.

La détection est réalisée à l'aide d'une matrice de 32×32 détecteurs placés en contact direct de la couche et mesurant le signal sur 2π sr pour un champ de vue de 25×25 mm². L'excitation est réalisée à l'aide d'un faisceau laser balayant la surface selon une grille de 7×7 points (cf Fig. VI.1.(c)) couvrant une zone de 7×7 mm². Ce faisceau sera modélisé par une source ponctuelle située à une distance l_{tr} à l'intérieur des tissus (HASKELL *et al.* 1994) (JACQUES et POGUE 2008). Nous supposons enfin que les longueurs d'onde d'excitation et d'émission des fluorophores seront suffisamment éloignées pour être correctement séparées grâce à des filtres mais suffisamment proches pour considérer que les propriétés optiques du milieu sont les mêmes aux deux longueurs d'onde.

VI.1.2 Expression du signal de fluorescence

Nous considérons à nouveau le nombre de photons moyen détecté par un pixel. De manière similaire au chapitre V, nous pouvons démontrer que le signal pour le k -ième détecteur (ou pixel) se met sous la forme donnée par l'équation (V.1)

$$\langle m_k \rangle = \frac{T_{\text{exp}} D_{\text{em}}}{h\nu z_b} \mathcal{P}_s \mathcal{G}_{\text{em}}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) d\Sigma$$

où $d\Sigma$ est la surface d'un pixel, T_{exp} est le temps d'exposition, D_{em} le coefficient de diffusion optique, z_b la distance extrapolée. \mathbf{r}_k et \mathbf{r}_s sont respectivement les positions du centre d'un pixel

et du volume fluorescent et \mathcal{G}_{em} est la fonction de GREEN de l'équation de diffusion, l'indice « em » signifie que nous nous plaçons du point de vue de la longueur d'onde d'émission des fluorophores. \mathcal{P}_s est la puissance de fluorescence en Watts. Cette puissance dépend de la position relative du volume fluorescent par rapport à la source d'excitation et peut être exprimée en fonction du nombre et des caractéristiques des agents fluorescents :

$$\mathcal{P}_s \equiv \mathcal{P}_s(\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_e) = \eta \sigma_{abs} c N_{fl} \mathcal{P}_{ex} \mathcal{G}_{ex}(\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_e)$$

où l'indice « ex » fait référence à la longueur d'excitation, η et σ_{abs} sont respectivement l'efficacité quantique et la section efficace d'un fluorophore que nous supposons connus et fixés, N_{fl} est le nombre total de fluorophores dans le volume, \mathcal{P}_{ex} est la puissance du faisceau d'excitation et \mathbf{r}_e est la position de la source d'excitation ponctuelle équivalente. Le signal s'écrit donc finalement

$$\langle m_k \rangle = \frac{T_{exp} c D_{em}}{h\nu z_b} \eta \sigma_{abs} N_{fl} \mathcal{P}_{ex} \mathcal{G}_{ex}(\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_e) \mathcal{G}_{em}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s) d\Sigma$$

Dans la suite, les propriétés optiques des tissus étant supposées identiques aux longueurs d'onde d'émission et d'excitation nous écrirons $D = D_{em}$ et $\mathcal{G}_{ex}(\mathbf{r}) = \mathcal{G}_{em}(\mathbf{r}) = \mathcal{G}(\mathbf{r})$. Les fonctions de GREEN seront calculées par la méthode des images. Nous supposerons que les mesures sont limitées par le bruit de photon qui suit une loi de POISSON.

A titre d'illustration nous représentons sur la figure VI.2 deux signaux normalisés reçus par la matrice de détecteurs pour deux profondeurs du volume fluorescent différentes en fonction de la distance au centre de la tâche de diffusion. L'influence du bruit sur les mesures est représentée en gris. Ces zones sont données par l'écart-type dû au bruit de photon de part et d'autre du signal moyen. Le fait d'avoir normalisé les courbes fait que ces zones donnent finalement une indication du rapport signal à bruit pour les deux profondeurs. Il apparaît alors clairement que les mesures pour un volume profondément enfoui seront plus affectées par le bruit à cause de l'atténuation plus forte du signal et donc que la position sera *a priori* plus difficile à estimer.

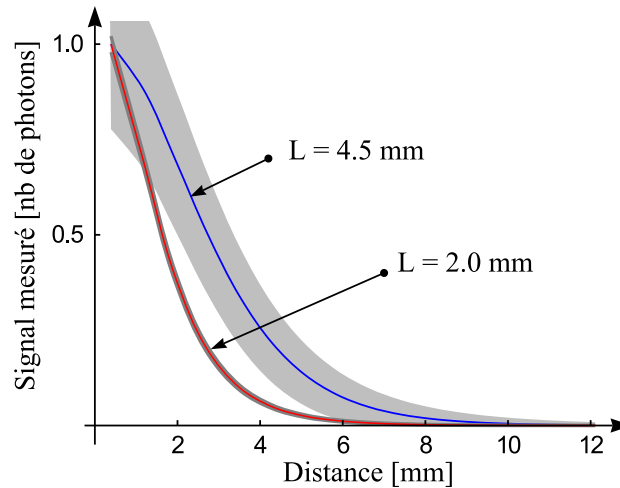


FIGURE VI.2 – Courbes de signal normalisées pour un volume situé à une profondeur de 2 mm et 4.5 mm. Les zones grisées illustrent le niveau de bruit. Elles représentent l'écart-type sur les mesures pour un bruit de type POISSON.

VI.1.3 Calcul de la borne de CRAMÉR-RAO

Le calcul de la borne de CRAMÉR-RAO (BCR), et donc la précision limite théorique, nous permet de quantifier cette difficulté. Dans la pratique le nombre de fluorophores (ou encore leur

concentration) étant une grandeur d'intérêt importante, nous ne nous intéresserons ici qu'à la précision conjointe profondeur/nombre de fluorophores. La forme de l'expression du signal reçu par un pixel permet à nouveau de définir une précision normalisée par le temps d'exposition, la puissance d'excitation et le nombre de fluorophores présents dans le volume

$$\Delta L_{\text{conjointe}}^{\text{norm}} = \mathcal{P}_{\text{ex}} T_{\text{exp}} N_{\text{fl}} \frac{1}{\sqrt{I_1 - I_{12}^2/I_2}}$$

où les coefficients de FISHER sont donnés par

$$I_1 = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial L} \langle m_k \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_k \rangle} \quad (\text{VI.1})$$

$$I_2 = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial N_{\text{fl}}} \langle m_k \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_k \rangle} \quad (\text{VI.2})$$

$$I_{12} = \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial L} \langle m_k \rangle \right) \left(\frac{\partial}{\partial N_{\text{fl}}} \langle m_k \rangle \right) \frac{1}{\langle m_k \rangle} \quad (\text{VI.3})$$

Les précisions sont alors exprimées en mm.J.nb de fluorophores et sont indépendantes de T_{exp} , \mathcal{P}_{ex} et N_{fl} .

VI.1.4 Résultats et discussion

Les courbes de la figure VI.3 présentent les résultats des calculs de $\Delta L_{\text{conjointe}}^{\text{norm}}$ en fonction de la profondeur du volume de fluorophores pour les deux configurations. Les agents fluorescents choisis présentent les caractéristiques de la cyanine 5.5 résumées dans la table VI.2, les cyanines étant des fluorophores régulièrement utilisés dans la littérature (GRAVES *et al.* 2003) à cause de leurs spectres situés dans le rouge ou proche infrarouge et leur haut niveau de signal (DEBUNNE *et al.* 2009).

nom	section efficace	efficacité quantique	temps de vie	longueur d'onde considérée
Cy5.5	10^{-14}cm^2	0.3%	1ns	675 nm

TABLE VI.2 – Caractéristiques de la Cyanine 5.5 selon le site <http://www.iss.com/resources/fluorophores.html>

La figure VI.3 fait clairement apparaître deux domaines de fonctionnement. Pour les sources peu profondes ($L < 4.5 \text{ mm}$) la méthode en réflexion présente de meilleures performances que celle en transmission. Il est en particulier possible d'améliorer de plus d'un facteur 3 la précision sur l'estimation de la profondeur du volume si celui-ci n'est pas situé trop loin ($L \approx 3 \text{ mm}$) dans la couche. Par contre pour un volume situé au delà de la moitié de la tranche la précision est nettement meilleure en trans-illumination qu'en épi-illumination. Cela s'explique assez intuitivement. Dans les deux méthodes les nombres de détecteurs et de points d'excitation étant les mêmes, l'information sur la localisation des fluorophores apportée par la discrétisation spatiale et la forme du signal est la même. Les différences ne peuvent donc s'expliquer que par l'évolution du niveau du signal et de la sensibilité de celui-ci à la position du volume. En épi-illumination ces deux éléments évoluent dans le même sens. Quand le volume est peu profond, il est à la fois proche des sources d'excitation et des capteurs, il est donc fortement excité et son émission n'est que peu atténué par la propagation. Cela entraîne à la fois un fort niveau de signal au

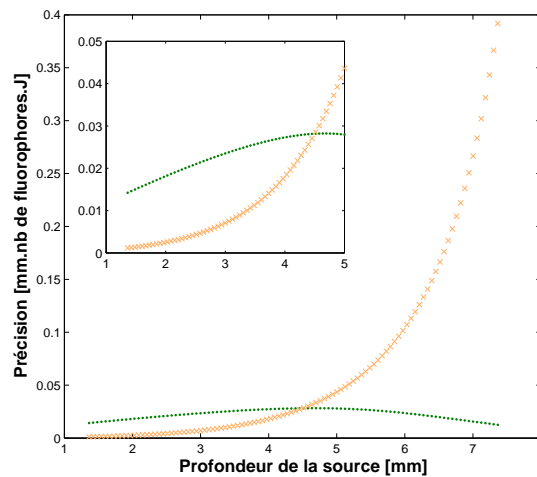


FIGURE VI.3 – Courbes de la précision conjointe pour une géométrie détection/excitation en trans-illumination (points verts) et en épi-illumination (croix oranges) en fonction de la profondeur de la source. L'insert est un agrandissement des courbes pour les profondeurs comprises entre 1 et 5 mm.

niveau des détecteurs et une grande sensibilité. Cependant plus le volume est profond, moins les fluorophores sont excités et plus leur signal est atténué, le contenu informationnel des mesures est alors doublement dégradé entraînant une très nette détérioration de la précision. Dans le cas de la trans-illumination, les deux phénomènes se compensent. En effet des fluorophores peu profonds sont faiblement excités mais leur signal d'émission n'est que peu atténué alors que plus profondément enfouis ceux-ci sont mieux excités mais l'atténuation de leur signal est plus forte. Cela a pour effet de maintenir la précision à un niveau relativement stable en comparaison de l'épi-illumination. Prenons par exemple le cas d'une goutte de 10nL (volume pour une sphère de $1l_{tr}$ de diamètre) contenant une concentration de $0.1\mu\text{M/L}$ en Cy5.5, ce qui correspond environ à 10^6 molécules, et considérons que celle-ci est excitée par un faisceau laser de 1mW pour une acquisition de 10 ms. Les courbes de la figure VI.3 permettent de déduire que la précision sur la localisation de cette goutte varie entre $1\mu\text{m}$ et $3\mu\text{m}$ en trans-illumination et entre $0.1\mu\text{m}$ et $40\mu\text{m}$ pour l'épi-illumination.

Cette étude illustre l'intérêt majeur de l'analyse de CRAMÉR-RAO dans le cadre d'une planification d'un protocole expérimental. En effet suivant le type de problème qui nous intéresse nous sommes non seulement en mesure de prédire quelle configuration sera la plus intéressante mais aussi de quantifier le gain théorique qu'il est possible de tirer en passant d'une géométrie à l'autre.

Comme nous le verrons dans le chapitre IX le système d'imagerie QOS de la société QUIDD a été conçu pour l'imagerie planaire 2D en réflexion et son niveau de robotisation permet de positionner la caméra autour du sujet avec une grande facilité. Il est alors théoriquement possible de bénéficier des avantages de l'épi-illumination quelle que soit la position de la source. Dans la suite de ce chapitre nous choisirons donc de nous concentrer sur l'étude de cette configuration.

Enfin notons que cette étude n'aborde pas la question du choix de l'excitation. Le contenu informationnel des mesures est en effet fortement affecté par la façon dont le volume est sollicité. Cependant cette dépendance fait intervenir plusieurs facteurs comme le nombre de points d'excitation, le pas entre deux points, l'aire de la surface balayée par les faisceaux laser, la position des points par rapport à la position réelle du volume, etc, dont les dépendances ne sont pas triviales. Par exemple le fait d'avoir le volume fluorescent placé directement dans le prolongement du faisceau d'excitation est une situation très avantageuse tant au niveau du signal que de la

sensibilité. L'étude complète de l'influence de ces paramètres ne sera néanmoins pas abordée ici. Nous avons choisi la grille d'excitation de manière à réaliser un compromis entre le nombre de mesures et leur caractère informatif.

VI.2 Apport de la résolution temporelle

L'objectif est ici de quantifier l'apport de la discrétisation temporelle par rapport à la discrétisation spatiale des modalités continues et donc de comparer les performances d'une expérience réalisée en régime continu à partir d'une matrice de capteurs à celles d'une expérience résolue en temps mais n'exploitant qu'une seule mesure spatiale. Plusieurs raisons motivent ce choix. Les méthodes optiques résolues en temps reposent principalement sur des techniques de comptage de photons monocapteur (LAIDEVANT 2006) alors que les techniques continues exploitent des capteurs matriciels. Les techniques temporelles nécessitent donc soit la mise en place d'un système de balayage afin de mesurer le signal à différents endroits (PICHETTE *et al.* 2008), soit l'exploitation d'une seule mesure (HAN et HALL 2008).

La problématique de cette section reste la même : localiser un volume de fluorophores, assimilé à une source ponctuelle, plongé dans un milieu diffusant homogène dont les caractéristiques sont données par la table VI.1. Les agents fluorescents ont les mêmes caractéristiques que précédemment (cf Table VI.2) et nous nous limiterons à une géométrie en épi-illumination.

VI.2.1 Position du problème

La géométrie de l'expérience temporelle est donc celle décrite sur la figure VI.1.(b). La détection est intégrée sur l'ensemble du plan $z = 0$ de manière à n'avoir qu'une seule mesure spatiale (pas de discrétisation du plan de détection en pixels). L'excitation est réalisée à l'aide d'un laser impulsionnel, modélisé par une source ponctuelle isotrope dont le profil temporel d'émission est une fonction de DIRAC. Il faut aussi considérer le fait que les fluorophores répondent à l'impulsion lumineuse avec un certain temps caractéristique. Nous introduisons pour cela leur fonction de réponse temporelle (PATTERSON et POGUE 1994) qui fait intervenir le temps de vie τ des fluorophores :

$$F(t) = \frac{\exp(-t/\tau)}{\tau}$$

Cette fonction de réponse est telle que $F(t)dt$ correspond à la probabilité qu'un fluorophore excité à $t = 0$ émette un photon entre t et $t + dt$.

Notons $\langle m_j \rangle$ le signal moyen donné en nombre de photons reçu dans le plan de détection durant un intervalle temporel ΔT_j . Un raisonnement similaire à celui permettant de trouver l'équation (V.1) entraîne que (PATTERSON et POGUE 1994)

$$\langle m_j \rangle = \frac{T_{\text{exp}} c D}{h\nu z_b} \eta \sigma_{\text{abs}} N_{\text{fl}} \mathcal{I}_{\text{ex}} \mathcal{G}(\mathbf{r}_s - \mathbf{r}_e, t) *_t F(t) *_t \mathcal{G}^{\text{int}}(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_s, t) \Delta T_j$$

où $*_t$ est le produit de convolution sur la variable t , \mathcal{I}_{ex} est l'énergie de l'impulsion d'excitation. La fonction $\mathcal{G}(\mathbf{r}, t)$ est la fonction de GREEN de l'équation de diffusion en régime temporel d'une couche calculée par la méthode des images et $\mathcal{G}^{\text{int}}(\mathbf{r}, t)$ est cette même fonction mais intégrée sur le plan de détection $z = 0$.

La figure VI.4 montre le signal normalisé reçu en fonction du temps pour un volume fluorescent à deux profondeurs différentes et excité par une seule impulsion envoyée à la verticale du volume.

Les mesures sont supposées n'être limitées que par le bruit de photon. Les zones grisées sont comme précédemment caractéristiques du niveau de bruit des mesures et laissent à nouveau penser que l'estimation de la position d'une source fluorescente sera d'autant plus délicate que celle-ci est enfouie.

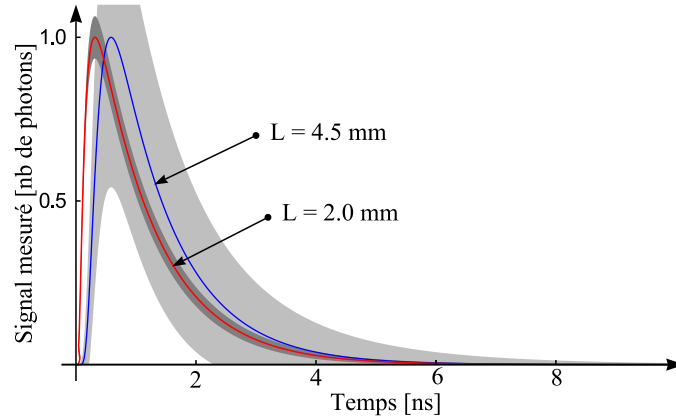


FIGURE VI.4 – Courbes de signal normalisées pour un volume situé à une profondeur de 2 mm et 4.5 mm. Les zones grisées illustrent le niveau de bruit. Elles représentent l'écart-type sur les mesures pour un bruit de type POISSON.

VI.2.2 Calcul de la BCR

Nous allons chercher à quantifier cette difficulté grâce à la BCR. Pour cela nous définissons à nouveau une précision normalisée conjointe

$$\Delta L_{\text{conjointe}}^{\text{norm}} = \mathcal{I}_{\text{ex}} N_{\text{fl}} \frac{1}{\sqrt{I_1 - I_{12}^2 / I_2}}$$

exprimée aussi en mm.J.nb de fluorophores. Notons une première différence avec le cas statique. Bien que les unités soient identiques dans les deux cas, elles n'ont pas la même origine. En effet si dans le cas statique l'unité énergétique (J) est due au produit d'une puissance incidente continue par un temps d'acquisition, dans le cas temporel celle-ci n'est donnée que par l'énergie de l'impulsion qui généralement est fixée. Nous perdons ici un degré de liberté sur le contrôle du niveau de la précision théorique. Cependant que cela soit en régime statique ou temporel, ces expressions permettent de définir et donc de comparer des précisions à nombre de photons détectés fixé.

Les coefficients de FISHER sont alors donnés par

$$I_1 = \sum_j \left(\frac{\partial}{\partial L} \langle m_j \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_j \rangle} \quad (\text{VI.4})$$

$$I_2 = \sum_j \left(\frac{\partial}{\partial N_{\text{fl}}} \langle m_j \rangle \right)^2 \frac{1}{\langle m_j \rangle} \quad (\text{VI.5})$$

$$I_{12} = \sum_j \left(\frac{\partial}{\partial L} \langle m_j \rangle \right) \left(\frac{\partial}{\partial N_{\text{fl}}} \langle m_j \rangle \right) \frac{1}{\langle m_j \rangle} \quad (\text{VI.6})$$

où les sommes sont toujours effectuées sur le nombre de données qui ne sont plus ici des pixels spatiaux mais des intervalles temporels.

VI.2.3 Comparaison des régimes statique et temporel

La courbe de la figure VI.5 présente les résultats des calculs de $\Delta L_{\text{conjointe}}^{\text{norm}}$ en fonction de la profondeur d'un volume d'agents fluorescents de type cyanine 5.5 en régime continu et temporel. L'ensemble des caractéristiques des fluorophores (temps de vie, section efficace, efficacité quantique,...) sont supposés connus et fixés.

Si les précisions trouvées sont du même ordre de grandeur, il est cependant possible de définir deux domaines, l'un pour lequel le régime statique présente une meilleure performance que le régime temporel, et un second domaine où la tendance s'est inversée. En d'autres termes, cela signifie qu'à niveau de bruit fixé, pour des fluorophores peu profonds, l'information sur leur position est principalement portée par la forme spatiale de la tâche de diffusion alors qu'au delà d'une certaine profondeur (ici 4.1mm) l'information portée par la discrétisation temporelle est plus importante. Cela peut s'expliquer de manière intuitive avec la forme des signaux VI.2 et VI.4. Pour de faibles profondeurs la forme du signal continu varie de manière plus importante que celle du signal temporel, le premier est donc plus sensible à une petite variation de profondeur que le second, permettant une meilleure localisation. Cependant pour des profondeurs plus grandes, la propagation filtre la plupart des hautes fréquences spatiales du signal statique (signal de plus en plus plat) diminuant progressivement sa sensibilité à la position des fluorophores alors que le signal temporel garde ses hautes fréquences (signal plus piqué) et donc une meilleure sensibilité.

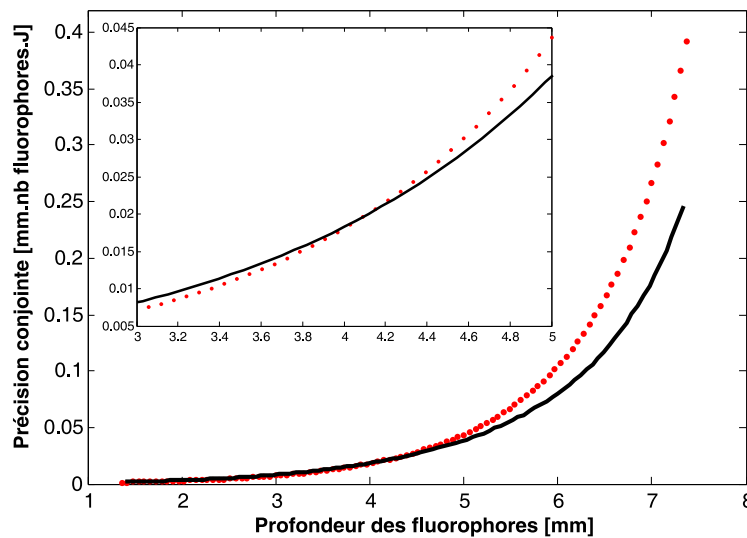


FIGURE VI.5 – Courbes de la précision conjointe pour une géométrie en réflexion en régime temporel (trait plein noir) et statique (points rouges). L'insert est un agrandissement de la zone comprise en 3mm et 5mm.

VI.2.4 Influence du temps de vie sur la précision en régime temporel

La courbe de la figure VI.6 présente les précisions en régime temporel pour différentes valeurs du temps de vie des fluorophores. Il est intéressant de noter que la courbe de précision pour le régime où $\tau \rightarrow \infty$ définit une frontière supérieure. Cela peut s'expliquer par le fait que le signal pour cette configuration possède le contenu informationnel le plus faible. Le cas où $\tau \rightarrow \infty$ peut en effet être vu comme un régime statique intégré spatialement. L'information sur la localisation

du volume fluorescent ne peut être donc apportée que par l'excitation car nous n'avons plus accès à la forme de la tâche diffuse pour discriminer les différentes profondeurs. Cela conduit à une précision minimale.

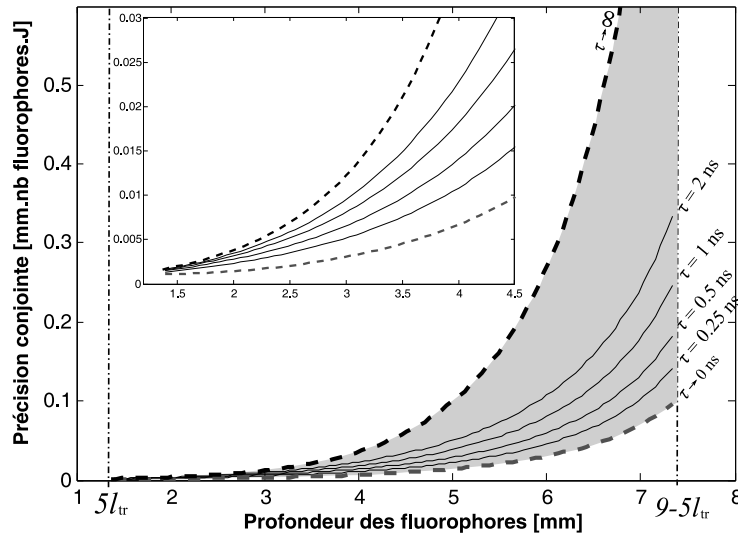


FIGURE VI.6 – Courbes de la précision conjointe pour une géométrie en réflexion en régime temporel pour différents temps de vie des fluorophores (traits pleins). Les deux situations extrêmes $\tau \rightarrow \infty$ et $\tau \rightarrow 0$ sont représentés par les courbes en tirets. L'insert est un agrandissement de la zone comprise en 1mm et 4.5mm.

Les autres courbes illustrent l'existence d'une forte dépendance entre le temps de vie et la précision. Il apparaît que plus les fluorophores mettent de temps à répondre plus la précision sur leur localisation est mauvaise. Ceci peut s'expliquer par le fait que, à la manière de la propagation à travers les tissus, la réponse des fluorophores tend à élargir l'impulsion temporelle. Cela diminue le rapport signal sur bruit (cf Fig VI.7) et donc la sensibilité du signal à la profondeur de la source pour un niveau de bruit donné. Le cas $\tau \rightarrow 0$ correspond donc à une situation idéale où les fluorophores répondent instantanément. Le signal n'est alors pas élargi par ce phénomène et seule la propagation à travers les tissus dégrade la sensibilité et donc la précision.

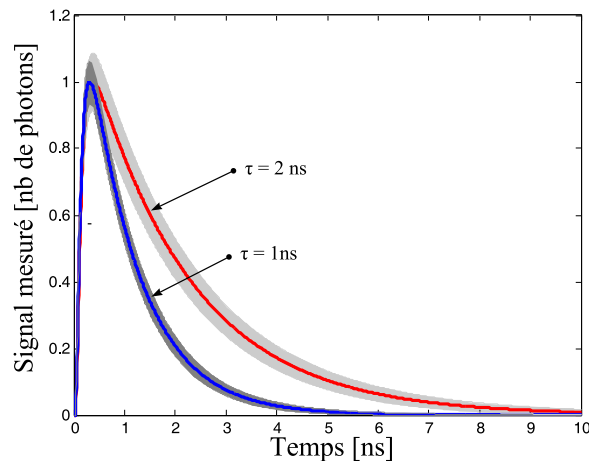


FIGURE VI.7 – Courbes de signal normalisées pour deux temps de vie de fluorescence 1 ns (en bleu) et 2 ns (en rouge) pour des fluorophores situés à 2mm de profondeur dans le milieu. Nous pouvons constater que l'augmentation de τ entraîne une baisse du rapport signal sur bruit due à la diminution du niveau du signal, elle-même causée par l'élargissement de la courbe.

VI.2.5 Régimes statique ou temporel : un choix délicat

Nous avons ensuite tracé sur une même figure VI.8 les courbes en régime temporel pour différents temps de vie et celle du régime statique. Nous retrouvons pour certains temps de vie le comportement particulier déjà observé sur la figure VI.5 : les courbes temporelles et statique se croisent, et pour certaines profondeurs la précision en régime statique est meilleure que celle en régime temporel. Les figures VI.9(a) à VI.9(d) sont des agrandissements autour du point de croisement pour les différents temps de vie. Nous pouvons remarquer que ce point de croisement se décale vers les grandes profondeurs quand le temps de vie augmente. Si en première approximation, nous supposons que le temps moyen de propagation des photons diffus est donné par z^2/D où z est la distance parcourue et D le coefficient de diffusion optique, et si nous notons L_s la profondeur où les courbes statique et temporelles se croisent, un rapide calcul permet de trouver que $(2L_s)^2/D \approx \tau$. Ainsi la précision en régime temporel devient meilleure quand le temps de vie des fluorophores devient négligeable devant le temps de parcours des photons entre l'impulsion laser et le détecteur.

Une analyse simple permet de comprendre cette tendance. Considérons que le paramètre clé donnant la position du volume fluorescent soit le temps d'arrivée du maximum de l'impulsion sur le détecteur, ce qui est le cas dans certaines études (HAN et HALL 2008), et supposons que le temps de réponse des fluorophores soit de l'ordre de ce temps de vol. L'erreur sur l'estimation de ce temps est alors potentiellement très grande. En effet dans ce cas nous ne sommes pas en mesure de savoir si un temps d'arrivée plus long est effectivement dû à une source située plus profondément ou à des fluorophores ayant mis plus de temps pour émettre. Seule l'exploitation complète de la courbe permet de lever cette indétermination. La résolution temporelle n'apporte donc pas dans ce cas d'information supplémentaire par rapport au régime continu.

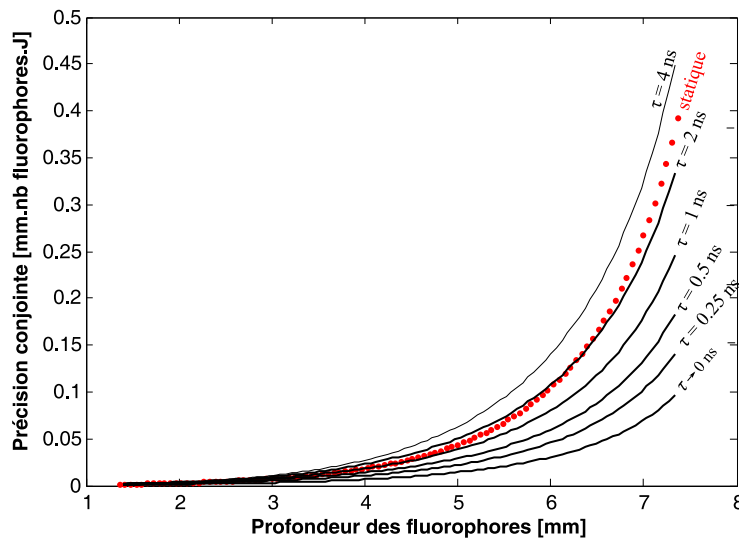


FIGURE VI.8 – Courbes de la précision conjointe pour une géométrie détection/excitation épi-illumination en régime temporel pour différents temps de vie des fluorophores (traits pleins noirs). La précision pour le régime statique discrétisé est représentée en rouge.

VI.2.6 Synthèse et discussion

Cette étude amène deux observations importantes. La première est qu'à nombre de photons fixé et à même niveau de bruit, pour la géométrie choisie dans cette partie avec un modèle simple, les performances théoriques des modalités continue et temporelle sont globalement similaires.

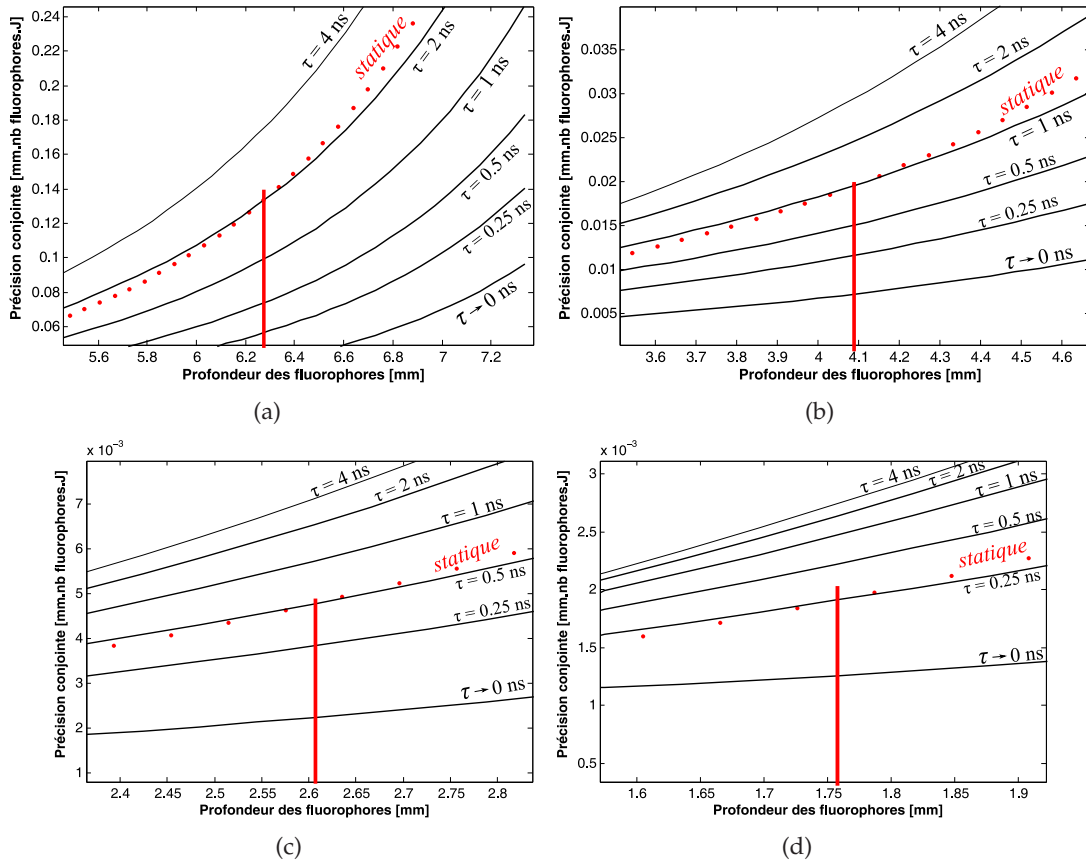


FIGURE VI.9 – Intersections entre les courbes en régimes temporels et statique.

La localisation d'une source fluorescente à partir de mesures résolues spatialement se fait donc théoriquement avec la même précision qu'avec une seule mesure temporelle dans l'espace. La seconde est que le temps de vie des fluorophores joue un rôle fondamental sur ces performances et que selon les fluorophores considérés (et donc selon leur temps de réponse) la précision sur la localisation peut être fortement dégradée pour de grandes profondeurs. Une bonne localisation des sources nécessite donc une connaissance *a priori* de ce temps de vie, or cette connaissance est rendu délicate par le fait que ce paramètre dépend fortement de l'environnement des fluorophores. Il s'agit là d'un problème connu (LAIDEVANT *et al.* 2006). Ainsi la conception d'une procédure tomographique temporelle ne peut se passer d'une réflexion sur la synthèse de marqueurs appropriés dont le temps de vie est adapté au protocole d'imagerie. Il faut néanmoins noter qu'en pratique les procédures temporelles n'ont pas pour objectif de reconstruire uniquement la position et l'intensité (ou la concentration) de sources fluorescentes. Le temps de vie de fluorescence est en effet généralement lui-même l'un des paramètres d'intérêt (HAN et HALL 2008) (KUMAR *et al.* 2006).

Les procédures temporelles ont cependant l'avantage d'offrir un choix plus large dans la nature des données à exploiter. En effet si les modalités continues ne peuvent se fonder que sur la forme spatiale de la tâche de diffusion, les signaux temporels permettent plus de liberté. Ainsi si certaines techniques consistent à exploiter le temps d'arrivée du maximum d'intensité et le temps de décroissance de l'impulsion détectée (HAN et HALL 2008), d'autres procédures sélectionnent les photons suivant leur temps d'arrivée et démontrent (LEBLOND *et al.* 2009) des performances sensiblement meilleures qu'en régime statique (intégration temporelle de la totalité de l'impulsion lumineuse).

Enfin notons que l'analyse de CRAMÉR-RAO donne accès aux performances théoriques limites

pour un protocole donné considérant que tous les paramètres fixés sont parfaitement connus (anatomie, propriétés optiques des tissus, ...) et ne renseigne pas sur la facilité avec laquelle il est possible d'atteindre ces limites. Il serait donc risqué de séparer cette analyse des contraintes expérimentales, comme les niveaux de signaux mis en jeu (généralement plus fort en statiques qu'en temporel), l'estimation des propriétés des milieux étudiés, etc.

Troisième partie

Localisation de sources par tomographie optique non-contact

Chapitre VII

Introduction aux problèmes inverses

Table des matières

VII.1	Un problème mal posé et mal conditionné?	88
VII.1.1	Problème bien posé	88
VII.1.2	Solution et inverse généralisées	89
VII.1.3	Conditionnement d'une matrice	89
VII.2	Inférence statistique, inversion et optimisation	89
VII.2.1	Inversion directe	90
VII.2.2	Inversion par optimisation	90
VII.3	Optimisation quadratique régularisée	91
VII.3.1	Approche pénalisée	91
Lien avec l'approche probabiliste	91	
Régularisation de TIKHONOV et choix de α	92	
VII.3.2	Régularisation implicite	92
VII.4	Une approche itérative particulière	93
VII.4.1	Techniques de reconstruction algébriques et gradient conjugué	93
VII.4.2	Méthode SSU	94
VII.5	Conclusion du chapitre	95

Dans les deux précédentes parties nous nous sommes appliqués à apporter un élément de réponse au problème direct et à anticiper une partie des difficultés liées au problème inverse dont la résolution est l'enjeu de cette dernière partie. Nous choisissons ici de nous placer dans un cadre rapidement abordé dans la partie B, mais fortement présent dans la littérature, celui d'un modèle direct linéaire discret sous *a priori* de bruit additif. L'équation (IV.1) sera alors écrite

$$\mathbf{m} = \mathbf{H}\mathbf{p} + \mathbf{b} \quad (\text{VII.1})$$

où \mathbf{m} est le vecteur de mesures, \mathbf{p} le vecteur de paramètres à évaluer, \mathbf{H} est caractéristique du modèle direct et \mathbf{b} est le vecteur de bruit. La résolution des problèmes inverses est une problématique tout aussi complexe que celle des problèmes directs et constitue en soit une branche entière des mathématiques appliquées. Il n'est donc pas question ici d'en faire une présentation exhaustive mais plutôt de présenter les outils qui paraissent les plus appropriés à notre problématique. Trois références ont été particulièrement utiles à la rédaction de ce chapitre (ARRIDGE et SCHOTLAND 2009) (IDIER 2001) (SUN et YUAN 2006).

VII.1 Un problème mal posé et mal conditionné ?

Nous rappelons ici plusieurs concepts fondamentaux en analyse numérique et en théorie des problèmes inverses. Considérons pour cela la résolution du système

$$\mathbf{y} = \mathbf{A}\mathbf{x} \quad (\text{VII.2})$$

où $\mathbf{x} \in \mathbb{X}$, $\mathbf{y} \in \mathbb{Y}$ et où \mathbf{A} ne sera pas forcément inversible.

VII.1.1 Problème bien posé

La notion de problème *bien posé* a été définie par Jacques HADAMARD au début du XX^{ème} siècle. Un tel problème doit satisfaire trois conditions (HADAMARD 1901)

- pour chaque donnée \mathbf{y} de \mathbb{Y} du problème (VII.2) il existe une solution \mathbf{x} dans \mathbb{X} (condition d'existence)
- cette solution est unique dans \mathbb{X} (condition d'unicité)
- la dépendance de \mathbf{x} par rapport à \mathbf{y} est continue (condition de continuité)

Si l'une des conditions n'est pas vérifiée, le problème est dit *mal posé*, ce qui est généralement le cas pour les problèmes inverses en tomographie optique (ARRIDGE 1999). C'est pour pallier ce problème qu'ont été définies les notions de solution et d'inverse généralisées.

VII.1.2 Solution et inverse généralisées

La solution généralisée, notée \mathbf{x}^\dagger , du système (VII.2) est définie comme l'élément de norme minimale de l'ensemble $S^\dagger = \{\mathbf{x} \in \mathbb{X} : \mathbf{x} \text{ minimise } \|\mathbf{y} - \mathbf{A}\mathbf{x}\|\}$. Cette solution existe et est unique, il est alors possible de définir une application linéaire, dans notre cas discret une matrice, définie par

$$\mathbf{x}^\dagger = \mathbf{A}^\dagger \mathbf{y}$$

L'opérateur \mathbf{A}^\dagger est l'inverse généralisée de \mathbf{A} qui est continue. Le problème (VII.2) devient alors bien posé au sens d'HADAMARD.

VII.1.3 Conditionnement d'une matrice

Supposons maintenant que la donnée \mathbf{y} soit « bruitée ». Si cette perturbation est notée $\delta\mathbf{y}$ par linéarité nous avons

$$\delta\mathbf{x}^\dagger = \mathbf{A}^\dagger \delta\mathbf{y}$$

En considérant des normes compatibles¹, il vient que

$$\|\delta\mathbf{x}^\dagger\| \leq \|\mathbf{A}^\dagger\| \|\delta\mathbf{y}\|$$

Puis de manière analogue il est possible de trouver

$$\|\mathbf{y}\| \leq \|\mathbf{A}\| \|\mathbf{x}^\dagger\|$$

ce qui implique, en combinant ces deux dernières inégalités que

$$\frac{1}{\text{Cond}(\mathbf{A})} \frac{\|\delta\mathbf{y}\|}{\|\mathbf{y}\|} \leq \frac{\|\delta\mathbf{x}^\dagger\|}{\|\mathbf{x}^\dagger\|} \leq \text{Cond}(\mathbf{A}) \frac{\|\delta\mathbf{y}\|}{\|\mathbf{y}\|}$$

où $\text{Cond}(\mathbf{A}) = \|\mathbf{A}\| \|\mathbf{A}^\dagger\|$ est le nombre de condition ou conditionnement de la matrice \mathbf{A} . La matrice \mathbf{A} sera dite *bien conditionnée* si $\text{Cond}(\mathbf{A}) \approx 1$ et *mal conditionnée* si $\text{Cond}(\mathbf{A}) \gg 1$.

Il est alors facile de voir que si le problème est mal conditionné une faible erreur relative sur \mathbf{y} peut conduire à une très forte erreur sur \mathbf{x} . La résolution du système (VII.2) sera alors très instable en présence de bruit (FORTIN 2008).

VII.2 Inférence statistique, inversion et optimisation

Comme nous l'avons dit au chapitre IV, la tomographie optique peut être vue comme un problème d'inférence statistique. Il est alors possible de considérer l'inversion selon deux approches : une première dite déterministe et une seconde dite probabiliste. D'un point de vue technique, nous retiendrons principalement deux façons de procéder : l'inversion directe et l'inversion par optimisation d'un critère.

¹Une norme matricielle et une norme vectorielle sont dites compatibles si elles vérifient, $\forall \mathbf{A}, \forall \mathbf{x}, \|\mathbf{A}\mathbf{x}\| \leq \|\mathbf{A}\| \|\mathbf{x}\|$ (FORTIN 2008)

VII.2.1 Inversion directe

S'inscrivant dans l'approche déterministe, la notion d'inversion directe fait référence à l'utilisation de formules analytiques d'inversion du problème direct, associées à des algorithmes rapides (ARRIDGE et SCHOTLAND 2009). Les situations où ce type d'inversion est possible restent rares et souvent applicables à des géométries relativement simples, mais WANG *et al.* ont démontré la faisabilité de ces méthodes pouvant gérer une grande quantité de données améliorant ainsi la qualité des reconstructions qui en découlaient (WANG *et al.* 2005).

VII.2.2 Inversion par optimisation

Une seconde approche largement utilisée dans la littérature (ARRIDGE 1999) consiste à résoudre le problème au sens des moindres carrés, c'est à dire en cherchant $\tilde{\mathbf{p}}$ tel que

$$\tilde{\mathbf{p}} = \hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m}) = \underset{\mathbf{p} \in \mathbb{R}^P}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|^2 \quad (\text{VII.3})$$

De manière très simplifiée cette approche peut être vue comme une exploration de l'ensemble des solutions et la recherche de la solution qui entraîne la plus grande ressemblance entre les données \mathbf{y} mesurées et la sortie du modèle $\mathbf{H}\mathbf{p}$. Cette approche permet en particulier d'obtenir un problème bien posé par la recherche de la solution généralisée.

Si nous nous plaçons maintenant dans un cadre probabiliste, et comme nous l'avons dit au chapitre IV, la résolution du problème des moindres carrés peut être vu comme une recherche de solutions par maximisation de la vraisemblance sous *a priori* de bruit gaussien. $\hat{\mathbf{p}}(\mathbf{m})$ est alors un estimateur de \mathbf{p} non biaisé et efficace, c'est-à-dire à variance minimale, et donc potentiellement d'une très bonne précision.

Reformulons maintenant l'expression (VII.3) sous la forme d'une recherche d'un minimiseur du critère quadratique J défini par

$$\begin{aligned} J(\mathbf{p}) &= \frac{1}{2} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|^2 \\ &= \frac{1}{2} (\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p})^t (\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}) \\ &= \|\mathbf{m}\|^2 - \mathbf{m}^t \mathbf{H}\mathbf{p} + \frac{1}{2} \mathbf{p}^t \mathbf{H}^t \mathbf{H}\mathbf{p} \\ &= \frac{1}{2} \mathbf{p}^t \mathbf{G}\mathbf{p} + \mathbf{b}^t \mathbf{p} + \mathbf{c} \end{aligned} \quad (\text{VII.4})$$

où $\mathbf{G} = \mathbf{H}^t \mathbf{H}$, $\mathbf{b} = -\mathbf{H}^t \mathbf{m}$ et $\mathbf{c} = 1/2 \|\mathbf{m}\|_2^2$. Les solutions du problème (VII.3) correspondent alors aux vecteurs \mathbf{p} vérifiant $\partial J(\mathbf{p}) / \partial \mathbf{p} = 0$ et donc aux solutions du système

$$\mathbf{G}\mathbf{p} + \mathbf{b} = 0 \quad (\text{VII.5})$$

Si \mathbf{G} est inversible, une façon naïve de résoudre le problème précédent serait d'inverser brutalement le système :

$$\mathbf{p} = -\mathbf{G}^{-1} \mathbf{b} = (\mathbf{H}^t \mathbf{H})^{-1} \mathbf{b} = \mathbf{I}_F^{-1} \mathbf{b} \quad (\text{VII.6})$$

où \mathbf{I}_F est la matrice d'information de FISHER pour les estimateurs non biaisés sous *a priori* de bruit additif gaussien définie au chapitre IV. Cependant ce type de résolution conduit généralement à des instabilités, dues au mauvais conditionnement du problème. En effet nous savons (cf. chapitre IV) que la précision théorique de l'estimateur, la BCR, est donnée par la diagonale de l'inverse

de la matrice de FISHER. Or il est possible de montrer, grâce à une analyse aux valeurs propres de $(\mathbf{H}'\mathbf{H})^{-1}$, que le mauvais conditionnement de \mathbf{H} est dû à l'existence de valeurs singulières très petites et que l'inverse de ses valeurs singulières se retrouve sur la diagonale de \mathbf{I}_F^{-1} dégradant ainsi de manière catastrophique la BCR et donc la précision du problème.

Ainsi la recherche d'estimateurs efficaces pour un problème mal conditionné n'est pas une solution envisageable. Il faut alors « régulariser » le problème c'est à dire le stabiliser soit par l'ajout de contraintes soit, de manière équivalente, par l'introduction d'un biais des estimateurs (VII.3).

VII.3 Optimisation quadratique régularisée

De manière formelle la régularisation du problème $\mathbf{m} = \mathbf{H}\mathbf{p}$ consiste (IDIER 2001) à trouver un régularisateur du système linéaire, c'est-à-dire une famille d'opérateurs $\{\mathbf{R}_\alpha\}_{\alpha \in \mathbb{R}_+}$ définie par

- $\forall \alpha \in \mathbb{R}_+$, \mathbf{R}_α est un opérateur continu de \mathbb{Y} (ensemble de définition des mesures) dans \mathbb{X} (ensemble de définition des paramètres)
- $\forall \mathbf{m} \in \mathbb{R}^M$, $\lim_{\alpha \rightarrow 0} \mathbf{R}_\alpha \mathbf{m} = \mathbf{H}^\dagger \mathbf{m}$

où α est le paramètre de régularisation appartenant généralement à \mathbb{R}^+ . L'un des problèmes de la théorie des problèmes inverses est alors de trouver $\{\mathbf{R}_\alpha\}$ et surtout de déterminer la valeur de α . En tomographie optique, deux approches sont souvent utilisées en pratique : la régularisation par pénalisation et la régularisation implicite qui est surtout liée à l'utilisation d'algorithmes itératifs particuliers.

VII.3.1 Approche pénalisée

La démarche de l'approche pénalisée consiste à introduire une information *a priori* de la solution, et à chercher celle qui permet une certaine adéquation entre les mesures \mathbf{m} et la sortie du modèle $\mathbf{H}\mathbf{p}$, tout en privilégiant certaines propriétés caractéristiques de notre connaissance *a priori* de la solution. Cela se traduit en pratique par la réécriture de J sous la forme d'un critère composite (ARRIDGE et SCHOTLAND 2009)

$$\forall \mathbf{p} \in \mathbb{R}^P, J(\mathbf{p}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|^2 + \frac{\alpha}{2} \mathbf{F}(\mathbf{p})$$

où \mathbf{F} est appelée fonction de pénalisation et α le paramètre de régularisation. La résolution du problème (VII.3) passe alors par la recherche des solutions

$$\tilde{\mathbf{p}} = \underset{\mathbf{p} \in \mathbb{X}}{\operatorname{argmin}} [\|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|^2 + \alpha \mathbf{F}(\mathbf{p})] \quad (\text{VII.7})$$

où $\mathbb{X} \subset \mathbb{R}^P$ avec généralement soit $\mathbb{X} = \mathbb{R}^P$ (cas non contraint) soit $\mathbb{X} = \mathbb{R}_+^P$ (contrainte de positivité).

Lien avec l'approche probabiliste

Du point de vue probabiliste, la pénalisation revient à supposer que nous connaissons la densité de probabilité d'une loi *a priori* suivie par \mathbf{p} . Cela peut se montrer facilement en deux temps.

Tout d'abord, en utilisant les notations du chapitre IV, nous pouvons grâce à la loi de BAYES établir que :

$$f_{\mathbf{P}|\mathbf{M}}(\mathbf{p}; \mathbf{m}) f_{\mathbf{M}}(\mathbf{m}) = f_{\mathbf{M}|\mathbf{P}}(\mathbf{m}; \mathbf{p}) f_{\mathbf{P}}(\mathbf{p})$$

où $f_{\mathbf{M}|\mathbf{P}}(\mathbf{m}; \mathbf{p})$ est la vraisemblance du chapitre IV, $f_{\mathbf{M}}(\mathbf{m})$ la densité de la loi suivie par les mesures \mathbf{m} , $f_{\mathbf{P}}(\mathbf{p})$ celle de la loi *a priori* suivie par \mathbf{p} que nous supposons connaître et $f_{\mathbf{P}|\mathbf{M}}(\mathbf{p}; \mathbf{m})$ est appelée vraisemblance *a posteriori*. $f_{\mathbf{M}}(\mathbf{m})$ étant indépendante de \mathbf{p} , nous pouvons définir un nouvel estimateur sous la forme

$$\tilde{\mathbf{p}} = \operatorname{argmax}_{\mathbf{p} \in \mathbb{R}^p} \ln f_{\mathbf{P}|\mathbf{M}}(\mathbf{p}; \mathbf{m}) = \operatorname{argmax}_{\mathbf{p} \in \mathbb{R}^p} [\ln f_{\mathbf{M}|\mathbf{P}}(\mathbf{m}; \mathbf{p}) + \ln f_{\mathbf{P}}(\mathbf{p})]$$

Cet estimateur est appelé *maximum a posteriori* (MAP) et peut être vu comme l'analogie du maximum de vraisemblance pour le cas non pénalisé.

Si maintenant nous nous plaçons dans un cadre linéaire gaussien en choisissant en particulier

$$f_{\mathbf{M}|\mathbf{P}}(\mathbf{m}; \mathbf{p}) \propto \exp \left[-\frac{1}{2} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|_2^2 \right]$$

$$f_{\mathbf{P}}(\mathbf{p}) \propto \exp \left[-\frac{\alpha}{2} \mathbf{F}(\mathbf{p}) \right]$$

nous pouvons retrouver rigoureusement l'estimateur (VII.7). Il y a donc bien à nouveau équivalence entre l'approche déterministe et l'approche probabiliste - on parle ici d'approche bayésienne.

Il est aussi possible de montrer (IDIER 2001) que ce nouvel estimateur est nécessairement biaisé, et qu'annuler le biais reviendrait à choisir $\alpha = 0$, soit annuler la pénalisation, et donc réintroduire l'instabilité du problème.

Régularisation de TIKHONOV et choix de α

Un schéma a en particulier connu un succès indéniable, celui présenté par Andrey N. TIKHONOV dans les années 1970 et pour lequel

$$J(\mathbf{p}_\alpha) = \frac{1}{2} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}_\alpha\|_2^2 + \alpha \|\mathbf{p}_\alpha\|_2^2$$

Cependant le problème du choix du paramètre de régularisation reste entier. L'une des méthodes souvent retenue pour cette détermination est celle proposée par Christian HANSEN dans les années 1990, dite méthode de la courbe en L (HANSEN et O'LEARY 1993). Cette méthode repose sur un compromis entre la minimisation du résidu $\|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}_\alpha\|_2$ et de la norme de la solution $\|\mathbf{p}_\alpha\|_2$ et tire son nom de la forme particulière de la courbe, paramétrée en α , représentant $\log \|\mathbf{p}_\alpha\|_2$ en fonction de $\log \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}_\alpha\|_2$ (cf. Fig. VII.1). La valeur de α à choisir correspond alors au coude de la courbe.

Malgré son efficacité cette méthode souffre de deux défauts : elle est délicate à mettre en œuvre dans les situations où le coude est peu marqué et est coûteuse en calculs puisqu'une reconstruction doit être réalisée pour chaque valeur de α afin de tracer la courbe.

VII.3.2 Régularisation implicite

La régularisation implicite repose sur l'utilisation d'algorithmes itératifs, tels que ceux de type ART (*Algebraic reconstruction technique*) ou descente de gradient, et leur arrêt avant convergence au

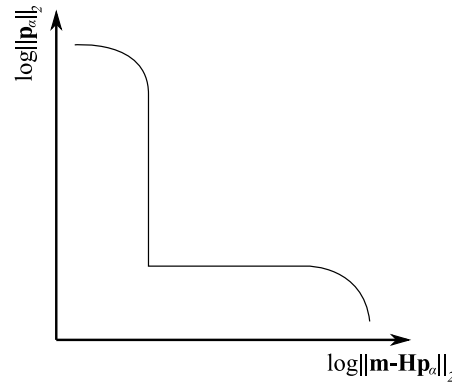


FIGURE VII.1 – Allure caractéristique d'une courbe en L. Figure inspirée de (HANSEN 1994)

bout d'un certain nombre N_i d'itérations. La solution \mathbf{p}_{N_i} alors trouvée est une solution approchée du problème (VII.3). Il est possible de montrer (BERTERO *et al.* 1988) que cet arrêt avant convergence constitue une régularisation dont le paramètre est donné par $\alpha = 1/N_i$.

Cependant, le choix du nombre d'itérations N_i se fait généralement de manière empirique et nécessite à la fois une intervention très « invasive » de l'utilisateur et une bonne connaissance *a priori* de la solution cherchée.

VII.4 Une approche itérative particulière

VII.4.1 Techniques de reconstruction algébriques et gradient conjugué

Comme nous l'avons déjà dit la résolution du problème (VII.3) peut se ramener à la résolution d'un système linéaire (VII.5), ainsi la majorité des algorithmes utilisés dans la littérature sont avant tout des algorithmes de résolution de ce type de système (ARRIDGE et SCHOTLAND 2009). Parmi les plus utilisés, nous pouvons citer les algorithmes de type ART et descente de gradient, ainsi que leurs dérivés SART (*Simultaneous Algebraic reconstruction technique*), SIRT (*Simultaneous Iterative reconstruction technique*) et gradient conjugué (GC).

Les performances du GC et de l'ART sont régulièrement confrontées lors d'études comparatives donnant généralement l'avantage aux techniques algébriques (GAUDETTE *et al.* 2000) (BERNHARD *et al.* 2008). Premier algorithme introduit en tomographie par rayons-X (GORDON *et al.* 1970), l'ART permet de prendre en charge un grand nombre de données et reste donc à ce jour l'algorithme le plus utilisé en tomographie optique. Cependant celui-ci souffre d'un comportement asymptotique cyclique dans certaines situations (CENSOR *et al.* 2001) et nécessite une régularisation implicite.

La méthode du gradient conjugué a été introduite dans les années 1950 par Magnus HESTENES et Eduard STIEFEL pour la résolution de systèmes linéaires (HESTENES et STIEFEL 1952) avant d'être modifiée par R. FLETCHER et C. REEVES en 1964 qui en feront une méthode de minimisation de critère quadratique non contraint (FLETCHER et REEVES 1964). La convergence de cette méthode est assurée pour les critères quadratiques tels que le critère (VII.4) (SUN et YUAN 2006) et il a été montré que si le paramètre considéré n'est pas le nombre d'itérations mais le temps de calcul le GC pouvait s'avérer plus efficace que l'ART (ARRIDGE et SCHWEIGER 1998). Cependant le GC nécessite une réinitialisation régulière de l'algorithme au cours des itérations afin de compenser la dégradation des mises à jour (SUN et YUAN 2006). De plus malgré une programmation relativement aisée, la prise en compte de contraintes, comme la contrainte de positivité, ne peut se faire sans une gymnastique algorithmique lourde.

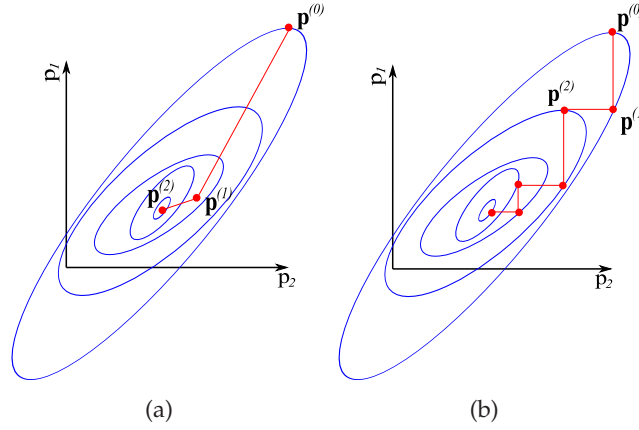


FIGURE VII.2 – Schéma du comportement des algorithmes de type descente de gradient (a) et SSU (b) pour l'optimisation d'un critère quadratique. Celui-ci est représenté en 2D par des courbes de niveaux. $\mathbf{p}^{(0)}$ étant le point de départ, chaque segment représente une itération.

L'ensemble de ces considérations nous ont amenés à nous intéresser à un autre type d'algorithmes nommés algorithmes SSU pour *single-site update*.

VII.4.2 Méthode SSU

Les algorithmes SSU sont des algorithmes de type GAUSS-SIEDEL (FORTIN 2008). Contrairement au gradient conjugué qui à chaque itération met à jour l'ensemble du vecteur \mathbf{p} , ils reposent sur une mise à jour composante par composante. Celles-ci sont donc balayées cycliquement au cours des itérations. Formellement, cela revient à créer la suite $\{\mathbf{p}^{(k)}\}_{k \in \mathbb{N}}$ convergeant vers la vraie valeur \mathbf{p}^* de \mathbf{p} définie par

$$\begin{aligned}\mathbf{p}^{(k)} &= \mathbf{p}^{(k-1)} + u^{(k)} \mathbf{e}_p \\ u^{(k)} &= \operatorname{argmin}_{u \in \mathbb{R}} J(\mathbf{p}^{(k-1)} + u \mathbf{e}_p)\end{aligned}$$

où les $(\mathbf{e}_1, \dots, \mathbf{e}_p)$ sont les vecteurs de la base canonique.

Le pas de mise à jour se calcule alors simplement en résolvant l'équation

$$\frac{\partial}{\partial u} J(\mathbf{p}^{(k-1)} + u \mathbf{e}_p) = 0$$

où

$$\begin{aligned}J(\mathbf{p}^{(k-1)} + u \mathbf{e}_p) &= \frac{1}{2} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}(\mathbf{p}^{(k-1)} + u \mathbf{e}_p)\|^2 \\ &= \frac{1}{2} \mathbf{p}^t \mathbf{G} \mathbf{p} + \mathbf{b}^t \mathbf{p} + \mathbf{c} + u \mathbf{e}_p^t \mathbf{b} + u \mathbf{p}^t \mathbf{G} \mathbf{e}_p + \frac{1}{2} u^2 \mathbf{e}_p^t \mathbf{G} \mathbf{e}_p \\ \frac{\partial}{\partial u} J(\mathbf{p}^{(k-1)} + u \mathbf{e}_p) &= u \mathbf{e}_p^t \mathbf{b} + u \mathbf{p}^t \mathbf{G} \mathbf{e}_p + u \mathbf{e}_p^t \mathbf{G} \mathbf{e}_p\end{aligned}$$

soit

$$u = -\frac{(\mathbf{G} \mathbf{p} + \mathbf{b}^t) \mathbf{e}_p}{\mathbf{e}_p^t \mathbf{G} \mathbf{e}_p}$$

en rappelant que $\mathbf{G} = \mathbf{H}^t\mathbf{H}$, $\mathbf{b} = -\mathbf{H}^t\mathbf{m}$ et $\mathbf{c} = 1/2\|\mathbf{m}\|_2^2$.

La convergence de la méthode est assurée asymptotiquement par la convexité du critère J (BERTSEKAS 1995). L'intérêt majeur de cette technique est sa facilité de mise en œuvre, qui se passe en particulier d'un calcul de dérivée, et qui conduit à des coûts d'implémentation très réduits appréciés pour l'optimisation de systèmes de grande taille (BOUMAN et SAUER 1993). Un autre atout de taille est la possibilité d'imposer des contraintes sans problème algorithmique particulier. Par exemple, la contrainte de positivité des composantes de \mathbf{p} passe simplement par leur mise à zéro si leur mise à jour est négative. Cette contrainte est naturelle en tomographie optique de luminescence dans le cadre de la localisation de source et la facilité de son implémentation a été l'un des arguments qui nous a poussés à choisir les méthodes SSU.

Il faut cependant noter que la vitesse de convergence de cette méthode est fortement liée à l'ordre de mise à jour des composantes. L'efficacité de la méthode peut alors en être fortement dégradée, ce qui peut expliquer pourquoi cette dernière reste pour l'instant peu utilisée en tomographie optique.

VII.5 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre introductif à la théorie des problèmes inverses, nous avons présenté les notions de problèmes mal posés et mal conditionnés ainsi que les difficultés qui leur étaient liées. Nous nous sommes principalement focalisés sur l'inversion par optimisation de critère, pénalisé ou non. Nous nous sommes aussi attachés à faire le lien entre l'approche déterministe classiquement rencontrée dans la littérature de la communauté physicienne et l'approche statistique encore marginale (YE *et al.* 1999). Cependant cette approche est intéressante à plusieurs niveaux. Elle offre tout d'abord un cadre cohérent et rigoureux à l'inversion englobant et généralisant la notion de pénalisation, mais elle offre aussi des outils puissants de caractérisation comme la borne de CRAMÉR-RAO étudiée au chapitre IV. Enfin nous avons présenté un algorithme itératif (SSU) encore peu utilisé en tomographie optique mais qui nous semble présenter un potentiel intéressant pour la localisation de sources luminescentes. Il constituera la base de la procédure d'inversion développée dans le chapitre suivant.

Chapitre VIII

Reconstructions sur données numériques

Table des matières

VIII.1	Présentation du modèle étudié	98
VIII.1.1	L'échantillon test numérique	98
VIII.1.2	Paramétrisation du problème	99
VIII.1.3	Les mesures	99
VIII.1.4	Le modèle direct	100
VIII.2	La procédure d'inversion	100
VIII.2.1	Initialisation de la procédure	101
VIII.2.2	Optimisation du critère	102
VIII.3	Localisation de sources ponctuelles	102
VIII.3.1	Localisation d'une source unique	102
	Reconstruction à partir de mesures non bruitées	102
	Reconstruction à partir de mesures bruitées	107
VIII.3.2	Discussion	108
VIII.3.3	Localisation de plusieurs sources	108
	Reconstructions à partir de mesures non bruitées	109
	Reconstructions à partir de mesures bruitées	110
VIII.3.4	Discussion	111
VIII.4	Conclusion du chapitre	112

A PARTIR de certains outils présentés dans le chapitre précédent, une procédure d'inversion a été mise au point. L'objectif *in fine* est de démontrer la faisabilité d'une reconstruction tomographique sur l'appareil d'imagerie commercial de la société QUIDD, le QOS (*Quidd Optical System*), puis de mettre au point la première version d'une fonctionnalité tomographique plus complète destinée à être installée sur l'imageur. La simplicité de ce premier travail a été principalement imposée par la configuration actuelle du système expérimental et la volonté de fournir la preuve de concept en suivant la méthodologie exposée au chapitre suivant. Il était de plus nécessaire de mettre en oeuvre une technique flexible pouvant s'adapter aux développements technologiques futurs du QOS. L'objectif est donc de mettre en place une procédure rapide, robuste, versatile et facilement modifiable. Dans ce chapitre nous introduisons et testons cette procédure sur des données générées numériquement.

VIII.1 Présentation du modèle étudié

Dans ce chapitre nous considérons le problème canonique évoqué au chapitre IV : la localisation de sources ponctuelles dans un milieu homogène. Nous nous plaçons en particulier dans une configuration de type bioluminescence, c'est-à-dire dans le cas de sources dont l'émission ne dépend pas d'une excitation lumineuse.

VIII.1.1 L'échantillon test numérique

Le système étudié est le milieu effectif homogène (Fig. VIII.1) introduit au chapitre V dont nous rappelons les caractéristiques dans la table VIII.1.

n	g	μ_s [mm^{-1}]	μ_a [mm^{-1}]	Epaisseur [mm]
1.38	0.9	36.7	0.029	9

TABLE VIII.1 – Caractéristiques optiques et géométriques du milieu

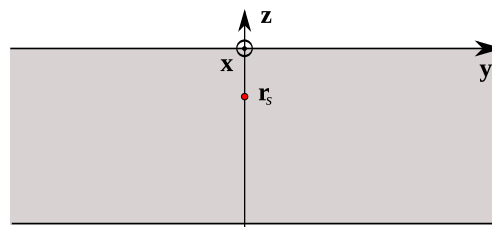


FIGURE VIII.1 – Milieu homogène effectif et conventions choisies

Le repère a été choisi de manière à ce que la couche soit infinie dans le plan xy et de façon à placer la côte $z = 0$ au niveau de la face supérieure (cf. Fig. VIII.1). Le volume d'intérêt est délimité par l'épaisseur de la couche et la dimension du champ de vue, une zone carrée de $18\text{mm} \times 18\text{mm}$.

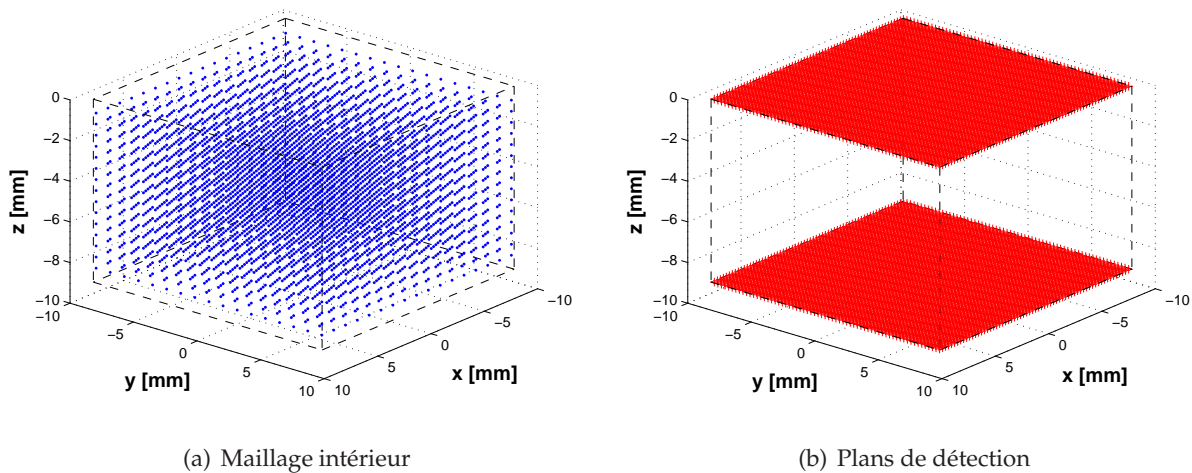


FIGURE VIII.2 – Géométrie choisie pour les reconstructions numériques. Les points bleus représentent le centre des voxels intérieurs. Les plans de détection sont représentés en rouge.

VIII.1.2 Paramétrisation du problème

L'intérieur de ce volume d'intérêt a été discrétisé en 4335 volumes élémentaires, ou voxels appelés aussi par la suite sites ou positions, de dimension $1.11\text{mm} \times 1.11\text{mm} \times 0.55\text{mm}$ soit $4l_{\text{tr}} \times 4l_{\text{tr}} \times 2l_{\text{tr}}$ (cf. Fig. VIII.2(a)). Le centre de chaque voxel correspond à une position possible de source. À la l -ième position est associée une intensité β_l de la source bioluminescente dans le voxel l , donnée en Watts. L'ensemble de ces intensités est regroupé dans un vecteur paramètre $\mathbf{p} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_{4335})$. Le but de la procédure peut alors être vu comme la reconstruction de « cartes » d'intensités de sources.

VIII.1.3 Les mesures

La géométrie de détection a été choisie en fonction des résultats du chapitre V : deux plans encadrant la couche (cf. Fig. VIII.2(b)). Ceux-ci sont arbitrairement divisés en 64 pixels détectant un signal sur 2π sr. Cela correspond à une situation où les capteurs seraient au contact physique du milieu. L'ensemble des 8192 mesures, ou données, est regroupé dans le vecteur d'observation \mathbf{m} .

Afin d'éviter de commettre le *crime inverse* - inverser des mesures avec le même modèle que celui ayant servi à les générer - les données seront générées en résolvant l'ETR par méthode de MONTE-CARLO (MMC) et, éventuellement, légèrement perturbées par un bruit d'instrumentation, modélisé par un bruit blanc additif gaussien de moyenne nulle. Pour avoir un niveau de bruit visible sur les mesures, la variance est arbitrairement choisie à 5% de la valeur maximale des mesures.

Quel que soit le nombre de sources présentes dans le milieu, les données sont dans un premier temps générées pour une source ponctuelle. Les symétries du problème permettent alors de calculer les résultats de la MMC sur un maillage en coordonnées cylindriques. Les résultats sont ensuite adaptés sur le maillage de détection cartésien défini par la figure VIII.2(b), puis, dans le cas où plusieurs sources sont présentes, leurs différentes contributions sont ajoutées pour donner les images mesurées finales.

Il est alors possible de noter que, même sans bruit gaussien supplémentaire, les mesures seront

entachées d'un certain nombre de bruits de modèle : le bruit dû à l'erreur de maillage des plans de détection, le bruit dû à l'erreur de maillage du volume, en effet la source réelle ne se situera pas forcément exactement au centre d'un des voxels définis plus haut, et enfin le bruit dû à l'erreur de modèle de propagation utilisé pour la reconstruction (qui ne sera pas l'ETR).

VIII.1.4 Le modèle direct

Le modèle de propagation choisi est l'approximation de la diffusion dans le cas statique. La grandeur considérée est le flux défini au chapitre II et donné par

$$\mathcal{J}_n(\mathbf{r}) = -D\mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r})$$

où $D = c_{tr}/3$ est le coefficient de diffusion, et \mathcal{U} la densité d'énergie.

La surface des pixels des plans de détection est supposée suffisamment faible pour faire l'hypothèse que le signal est uniforme sur chaque pixel, et les voxels sont considérés comme des sources ponctuelles repérées par leur centre. La densité d'énergie est alors directement calculée à partir de la fonction de GREEN d'une tranche donnée par la méthode des images

$$\mathcal{G}(\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v) = \frac{1}{D} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \left[\frac{\exp\left(i\kappa \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v^{(k)}\|\right)}{\|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_v^{(k)}\|} - \frac{\exp\left(i\kappa \|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_i^{(k)}\|\right)}{\|\mathbf{r}_d - \mathbf{r}_i^{(k)}\|} \right]$$

avec

$$\mathbf{r}_v^{(k)} = \begin{cases} x_v \\ y_v \\ z_k = z_v + 2kd + 4kz_b \end{cases}, \quad \mathbf{r}_i^{(k)} = \begin{cases} x_v \\ y_v \\ z_i = \begin{cases} -z_v + 2kd + (4kd + 2)z_b, & \text{(face du haut)} \\ -z_v + (2k - 2)d + (4kd - 2)z_b, & \text{(face du bas)} \end{cases} \end{cases}$$

où d est l'épaisseur de la tranche, z_b la longueur extrapolée définie au chapitre III, (x_v, y_v, z_v) les coordonnées du centre d'un voxel et \mathbf{r}_d la position du centre d'un pixel de détection.

L'ensemble des signaux générés par l'ensemble des voxels est regroupé dans une matrice \mathbf{H} de dimension 8192×4335 . Celle-ci est alors donnée directement par le gradient de la fonction de GREEN. Si nous notons h_{jl} l'élément de \mathbf{H} à la j -ème ligne et à la l -ième colonne, nous avons simplement

$$h_{jl} = -D\mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{G}(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_l)$$

Le modèle discret linéaire ainsi choisi peut alors simplement s'écrire sous la forme $\mathbf{m} = \mathbf{H}\mathbf{p}$.

VIII.2 La procédure d'inversion

Pour les raisons évoquées au chapitre précédent, la procédure d'inversion sera centrée sur l'optimisation du critère quadratique sous contrainte de positivité suivant

$$\mathbf{p} \in \mathbb{R}_+^P, \quad J(\mathbf{p}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|_2^2 = \frac{1}{2} \mathbf{p}^t \mathbf{G}\mathbf{p} + \mathbf{b}^t \mathbf{p} + \mathbf{c}$$

par utilisation de la méthode SSU.

Un rapide calcul du nombre de condition (ou conditionnement) de la matrice \mathbf{G} permet de voir que le problème est très mal conditionné, $\text{Cond}(\mathbf{G}) \approx 4 \times 10^{14} \gg 1$ et nécessite donc d'être régularisé. Nous avons choisi dans cette partie une méthode de régularisation différente des méthodes classiques présentées au chapitre précédent. En effet on peut remarquer que le conditionnement du problème s'améliore si le nombre d'éléments de \mathbf{G} diminue ce qui revient à diminuer le nombre de voxels sur lesquels l'algorithme d'optimisation va itérer (cf Fig. VIII.3). Cette approche dispose d'un autre avantage : la diminution du nombre de voxels à mettre à jour permet aussi d'accélérer la convergence de l'algorithme SSU.

La procédure d'inversion se déroule donc en deux étapes : une première étape d'initialisation par laquelle le nombre de voxels est réduit une première fois, puis l'étape d'optimisation proprement dite.

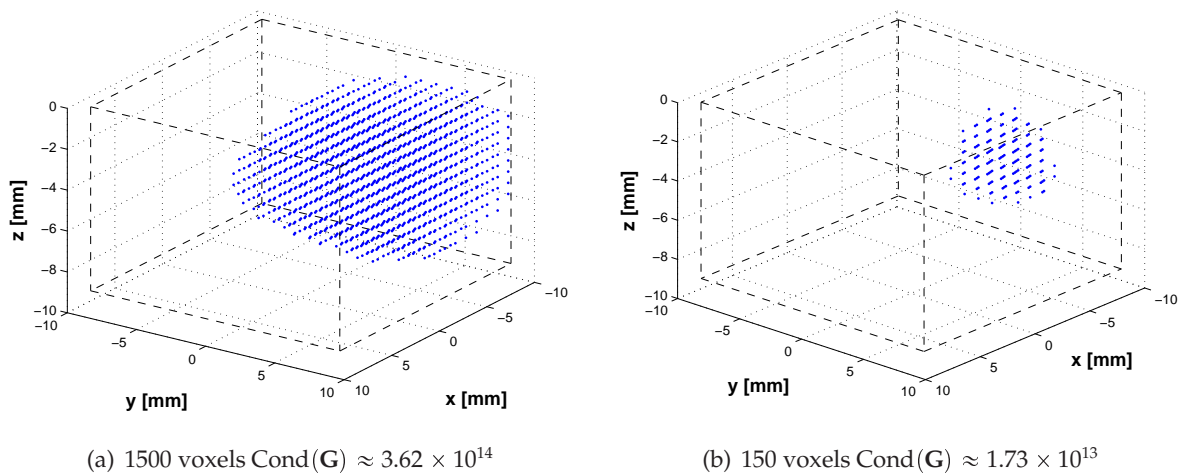


FIGURE VIII.3 – Evolution du nombre de condition de la matrice \mathbf{G} pour deux valeurs du nombre de voxels.

VIII.2.1 Initialisation de la procédure

Cette première étape consiste donc à diminuer le nombre de voxels, c'est-à-dire le nombre de sources ponctuelles potentielles. L'idée est alors de ne garder que les positions ayant le plus de chance de contenir effectivement une source.

La matrice \mathbf{H} est construite de manière à ce que le nombre de colonnes correspondent au nombre de voxels et le nombre de lignes au nombre de pixels des plans de détection. Ainsi chaque colonne de \mathbf{H} représente l'image sur les plans de détection due à une source placée dans un voxel donné. Il est donc possible de se représenter \mathbf{H} comme une base de données contenant toutes les images mesurables pour l'ensemble des voxels. L'idée est donc de comparer le vecteur de mesures \mathbf{m} à l'ensemble de ces images potentielles et de quantifier leur ressemblance. Une manière de faire consiste à calculer la projection de \mathbf{m} sur cette base de données, c'est-à-dire à calculer un vecteur \mathbf{p}^{init} tel que ses composantes p_l^{init} s'écrivent

$$p_l^{\text{init}} = \frac{\mathbf{h}_l^t \mathbf{m}}{\|\mathbf{h}_l\| \|\mathbf{m}\|}$$

où \mathbf{h}_l est la l -ème colonne de \mathbf{H} . En se souvenant que $\mathbf{h}_l^t \mathbf{m}$ est le produit scalaire de \mathbf{h}_l par \mathbf{m} , on peut constater que p_l^{init} est homogène à un cosinus et que plus celui-ci est proche de 1 plus la

solution représentée par \mathbf{h}_l est probable. En effet imaginons un instant la situation où le signal sur les capteurs est uniquement dû à une source d'intensité unité et qu'aucun bruit n'entâche les mesures. Il est facile de voir que l'une des colonnes de la matrice \mathbf{H} correspondra alors exactement à \mathbf{m} et que la composante de \mathbf{p}^{init} associée vaudra rigoureusement 1.

L'étape d'initialisation consiste donc à calculer \mathbf{p}^{init} à partir des données et à ne garder que les colonnes de \mathbf{H} (ou les sites) correspondant à certaines valeurs des p_l^{init} .

L'ordre de mise à jour jouant un rôle important dans la convergence de l'algorithme, la procédure a été conçue de manière à ce que l'algorithme mette à jour en priorité les voxels ayant le plus de chance de contenir une source, c'est-à-dire qu'il met à jour les voxels par ordre de p_l^{init} décroissants.

VIII.2.2 Optimisation du critère

L'optimisation du critère se fait par méthode SSU. Le principal argument d'utilisation de cette technique est sa simplicité de programmation qui permet une prise en compte de la contrainte de positivité ainsi que la possibilité de programmer très simplement la réduction progressive du nombre de sites à mettre à jour. D'un point de vue technique cela revient à ne plus faire la mise à jour de certains voxels pour lesquels l'intensité trouvée est négligeable après un certain nombre d'itérations. Dans la suite nous choisirons de ne plus mettre à jour des positions pour lesquelles l'intensité associée est inférieure à 5% de l'intensité maximale trouvée par l'algorithme au bout de 10 itérations, c'est-à-dire après que chaque site ait été mis à jour 10 fois. Cela a aussi l'intérêt d'accélérer progressivement la convergence de l'algorithme au fur et à mesure de l'optimisation.

VIII.3 Localisation de sources ponctuelles

Dans la suite nous testerons l'algorithme afin de localiser et d'estimer l'intensité de sources ponctuelles. Il est important de noter qu'aucune information *a priori* concernant le nombre de sources ou leur caractère ponctuel n'a été ajouté de manière explicite dans le code de la procédure. Cependant le choix du seuil de la carte d'initialisation, c'est-à-dire du nombre de positions mises à jour, ainsi que la méthode de réduction du nombre de sites sont fortement liés au nombre et à la forme des sources.

VIII.3.1 Localisation d'une source unique

Nous nous intéressons dans un premier temps à la localisation d'une source ponctuelle située au point de coordonnées $(-3.33\text{mm}, 4.44\text{mm}, -3.5\text{mm})$ (cf Fig. VIII.4).

Reconstruction à partir de mesures non bruitées

Nous considérons tout d'abord que les mesures sont uniquement perturbées par les erreurs de modèle évoquées à la section VIII.1.3. La figure VIII.5 montre alors les images générées numériquement par méthode de MONTE-CARLO.

La figure VIII.6 représente la carte d'initialisation \mathbf{p}^{init} sous la forme de coupes dans les trois plans. Il est alors facile de remarquer que cette carte délimite une zone à peu près centrée sur la position réelle de la source. Le seuil de valeur des p_i^{init} a été choisi de sorte à ne garder que 150 sites dans cette zone (cf. Fig VIII.3.b).

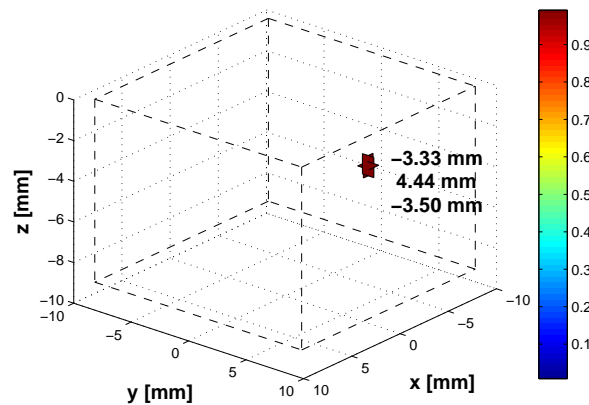
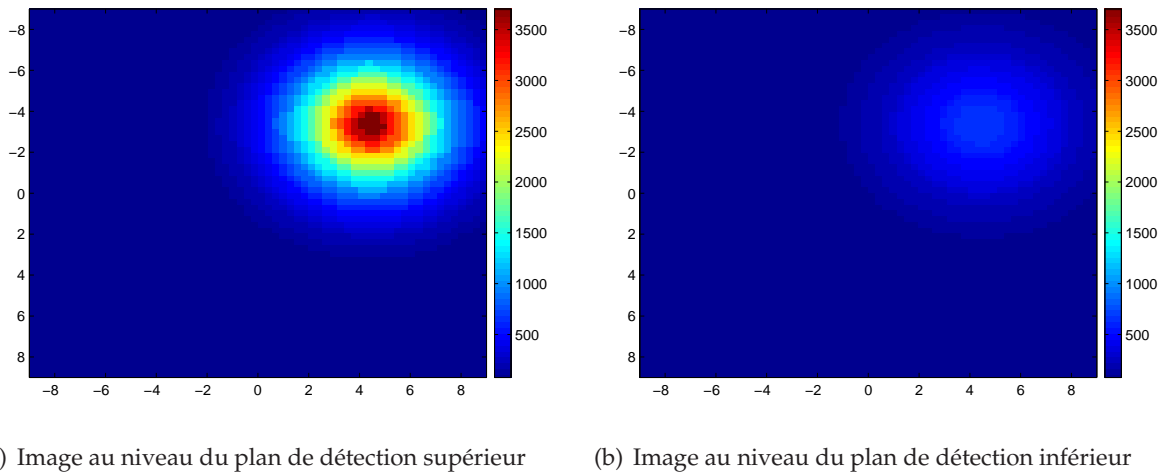


FIGURE VIII.4 – Position de la source ponctuelle



(a) Image au niveau du plan de détection supérieur

(b) Image au niveau du plan de détection inférieur

FIGURE VIII.5 – Images sur les deux plans de détection pour une source ponctuelle

L'étape d'optimisation est alors faite sur ce nombre réduit de sites. Les résultats sont présentés sur la figure VIII.8. Afin de montrer le caractère instable du problème non régularisé, nous avons aussi affiché les résultats non régularisés donnés par un algorithme conventionnel du gradient conjugué et par une fonction d'inversion utilisée en « boîte noire », la division par la gauche du logiciel MATLAB. Les intensités ont été normalisées par l'intensité théorique de la source qui a été fixée à 1W. L'inversion par méthode SSU permet de retrouver une source située en $(-3.33\text{mm}, 4.44\text{mm}, -3.41\text{mm})$, soit une erreur de 0.09 mm sur la profondeur, avec une intensité d'environ 0.84, soit une erreur de 16%. Les erreurs de modèles entraînent en effet une repartition de l'intensité de la source sur d'autres sites. La prise en compte des intensités associées à quatre positions adjacentes à celle de la source réelle permet de retrouver une intensité globale de 0.93 et donc de baisser l'erreur à 7%. L'instabilité du problème empêche par contre les deux autres procédures d'aboutir à une solution acceptable.

Une autre série de reconstructions a été effectuée dans le cas extrême où, suite à l'initialisation, seuls 5 voxels ont été conservés. Les résultats sont résumés dans la table VIII.2 et sur les courbes de la figure VIII.8. Nous pouvons alors remarquer que la méthode SSU converge vers le même résultat que précédemment avec une légère erreur sur la profondeur de la source. L'intensité de la source est toujours sousestimée. La prise en compte cette fois-ci d'un seul autre site permet de retrouver une intensité globale de 1.094 soit une erreur d'environ 9%. Les méthodes du GC et de la

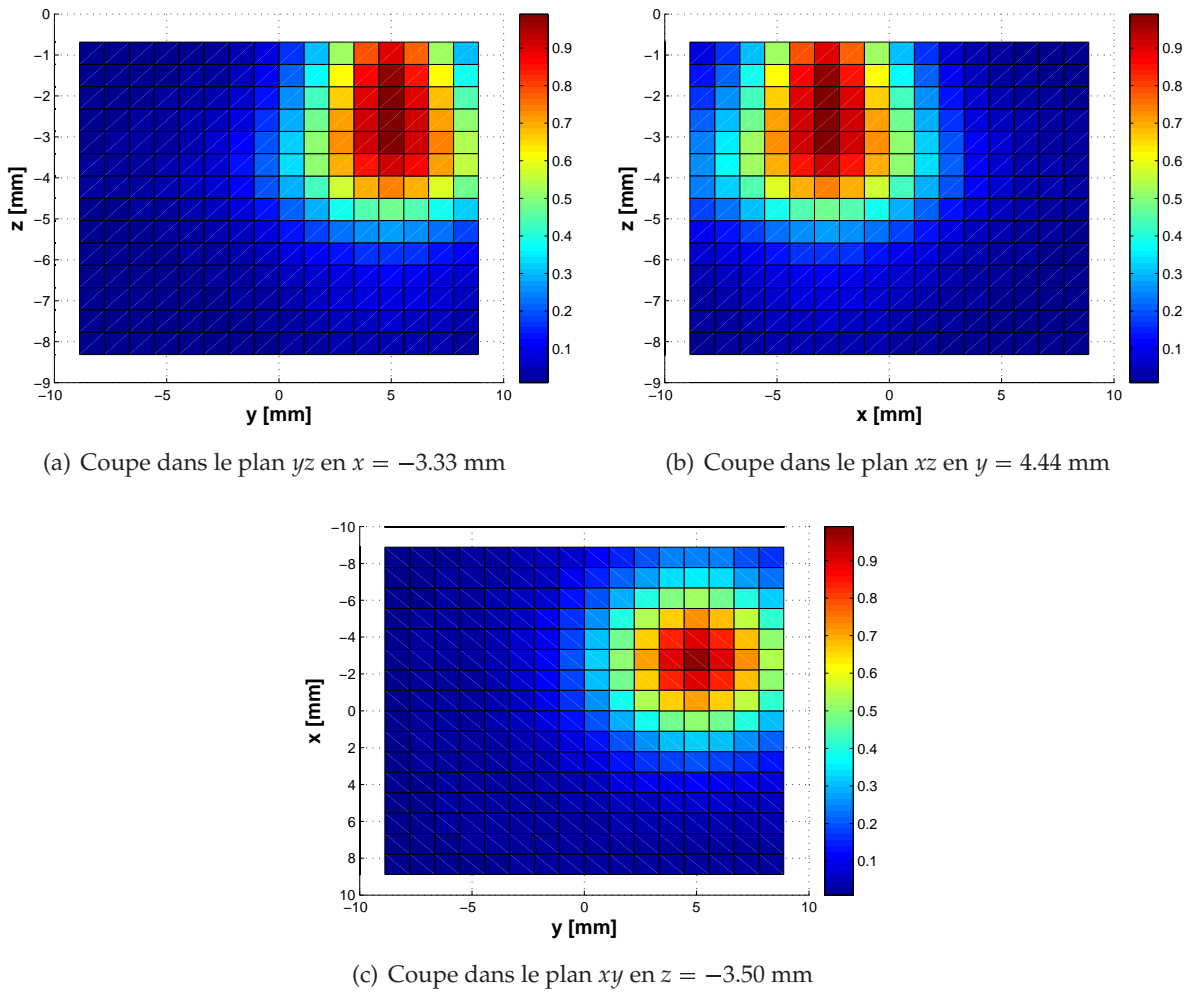
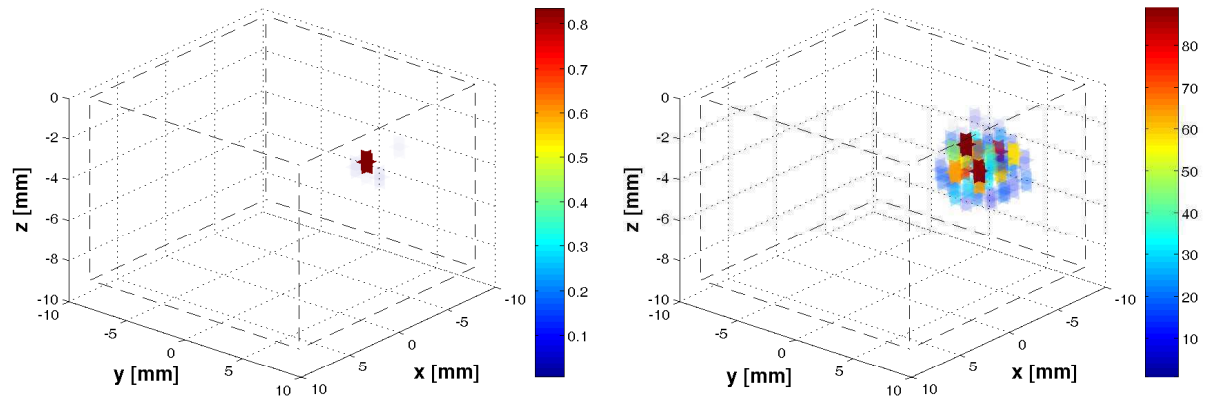


FIGURE VIII.6 – Trois coupes représentant la carte d'initialisation \mathbf{p}^{init}

division par la gauche affichent cette fois-ci des résultats beaucoup plus exploitables. Elles sont en particulier capables de localiser la source avec la même précision que la méthode SSU. Cependant elles surestiment son intensité de plus 350%. Nous pouvons voir ici une influence de la contrainte de positivité. Les deux dernières méthodes n'étant pas contraintes, elles peuvent compenser un surplus d'énergie par l'ajout de sources d'intensité négative entraînant une dégradation de l'estimation de l'intensité de la source réelle. Les méthodes de type SSU démontrent ici tout leur intérêt pour la reconstruction de sources lumineuses.

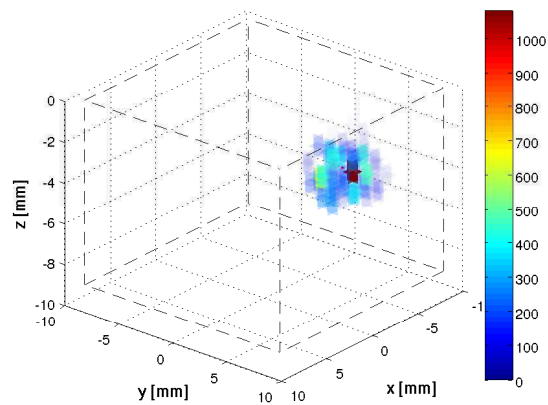
	source réelle	résultats par SSU	résultats par GC	résultats par MATLAB
x	-3.33 mm	-3.33 mm	-3.33 mm	-3.33 mm
y	4.44 mm	4.44 mm	4.44 mm	4.44 mm
z	-3.5 mm	-3.41 mm	-3.41 mm	-3.41 mm
intensité	1.000	0.882	3.867	3.867

TABLE VIII.2 – Résultats des reconstructions pour les trois méthodes



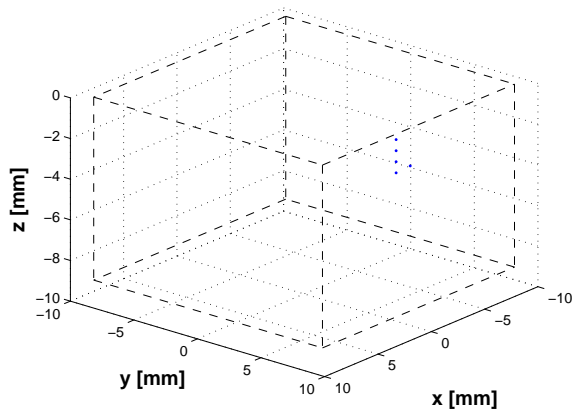
(a) Reconstruction par méthode SSU

(b) Reconstruction par gradient conjugué

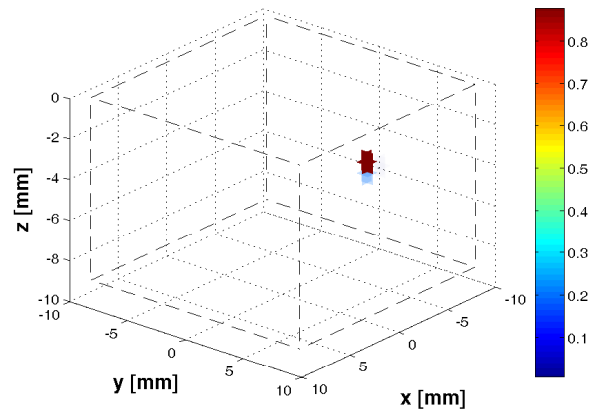


(c) Inversion par division par la gauche en MATLAB

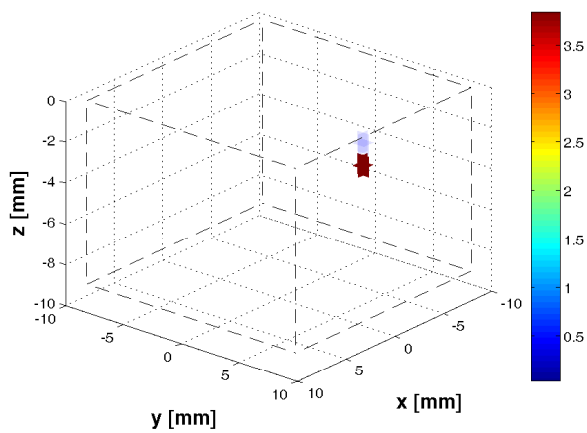
FIGURE VIII.7 – Résultats des reconstructions sur 150 sites par les trois approches : (a) SSU (b) GC (c) division par la gauche, à partir de mesures non bruitées. Pour les procédures (b) et (c) seuls les voxels ayant une intensité positive sont représentés. Le point rouge indique la position réelle de la source.



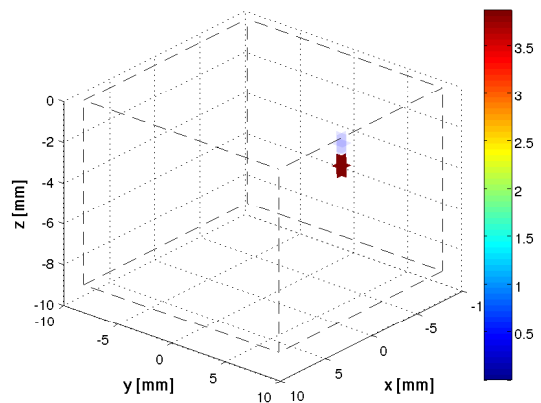
(a) Nombre de voxels à mettre à jour après initialisation



(b) Reconstruction par méthode SSU



(c) Reconstruction par gradient conjugué



(d) Inversion par division à gauche en MATLAB

FIGURE VIII.8 – Résultats des reconstructions sur 5 sites par les trois approches (a) SSU (b) GC (c) division par la gauche, à partir de mesures non bruitées. Pour les procédures (b) et (c) seuls les voxels ayant une intensité positive sont représentés. Le point rouge indique la position réelle de la source.

Reconstruction à partir de mesures bruitées

Les mesures sont maintenant perturbées par un bruit additif gaussien (cf Fig. VIII.9) supposé blanc pouvant être assimilé à un bruit d'instrumentation de type bruit thermique par exemple. Le choix de ce type de bruit est aussi sous-entendu par l'approche choisie. En effet le fait de travailler sur la minimisation du critère des moindres carrés suppose un *a priori* de bruit gaussien (cf Chap. IV et VII).

L'intérêt de travailler sur des mesures numériques bruitées est principalement de tester la robustesse de la procédure au bruit. Comme précédemment une première inversion est réalisée sur un nombre de sites réduit à 150 puis une seconde est faite à partir de 5 voxels. Le caractère instable du problème empêchant d'exploiter toute méthode d'inversion non régularisée, seuls les résultats de la méthode SSU sont présentés (cf. Fig. VIII.10 et Table VIII.3)

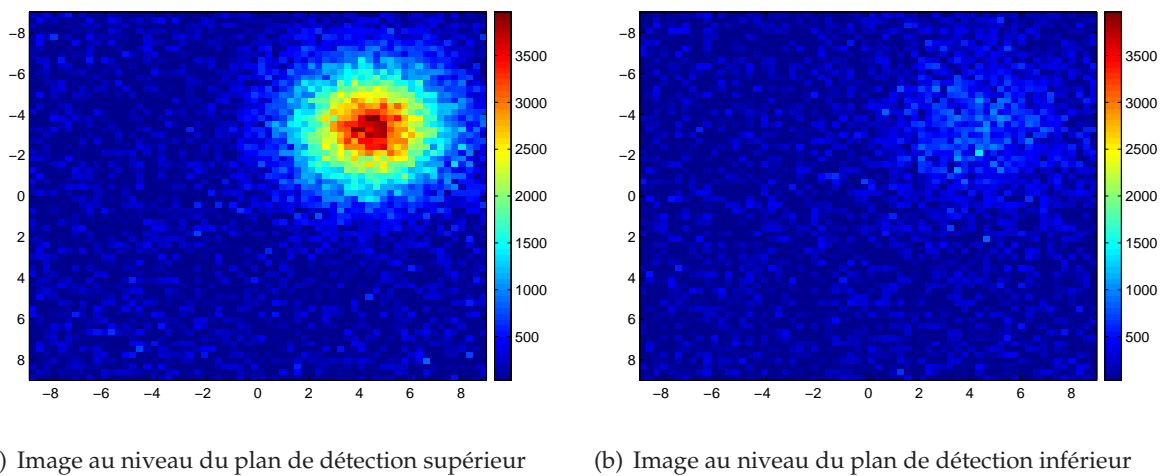


FIGURE VIII.9 – Images en présence de bruit sur les deux plans de détection pour une source ponctuelle

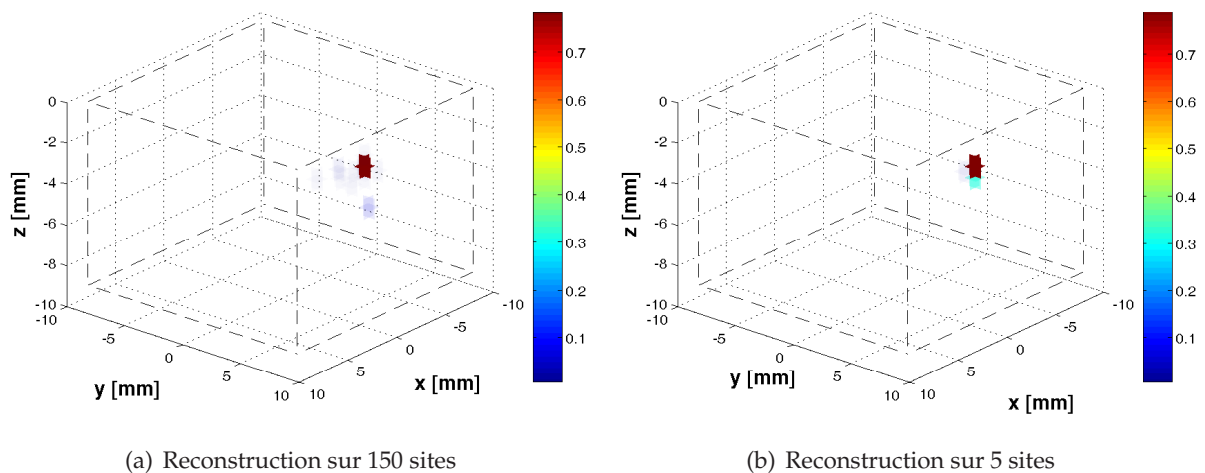


FIGURE VIII.10 – Résultats des reconstructions par méthode SSU à partir de mesures bruitées pour différents nombre de sites. Le point rouge indique la position réelle de la source.

Dans les deux cas, l'algorithme démontre une bonne robustesse sur la localisation de la source. Cependant la présence du bruit dégrade légèrement l'estimation de son intensité en particulier dans le cas de l'optimisation sur 150 sites où l'erreur est de plus de 20%. Dans le cas de l'inversion

	source réelle	résultats pour 150 sites	résultats pour 5 sites
x	-3.33 mm	-3.33 mm	-3.33 mm
y	4.44 mm	4.44 mm	4.44 mm
z	-3.5 mm	-3.41 mm	-3.41 mm
intensité	1.000	0.789	0.792

TABLE VIII.3 – Résultats des reconstructions pour différentes tailles du volume mis à jour

sur 5 voxels par contre, la prise en compte de l'intensité du site adjacent situé juste en dessous de la position reconstruite permet de trouver une intensité globale de 1.10, soit une surestimation de 10% seulement.

VIII.3.2 Discussion

Cette première série de reconstructions est encourageante. La structure actuelle de la procédure démontre une bonne capacité à localiser la source ponctuelle et ce, malgré les bruits de modèle, bruits qui peuvent expliquer les erreurs sur l'estimation des intensités. En effet la source ne se trouve pas tout à fait sur une position permise par le maillage intérieur choisi. L'algorithme SSU tend alors à positionner la source sur une maille située légèrement au dessus de la position réelle de la source et sous estime donc son intensité. Cet effet est accentué en présence de bruit de mesure.

VIII.3.3 Localisation de plusieurs sources

Dans cette section nous nous intéressons à la capacité de l'algorithme à localiser plusieurs sources ponctuelles présentes simultanément, ici trois. Le but est en particulier d'étudier l'influence de la présence d'autres sources sur la reconstruction d'une source. La figure VIII.11 résume les positions de trois sources. Il faut noter ici que seule la capacité de localisation nous intéresse et non pas la résolution spatiale de l'algorithme, c'est-à-dire sa faculté à séparer de sources proches l'une de l'autre. C'est pourquoi les sources seront placées suffisamment loin l'une de l'autre de manière à être correctement résolues.

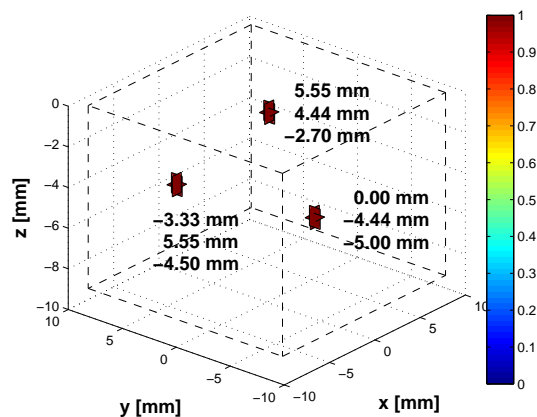


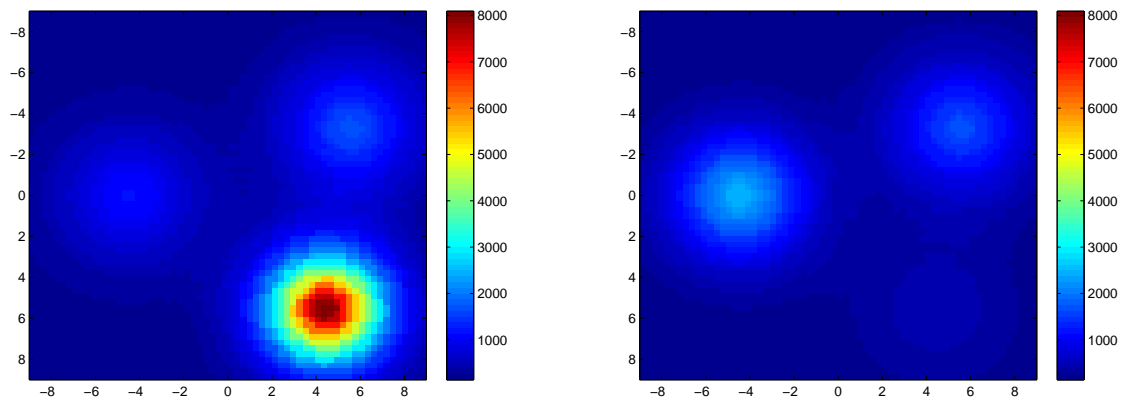
FIGURE VIII.11 – Position des trois sources ponctuelles

	coordonnées [mm]
source 1	(5.55, 4.44, -2.70)
source 2	(-3.33, 5.55, -4.50)
source 3	(0.00, -4.44, -5.00)

TABLE VIII.4 – Coordonnées des trois sources

Reconstructions à partir de mesures non bruitées

Comme dans le cas de la source ponctuelle, nous commençons par réaliser des reconstructions sur des mesures non bruitées (cf Fig. VIII.12).



(a) Image au niveau du plan de détection supérieur

(b) Image au niveau du plan de détection inférieur

FIGURE VIII.12 – Images sur les deux plans de détection pour les trois sources ponctuelles de la figure VIII.11

Les figures VIII.13, VIII.14 et VIII.15 présentent des coupes de la carte d'initialisation prises aux coordonnées des trois sources. Il est encourageant de voir se dégager clairement trois zones centrées sur chacune des sources mêmes pour les sources profondément enfouies. Cependant les valeurs des p_l^{init} associées à ces sources étant plus faibles que pour les sources plus en surface, un seuillage trop sévère de la carte d'initialisation risque de forcer l'algorithme à « oublier » certaines sources. La situation extrême à 5 voxels étudiée dans le cas d'une source ponctuelle ne pourra pas être reproduite ici et l'algorithme devra itérer sur un plus grand nombre de sites, ralentissant de fait son exécution. Afin de maintenir un rapport sources/nombre de sites constant, le seuil de l'initialisation sera choisi de manière à conserver 150 sites (cf. Fig. VIII.16).

Les résultats de l'inversion par méthode SSU sont résumés dans la table VIII.5 et sur la figure VIII.17. Nous pouvons alors constater que la procédure arrive globalement à retrouver les trois sources avec des erreurs sur la profondeur ne dépassant pas le demi millimètre, soit environ $2l_{\text{tr}}$. Si les intensités des sources 1 et 3 sont reconstruites avec moins de 5% d'erreur, celle de la source 2 située au milieu du slab est moins bien estimée. L'intensité a en particulier été répartie sur trois voxels. En ne considérant que le voxel de plus forte intensité, nous sousestimons celle-ci de 37%. Cependant si nous prenons aussi en compte l'intensité des deux voxels adjacents nous obtenons une intensité total de 1.155 soit une erreur ramenée à un peu moins de 16%.

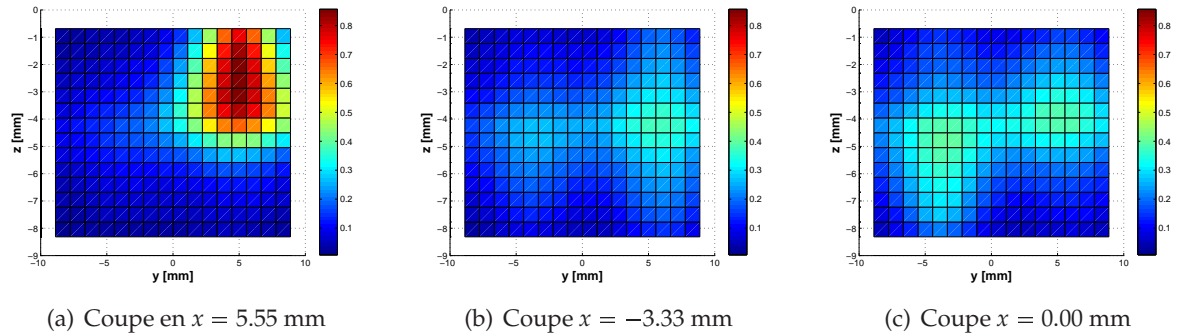


FIGURE VIII.13 – Coupes de la carte d'initialisation \mathbf{p}^{init} dans le plan yz à trois abscisses x correspondant aux positions des sources

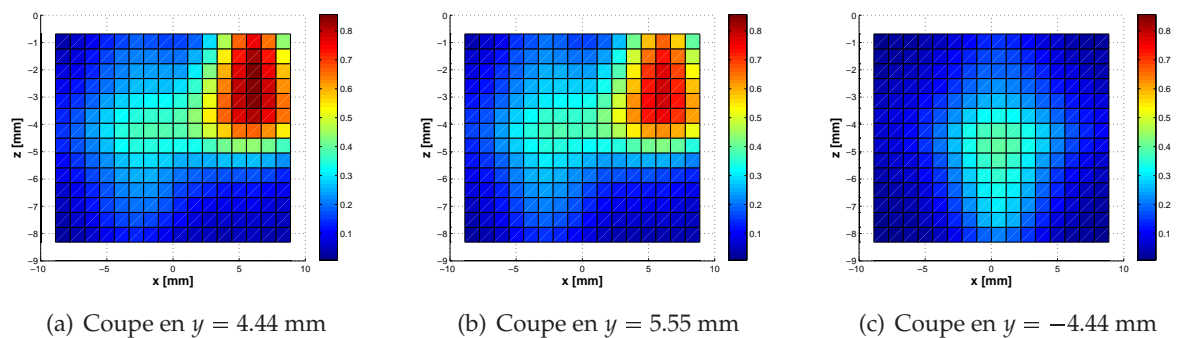


FIGURE VIII.14 – Coupes de la carte d'initialisation \mathbf{p}^{init} dans le plan xz à trois ordonnées y correspondant aux positions des sources

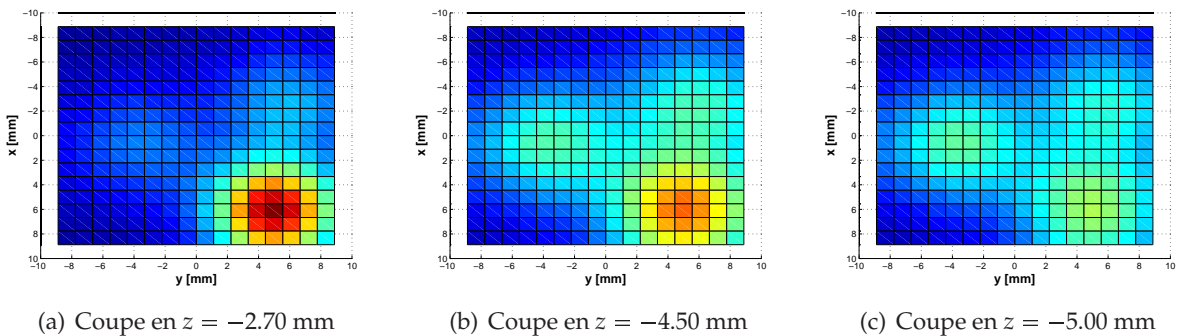


FIGURE VIII.15 – Coupes de la carte d'initialisation \mathbf{p}^{init} dans le plan xy à trois côtes z correspondant aux positions des sources

Reconstructions à partir de mesures bruitées

Les mesures sont à nouveau perturbées par un bruit gaussien modélisant un bruit d'instrumentation (cf Fig. VIII.18). Nous pouvons remarquer que visuellement les signaux produits par les sources 2 et 3, bien que toujours visibles, sont fortement altérés par le bruit.

La figure VIII.19 et la table VIII.6 présentent le résultat de l'inversion par méthode SSU. Là encore l'algorithme démontre une bonne robustesse au bruit. Les résultats pour les sources 1 et 3 sont en particulier très proches de ceux trouvés pour des mesures non bruitées, l'estimation des intensités se trouve légèrement dégradée par la présence du bruit mais l'erreur reste inférieure

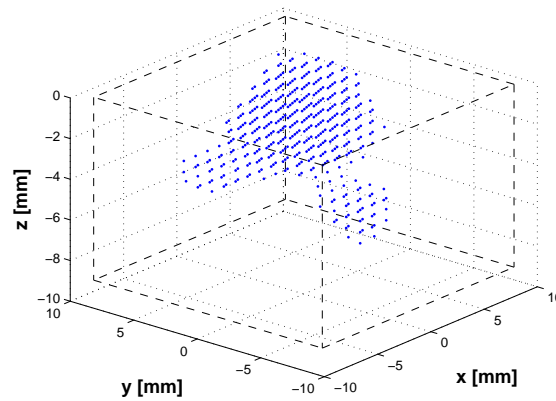


FIGURE VIII.16 – Sites mis à jour après l'étape d'initialisation

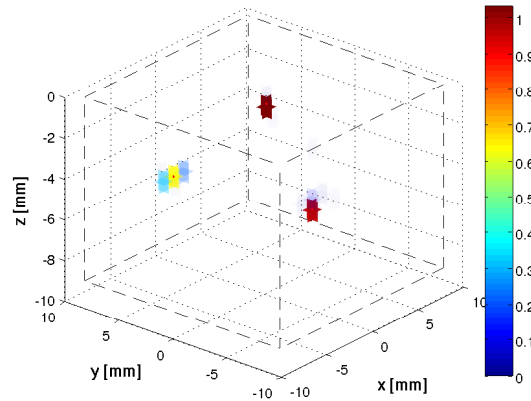


FIGURE VIII.17 – Résultats des reconstructions par méthode SSU à partir de mesures bruitées. Les points rouges indiquent la position réelle des sources.

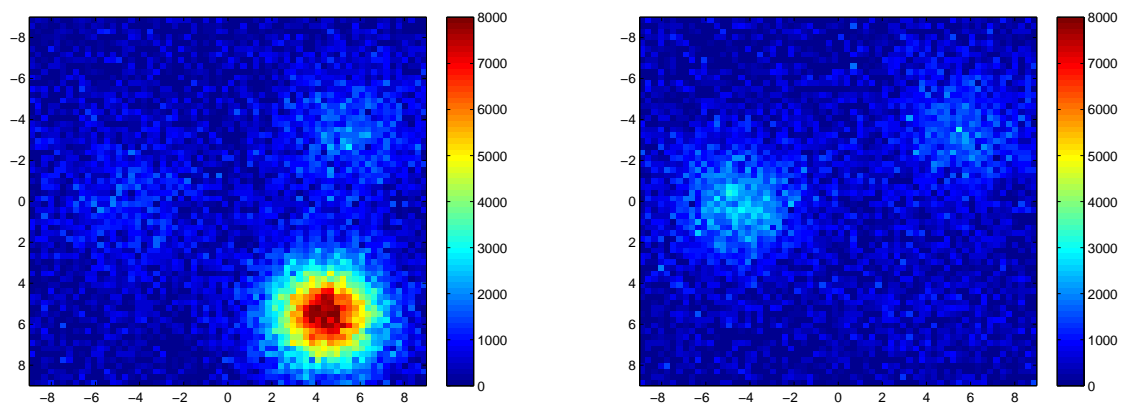
20%. Cependant comme nous nous y attendions la reconstruction de la source 2 est beaucoup plus délicate. Si la profondeur reste bien estimée, son intensité et sa localisation en xy sont dégradées par le bruit. L'intensité se trouve en particulier répartie sur trois sites situés à 1mm de part et d'autre de la position réelle de la source dans la direction Ox . Cependant la prise en compte de ces sites permet d'estimer l'intensité globale de la source à 0.974, soit une erreur de moins de 3%.

VIII.3.4 Discussion

Cette nouvelle série de reconstructions démontre également la capacité de l'algorithme à estimer correctement la position et l'intensité des sources. La présence de plusieurs sources ne paraît pas

	position réelle [mm]	position reconstruite par SSU [mm]	intensité réelle	intensité reconstruite par SSU
source 1	(5.55, 4.44, -2.70)	(5.55, 4.44, -2.87)	1.000	1.032
source 2	(-3.33, 5.55, -4.50)	(-3.33, 5.55, -4.50)	1.000	0.630
source 3	(0.00, -4.44, -5.00)	(-0.00, -4.44, -5.05)	1.000	0.958

TABLE VIII.5 – Résultats des reconstructions des trois sources par méthode SSU



(a) Image au niveau du plan de détection supérieur

(b) Image au niveau du plan de détection inférieur

FIGURE VIII.18 – Images sur les deux plans de détection pour une source ponctuelle

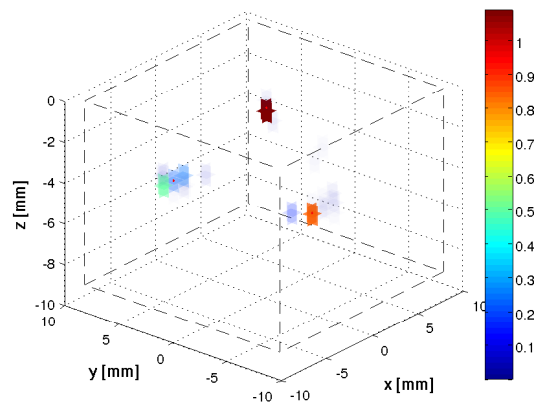


FIGURE VIII.19 – Résultats des reconstructions par méthode SSU à partir de mesures bruitées. Les points rouges indiquent la position réelle des sources.

altérer directement les performances de l'algorithme. Cependant les erreurs de modèle toujours présentes ainsi que le plus grand nombre de sites à mettre jour - qui est dû à la présence simultanée de plusieurs sources - influence fortement la qualité de l'évaluation des intensités des sources.

VIII.4 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre nous avons présenté la procédure d'inversion et nous l'avons validée sur la localisation de sources ponctuelles situées dans une couche homogène de milieu diffusant. Nous avons utilisé pour cela deux modèles différents pour générer numériquement les mesures et pour les inverser : l'ETR dans le premier cas et l'approximation de la diffusion dans le second. Ceci permet de s'affranchir d'artefacts qui peuvent rendre la reconstruction triviale (« crime inverse »). Nous avons aussi montré l'intérêt que constitue la simplicité de programmation des méthodes SSU. Cela est en particulier clairement mis en lumière par l'importance de la contrainte de positivité sur les reconstructions. Cette contrainte est particulièrement adaptée aux problèmes de tomographie optique de luminescence et sa prise en compte permet une amélioration nette de la stabilité des inversions. Nous avons pu ainsi montrer que notre approche permettait, dans cette

	position réelle[mm]	position reconstruite par SSU [mm]	intensité réelle	intensité reconstruite par SSU
source 1	(5.55, 4.44, -2.70)	(5.55, 4.44, -2.87)	1.000	1.088
source 2	(-3.33, 5.55, -4.50)	(-4.44, 5.55, -4.50)	1.000	0.497
source 3	(0.00, -4.44, -5.00)	(-0.00, -4.44, -5.05)	1.000	0.834

TABLE VIII.6 – Résultats des reconstructions des trois sources par méthode SSU pour des mesures bruitées

situation, de s'affranchir d'une régularisation de type $TIKHONOV$, évitant ainsi le calcul explicite d'un paramètre de régularisation. Cela se fait cependant au prix de l'introduction d'un certain nombre de valeurs seuil dont la détermination bien que très intuitive doit se faire de manière empirique.

Chapitre IX

Reconstructions sur données expérimentales : premières validations

Table des matières

IX.1	Présentation du protocole expérimental	116
IX.1.1	Le QUIDD OPTICAL SYSTEM	116
IX.1.2	L'échantillon test et la source	119
IX.1.3	Acquisition et traitement des images	119
IX.2	Modèle direct et calibration	120
IX.3	La procédure d'inversion	122
IX.3.1	Création du maillage intérieur	122
IX.3.2	Génération de la matrice H	123
IX.3.3	Réduction du volume de reconstruction	123
IX.3.4	Optimisation du critère	124
IX.4	Premières reconstructions	124
IX.4.1	Reconstructions à partir de 150 voxels	124
IX.4.2	Reconstructions à partir du site le plus probable	125
IX.5	Conclusion du chapitre	126
IX.6	Perspectives	127

L'ENJEU de ce chapitre est multiple. Tout d'abord il constitue un aboutissement de l'ensemble des travaux présentés au cours de cette thèse, utilisant la plupart des concepts abordés. Il sert aussi de preuve de concept à la mise en place future d'une fonctionnalité tomographique sur le système d'imagerie QOS. Enfin il pose les fondations de cette mise en œuvre future. Dans ce chapitre nous commençons par décrire le protocole expérimental, en présentant en particulier rapidement l'imageur de la société QUIDD. Puis nous revenons sur la procédure d'inversion pour mettre en avant les modifications apportées afin de prendre en compte les contraintes imposées par le contexte expérimental. Enfin nous présentons les premiers résultats d'inversions réalisées à partir d'images prises par le QOS.

IX.1 Présentation du protocole expérimental

Le protocole présenté ici est à l'origine de plusieurs choix effectués au cours de notre étude, en particulier celui de s'intéresser à la localisation de sources ponctuelles dans un milieu homogène.

L'objectif est simple : démontrer la faisabilité d'une reconstruction tomographique par localisation d'une source laser fibrée, assimilée à une source ponctuelle, située en profondeur dans un échantillon test homogène en résine. Il s'agit d'établir une preuve de concept, la plus solide possible, sur laquelle les développements futurs pourront s'appuyer.

IX.1.1 Le QUIDD OPTICAL SYSTEM

Le QOS (Fig. IX.1) est un système d'imagerie optique caractérisé par à un haut degré de robotisation. L'appareil est encore en développement et les travaux de ce chapitre ont été réalisés à partir d'un des derniers prototypes. Schématiquement celui-ci se compose d'une enceinte étanche à la lumière contenant un système de détection optique (Fig. IX.3) pouvant se mouvoir dans l'espace autour de l'objet observé. Il dispose de trois degrés de liberté en translation et d'un degré de liberté en rotation d'une amplitude de 120° (Fig. IX.2(a)).

Le QOS est conçu pour l'imagerie de bioluminescence et de fluorescence en réflexion (ou *Fluorescence Reflexion Imaging*). Pour cela deux modes d'excitation sont disponibles : un mode dit « champ large » correspondant à une position verticale de la caméra éloignée de l'objet d'intérêt (> 30 cm) et pour lequel l'excitation est réalisée par quatre plafonniers situés dans la partie supérieure du QOS (cf Fig. IX.2(b)), et un mode dit « champ proche » dans lequel le système de détection est situé à quelques centimètres de l'objet et pour lequel l'excitation est assurée par un anneau situé autour de l'objectif (cf Fig. IX.2(c)).

La source d'excitation (ELDIM, Caen, France) est une source halogène de 250W dont le signal est redirigé soit dans l'anneau d'excitation soit dans les plafonniers grâce à un système de fibres optiques.

Le bloc de détection (ELDIM, Caen, France) est composé d'un capteur matriciel CCD refroidi de 1500×1020 pixels et d'un objectif télécentrique-image de focale égale à $f = 28.4\text{mm}$ et ouvert à



FIGURE IX.1 – QUIDD Optical System

$f/4$. Il permet ainsi une quantification absolue de la luminance dans le plan de mise au point après calibration à l'aide d'une source plane lambertienne de luminance connue. La sensibilité maximale de l'ensemble est donnée par le constructeur à $0.15 \mu\text{W} \cdot \text{sr}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ soit $4.79 \times 10^{11} \text{ photons} \cdot \text{sr}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ à la longueur d'onde de 635 nm.

L'imageur dispose de deux roues de 9 filtres (SEMROCK, Rochester, NY, USA) passe-bande. L'une est placée en sortie de la source halogène et permet de choisir la longueur d'onde d'excitation utilisée dans le cas de l'imagerie de fluorescence. La seconde, placée après l'objectif, est utilisée

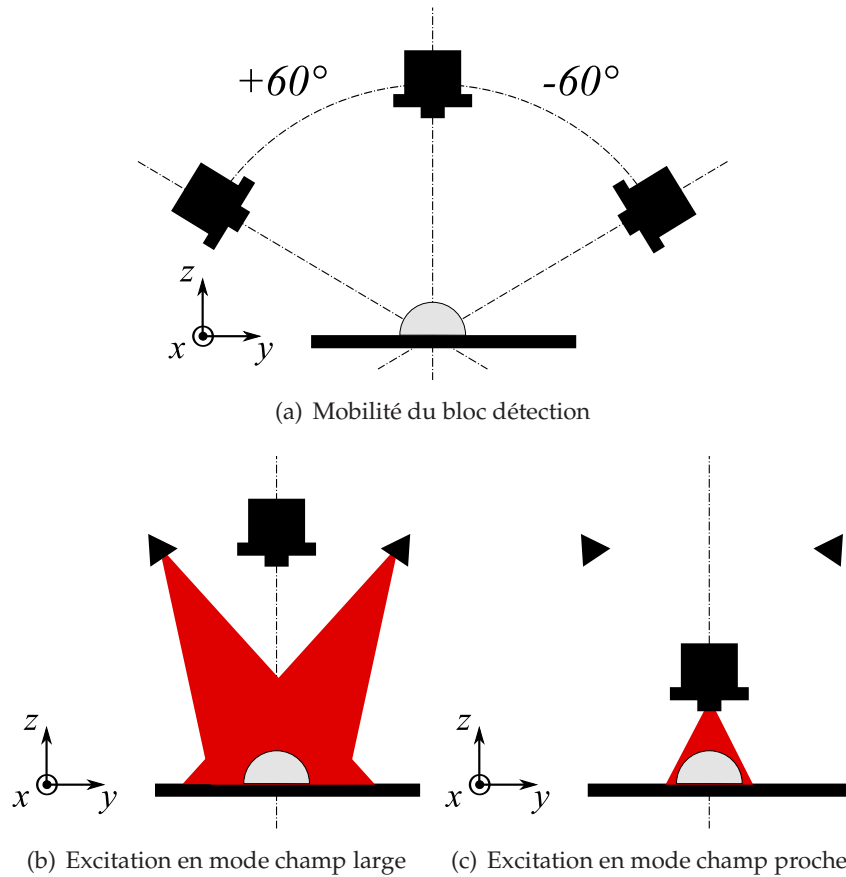


FIGURE IX.2 – Schémas de fonctionnement du QOS

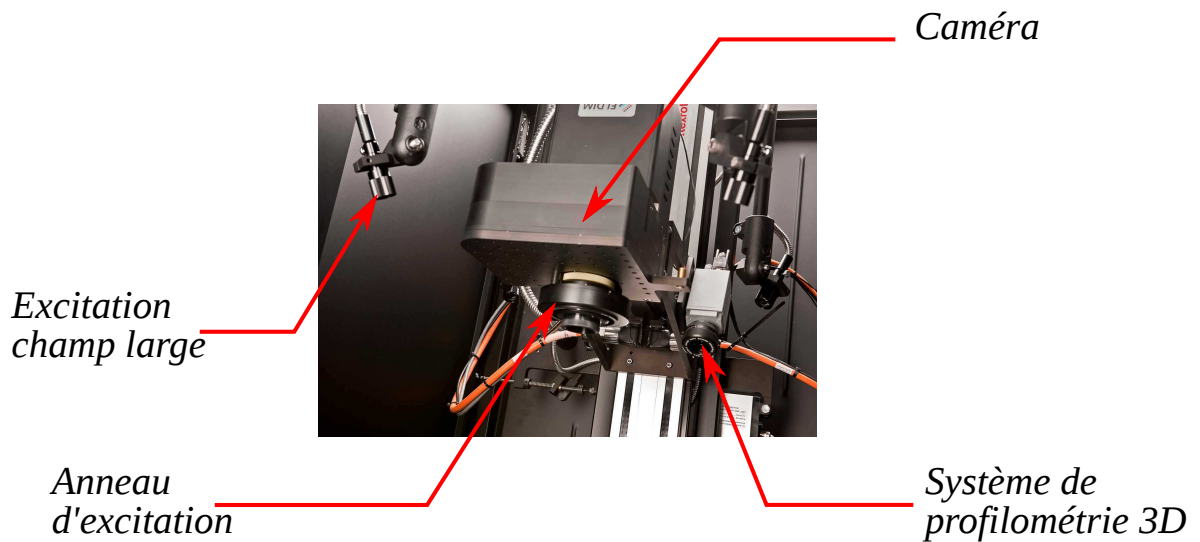


FIGURE IX.3 – Bloc de détection

pour la détection des signaux lumineux. Compte tenu des utilisations biomédicales, les filtres ont leur bande passante principalement dans le rouge et le proche infrarouge (entre 700nm et 900nm), mais d'autres gammes de longueurs d'onde sont possibles (par exemple dans le vert pour des expériences utilisant la GFP ou *Green Fluorescence Protein* ou certaines molécules bioluminescentes). Cette configuration permet ainsi un large choix dans les combinaisons de longueurs d'onde étudiées.

Enfin l'appareil possède une fonctionnalité de profilométrie 3D permettant l'acquisition de la forme de l'objet étudié. La procédure se fait par triangulation à l'aide d'une ligne laser et d'une caméra dédiée (Fig. IX.3).

IX.1.2 L'échantillon test et la source

L'échantillon test est une demi-sphère diffusante en résine de polymère mélangée à des particules d'oxyde de titane réalisée et caractérisée à partir de la référence (MOFFITT *et al.* 2006). Cependant la réalisation de ce type d'échantillons et la calibration de leurs propriétés optiques constituent un sujet en soi et restent délicates. Ainsi pour l'instant nous n'avons accès qu'à une plage de valeurs pour les propriétés optiques de l'échantillon test. Un ajustement a donc d'abord été nécessaire afin de faire coïncider la forme des taches de diffusion mesurées expérimentalement et celles obtenues par calcul en utilisant l'approximation de la diffusion. Les propriétés optiques et géométriques sont résumées sur la table IX.1.

diamètre [mm]	n	g	μ'_s [mm ⁻¹]	μ_a [mm ⁻¹]
29.4	1.55	0.53	0.6	0.006

TABLE IX.1 – Propriétés optiques et géométriques de la demi-sphère

Cinq trous ont été percés à l'intérieur de la demi-sphère comme indiqué sur la figure IX.4, un à la verticale et quatre autres inclinés de 45° et situés à 90° les uns des autres. La profondeur de chacun des trous est donnée par la table IX.2

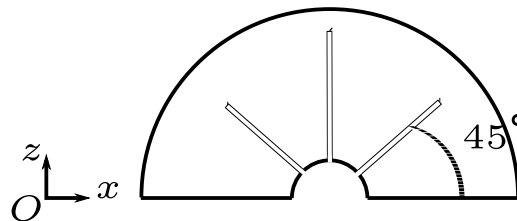


FIGURE IX.4 – Coupes dans le plan xz du échantillon test hémisphérique

	profondeur [mm]
trou 1	12.75
trou 2	15.30
trou 3	17.85
trou 4	20.40
trou 5	22.95

TABLE IX.2 – Propriétés optiques et géométriques de la demi-sphère

La source utilisée est une diode laser (EDMUND OPTICS, Barrington, NJ, USA) de puissance maximale 5mW à 635 nm injectée dans une fibre optique multimode (THORLABS, Newton, NJ, USA). La fibre est insérée dans un des trous faits dans la sphère. Cela permet de créer des pseudo-sources lumineuses dont l'intensité est indépendante de leur position et de l'environnement.

IX.1.3 Acquisition et traitement des images

Les travaux de cette partie ont été réalisés en étroite collaboration avec l'équipe R&D de QUIDD Canada, dont les ingénieurs sont à l'origine du protocole expérimental exposé dans ce chapitre

ainsi que des images enregistrées.

Une série de trois images a été réalisée, la fibre étant insérée successivement dans les trous 1, 2 et 4 (Fig. IX.5).

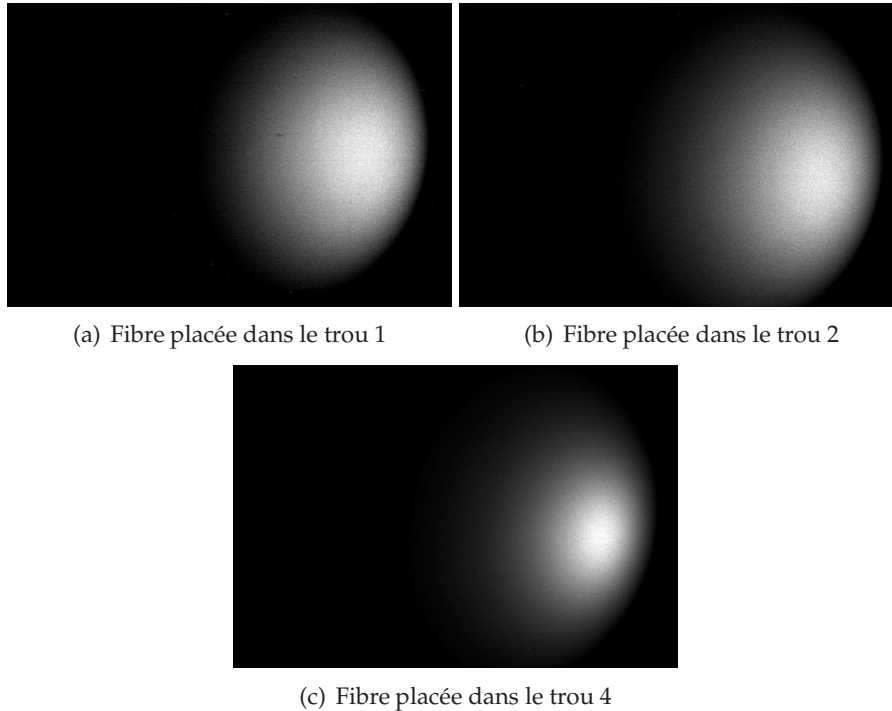


FIGURE IX.5 – Images 1500×1020 pixels acquises par la caméra. Les échelles de couleurs sont adaptées dynamiquement en fonction du niveau de signal.

Dans les trois cas, la caméra a été placée à une distance de 164 mm à la verticale de l'échantillon test. La mise au point a été faite sur le sommet de la demi-sphère. Le champ de vue a été fixé à $66 \times 44 \text{cm}^2$. Pour chaque image, l'échantillon est positionné de manière à toujours placer la tache de diffusion au même endroit. Le temps d'acquisition a été fixé à 30 secondes.

La puissance mesurée en sortie de la fibre est réglée à 0.8mW. Une densité optique est utilisée afin de baisser celle-ci à 80nW.

Afin de réduire la taille du vecteur de mesures la résolution des images est réduite de 1500×1020 pixels à 72×52 (Fig. IX.6). Les valeurs données par le système de détection dans le plan de mise au point ont été converties directement en luminance grâce à une procédure de calibration constructeur. Celle-ci repose en particulier sur l'utilisation d'une source plane lambertienne de luminance calibrée placée dans le plan de mise au point de l'objectif. Les valeurs de sortie données par la caméra CCD sont ensuite multipliées par un coefficient dépendant du temps d'acquisition et du filtre utilisé pour finalement donner des mesures en $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sr}^{-1}$.

IX.2 Modèle direct et calibration

Le modèle de propagation choisi est à nouveau l'approximation de la diffusion en régime statique. La grandeur calculée est aussi le flux surfacique défini au chapitre II et donné par

$$\mathcal{J}_n(\mathbf{r}) = -D\mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r})$$

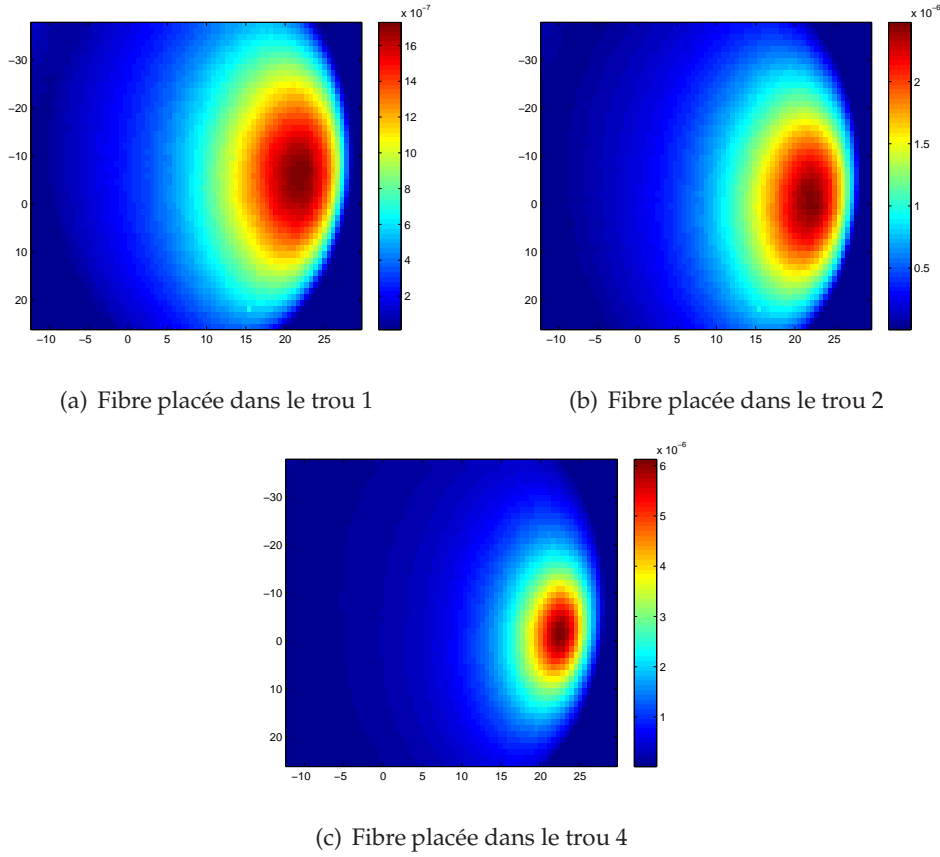


FIGURE IX.6 – Images réduites à 72×52 pixels en fausses couleurs. Les valeurs sont données en $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sr}^{-1}$

où $D = cl_{\text{tr}}/3$ est le coefficient de diffusion, et \mathcal{U} la densité d'énergie.

La condition aux limites

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}) + z_b \mathbf{n} \cdot \nabla \mathcal{U}(\mathbf{r}) = 0$$

où z_b est la distance extrapolée, et l'hypothèse de surface lambertienne de la section III.3 permettent alors d'écrire que la luminance à la surface de la demi-sphère est directement proportionnelle à la densité d'énergie

$$\mathcal{L}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\pi} \frac{D}{z_b} \mathcal{U}(\mathbf{r})$$

La méthode choisie afin de générer \mathcal{U} est la méthode du plan tangent présentée au chapitre III. Pour une source de puissance \mathcal{P}_s placée en \mathbf{r}_s et un point de la surface \mathbf{r} la densité d'énergie est donnée par

$$\mathcal{U}(\mathbf{r}) = \mathcal{P}_s \mathcal{G}(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s) = \frac{\mathcal{P}_s}{D} \left[\frac{\exp(\kappa \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_s\|)}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_s\|} - \frac{\exp(\kappa \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i\|)}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i\|} \right]$$

où

$$\mathbf{r}_i = \frac{2z_b + 2l}{R} \mathbf{r} + \mathbf{r}_s$$

l'ensemble des notations étant expliqué sur la figure IX.7.

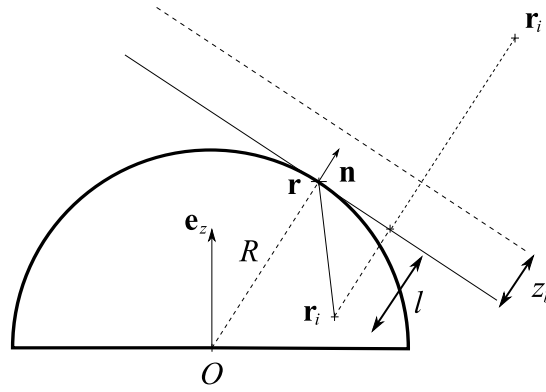


FIGURE IX.7 – Notations pour l'utilisation de la méthode du plan tangent

Cependant les images expérimentales donnent une luminance dans le plan de mise au point, aux erreurs dues à la profondeur de champ près. Comme nous l'avons dit à la section III.3, modéliser précisément et quantitativement ces erreurs est délicat. Nous supposons donc dans la suite que l'ensemble de ces erreurs nous permettent d'écrire la luminance à la surface de la sphère sous le forme

$$\mathcal{L}(\mathbf{r}) = \Theta_{\text{cal}} \mathcal{U}(\mathbf{r})$$

où Θ_{cal} est un coefficient de calibration obtenu en comparant une image expérimentale de référence au résultat du modèle direct pour une position et une puissance de source connues. A chaque pixel de la CCD nous associons ensuite une zone sur la surface de la demi-sphère. Nous supposons que l'aire de cette zone est suffisamment petite pour considérer un détecteur ponctuel. Θ_{cal} est alors calculé comme le rapport entre la valeur maximale trouvée avec l'image expérimentale et celle obtenue par la méthode du plan tangent. Nous avons utilisé l'image faite pour la fibre insérée dans le trou 1, et nous avons fixé pour tous les calculs de ce chapitre $\Theta_{\text{cal}} = 2.63 \times 10^6$.

IX.3 La procédure d'inversion

La procédure d'inversion utilisée est similaire à celle du chapitre précédent, elle se déroule en quatre étapes :

- création du maillage intérieur
- génération de la matrice \mathbf{H}
- réduction des sites à itérer
- optimisation du critère par méthode SSU.

La présentation générale de l'ensemble de la procédure s'appuie sur des figures correspondant au cas particulier où la fibre est située dans le trou 1. Cependant dans la suite des reconstructions sont aussi effectuées pour les positions 2 et 3.

IX.3.1 Création du maillage intérieur

Dans le chapitre précédent le volume d'intérêt était relativement réduit : $18\text{mm} \times 18\text{mm} \times 9\text{mm}$, et le maillage intérieur couvrait donc tout le volume. Cependant les dimensions de la demi-sphère utilisée sont telles que procéder ainsi dans le cas présent conduirait à manipuler des vecteurs

et des matrices de très grande taille, diminuant ainsi la rapidité d'exécution de la procédure d'inversion qui mettrait à jour des sites inutiles où la présence d'une source est très peu probable. L'idée est donc d'introduire de l'information *a priori* sur la position de la source afin de limiter le maillage intérieur à une certaine partie de la demi-sphère. L'approche choisie consiste alors à prendre le point de signal maximal sur l'image CCD puis de le projeter sur la demi-sphère. Le volume de reconstruction initial est alors construit sous la forme d'un cylindre de rayon fixé arbitrairement à $10l_{tr}$ et centré sur l'axe reliant le centre de la demi-sphère au point de luminance maximale à la surface (cf Fig. IX.8).

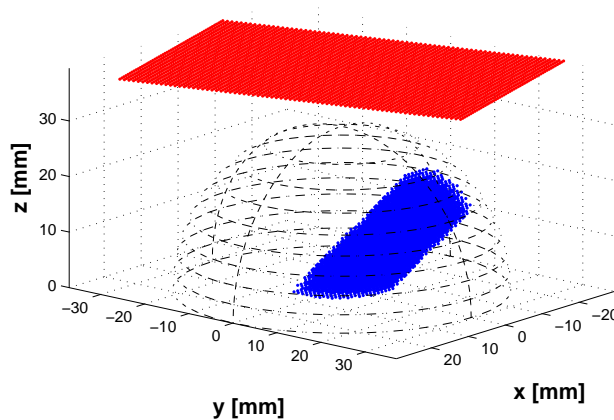


FIGURE IX.8 – Schéma représentant un exemple de maillage. Le plan de mise au point est affiché en rouge et est légèrement décalé vers le haut pour plus de lisibilité. Un exemple de maillage intérieur est donné en bleu. La position de la demi-sphère est repérée en noir.

Le pas entre chaque point du maillage est fixé à $1/30$ ième du rayon de la demi-sphère, soit environ 1mm, dans les trois directions de l'espace.

IX.3.2 Génération de la matrice \mathbf{H}

Comme pour le chapitre précédent, les points du maillage intérieur seront considérés comme des positions possibles de sources ponctuelles isotropes, de sorte que la matrice \mathbf{H} est directement donnée par la fonction de GREEN définie par la méthode du plan tangent. Si nous notons h_{jl} l'élément de \mathbf{H} à la j -ième ligne et à la l -ième colonne, nous avons alors

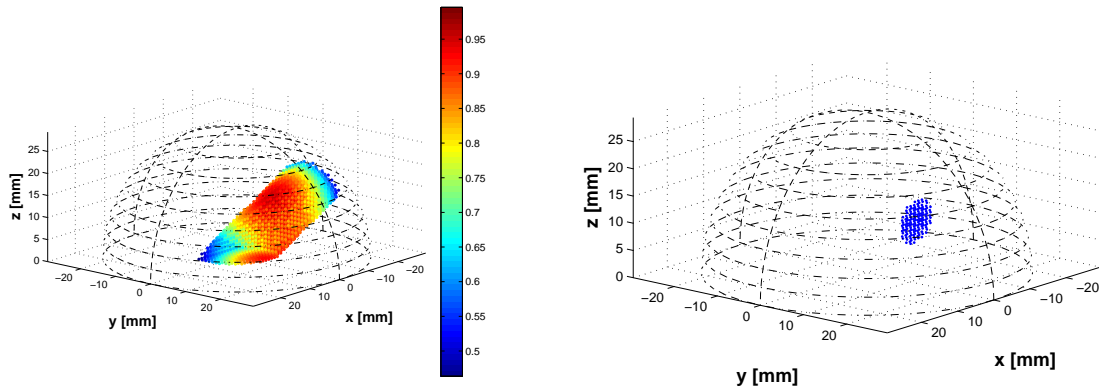
$$h_{jl} = \Theta_{\text{cal}} \mathcal{G}(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_l)$$

IX.3.3 Réduction du volume de reconstruction

Une fois la matrice \mathbf{H} générée, la carte d'initialisation \mathbf{p}^{init} est calculée. Nous rappelons ici l'expression des valeurs des composantes de \mathbf{p}^{init}

$$p_l^{\text{init}} = \frac{\mathbf{h}_l^t \mathbf{m}}{\|\mathbf{h}_l\| \|\mathbf{m}\|}$$

Dans le cas où la fibre est insérée dans le trou 1, cette carte est donnée par la figure IX.9(a). Encore une fois il est possible de dégager une zone approximativement centrée sur la position réelle de la source. Le seuil d'initialisation est alors choisi de manière à garder 150 sites (cf Fig. IX.9(b)).



(a) Exemple de carte d'initialisation

(b) Sites mis à jour

FIGURE IX.9 – Etape d'initialisation dans le cas où la fibre est insérée dans le trou 1

IX.3.4 Optimisation du critère

L'inversion se fait par optimisation du critère quadratique

$$\mathbf{p} \in \mathbb{R}_+^P, J(\mathbf{p}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{m} - \mathbf{H}\mathbf{p}\|_2^2 = \frac{1}{2} \mathbf{p}^t \mathbf{G}\mathbf{p} + \mathbf{b}^t \mathbf{p} + c$$

sous contrainte de positivité par méthode SSU. Le nombre de sites mis à jour est progressivement diminué au cours de l'optimisation. Seuls les sites ayant une puissance associée supérieur à 5% de la valeur maximale trouvée sont mis à jour. Cette diminution se fait toutes les 5 itérations, c'est-à-dire une fois que tous les sites ont été mis à jour 5 fois.

IX.4 Premières reconstructions

IX.4.1 Reconstructions à partir de 150 voxels

Une première série de reconstructions est réalisée à partir d'un volume initial constitué de 150 sites. Les résultats sont présentés sur la figure IX.10 et la table IX.3. Les puissances ont toutes été normalisées par la puissance théorique en sortie de fibre. Pour les résultats de l'inversion, seule la puissance maximale retrouvée est considérée dans la table. Nous rappelons que l'image expérimentale prise pour la fibre placée dans le trou 1 est celle ayant servi à la calibration de la procédure.

	position théorique de la source ponctuelle [mm]	position reconstruite par SSU [mm]	puissance réelle	puissance reconstruite par SSU
trou 1	(-2.50, 10.19, 10.19)	(-3.19, 9.26, 11.15)	1.000	0.857
trou 2	(-1.00, 12.00, 12.00)	(-0.66, 11.13, 11.55)	1.000	0.652
trou 3	(-1.25, 15.32, 15.32)	(-2.18, 14.38, 14.08)	1.000	0.845

TABLE IX.3 – Résultats des reconstructions par méthode SSU

Nous pouvons remarquer que la procédure permet de retrouver globalement la position de la source avec une erreur d'environ 1mm dans les trois directions et ce, pour les trois positions de

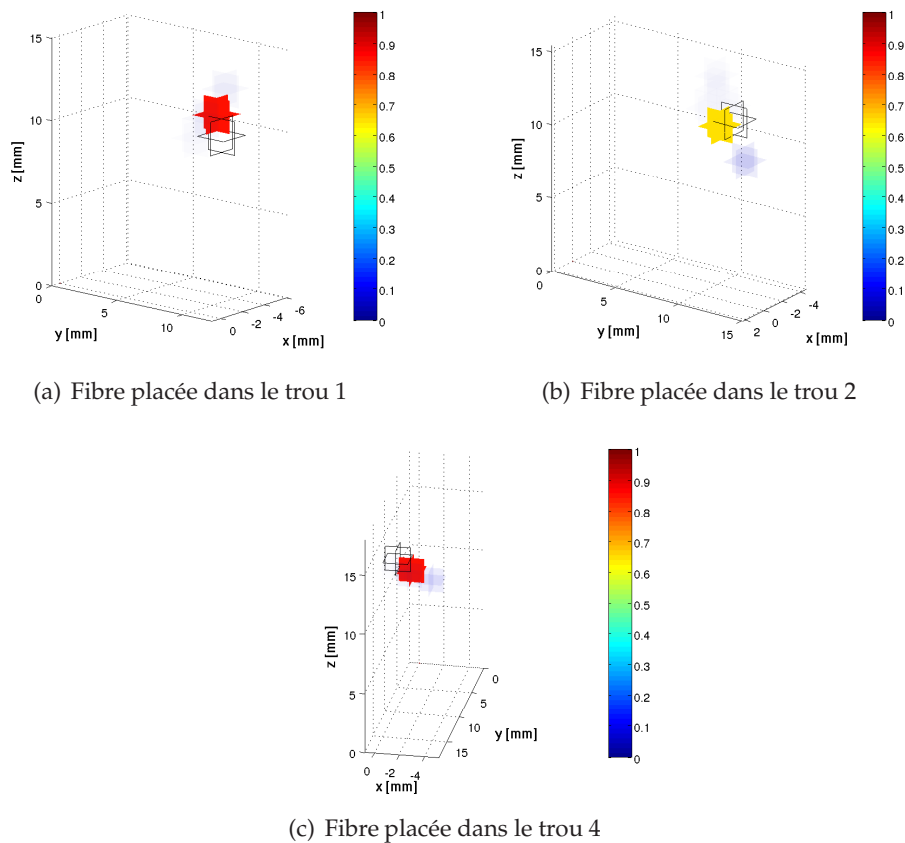


FIGURE IX.10 – Résultats des reconstructions pour les trois positions de fibre. La croix noire représentent la position théorique de la source ponctuelle équivalente.

fibre. La puissance de la source est alors estimée avec une précision de 15% pour les trou 1 et 4. L'erreur sur l'estimation de la puissance de la fibre pour le trou 2 est cependant sousestimée de près de 35%.

Il faut voir dans ces erreurs l'influence principale des bruits de modèle. Ceux ci sont potentiellement très variés : bruits dûs aux erreurs de mise au point, aux erreurs de positionnement de la demi-sphère, aux erreurs de positionnement de la fibre dans le échantillon test, aux imprécisions sur la connaissances des propriétés optiques, etc. Compte tenu de l'ensemble de ces erreurs, le résultat de la procédure est encourageant et laisse présager une amélioration notable des performances par la réduction de ces erreurs de modèle.

IX.4.2 Reconstructions à partir du site le plus probable

Une seconde série de reconstruction a été réalisée dans une situation où suite à l'étape d'initialisation seul le site le plus susceptible de contenir une source a été conservé. Ce cas extrême n'est rendu possible que par la connaissance *a priori* du caractère unique et ponctuel de la source recherchée. Les résultats sont présentés sur la figure IX.11 et la table IX.4. A nouveau, les puissances ont toutes été normalisées par la puissance théorique en sortie de fibre.

Deux résultats ressortent immédiatement. Tout d'abord il est rassurant de voir que la position de la source reconstruite est la même que dans le cas précédent. Cela montre que, même dans le cas d'une optimisation sur un plus grand nombre de sites, la procédure tend à placer la source sur le site le plus susceptible d'en contenir une. Ensuite nous pouvons constater une forte amélioration

	position théorique de la source ponctuelle [mm]	position reconstruite par SSU [mm]	puissance réelle	puissance reconstruite par SSU
trou 1	(-2.50, 10.19, 10.19)	(-3.19, 9.26, 11.15)	1.000	1.001
trou 2	(-1.00, 12.00, 12.00)	(-0.66, 11.13, 11.55)	1.000	0.803
trou 3	(-1.25, 15.32, 15.32)	(-2.18, 14.38, 14.08)	1.000	1.082

TABLE IX.4 – Résultats des reconstructions des trois sources par méthode SSU

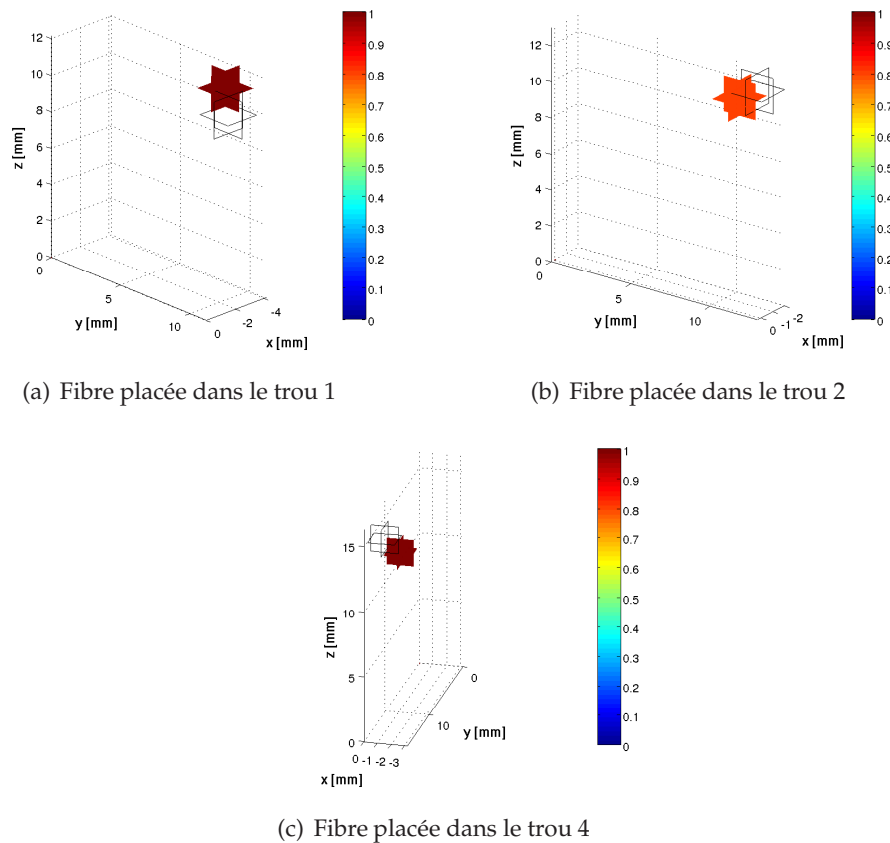


FIGURE IX.11 – Résultats des reconstructions pour les trois positions de fibre. La croix noire représente la position théorique de la source ponctuelle équivalente.

de l'estimation de la puissance de la source qui est due au caractère très contraint du problème : l'algorithme de reconstruction n'a plus qu'un seul paramètre à estimer et ne possède donc qu'un seul degré de liberté pour expliquer l'énergie mesurée. Cela va dans le sens de ce qui a été dit au chapitre IV, la précision simple est meilleure que la précision conjointe, ou, dit autrement, il est plus facile d'estimer un unique paramètre que plusieurs paramètres simultanément. Pour le trou 1 nous constatons enfin l'influence de la calibration qui permet de retrouver avec une excellente précision la puissance de la source.

IX.5 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre nous avons appliqué la procédure introduite au chapitre VIII à des images expérimentales. Une forte valeur ajoutée de cette étude est d'avoir mis en place pas à pas une méthode bien maîtrisée dont nous connaissons les avantages et les points faibles. Pour

cela nous avons fait un certain nombre de choix qui nous ont semblés pertinents : la réalisation d'un échantillon test calibré, la prise d'images de qualité et l'ensemble de la procédure conçue de manière rigoureuse. Ainsi la procédure d'inversion repose sur une réduction des volumes d'intérêts et l'utilisation de la méthode SSU autorisant une programmation rapide et flexible des contraintes que nous nous sommes fixées. Le choix du modèle direct, approximation de la diffusion associée à la méthode du plan tangent, répond aux mêmes exigences d'efficacité et de robustesse, mais pourra montrer ses limites pour des systèmes ou des échantillons plus complexes.

Les premiers résultats présentés sont encourageants et démontrent la capacité de retrouver la position d'une source à partir des images prises avec le QOS avec une précision pouvant atteindre le millimètre pour une profondeur supérieure au centimètre dans un milieu caractérisé par une longueur de transport l_{tr} de 1.67 mm. Cependant comme nous l'avons déjà dit il s'agit là d'une première étape et les résultats doivent être améliorés et validés sur d'autres géométries avant d'espérer passer à l'imagerie *in vivo*.

IX.6 Perspectives

L'une des prochaines étapes devra nécessairement être la réduction des erreurs de modèle. La structure actuelle de l'imageur permet en particulier d'en supprimer certaines. Ainsi les erreurs de positionnement peuvent être corrigées en exploitant l'enregistrement du profil 3D de l'échantillon test. Les erreurs de mise au point pourraient être réduites en exploitant les capacités de mouvement 3D du bloc de détection. En effet effectuer une mesure en positionnant la caméra très près de l'échantillon test en réduisant le champ de vue diminuerait l'influence de la courbure de l'objet étudié sur la mise au point. Prendre alors plusieurs images pour différentes positions de la caméra autour de l'échantillon test permettrait alors non seulement de couvrir l'intégralité de la demi-sphère mais aussi d'augmenter le nombre de données utilisées pour l'inversion et donc potentiellement la précision des reconstructions.

D'autres modifications passeront probablement par l'amélioration des techniques de caractérisation des échantillons test ou par la mise en place d'une procédure permettant d'estimer *in situ* les propriétés optiques de l'objet étudié. Enfin d'autres axes de progression seront à envisager du côté de la résolution du modèle direct : résolution de l'équation diffusion par d'autres méthodes numériques (résolution par éléments finis ?), utilisation d'autres modèles de propagation que l'approximation de la diffusion (ETR ? Approximation P_N d'ordre supérieur ?), ainsi que du côté de la résolution du modèle inverse (résolution basée sur la forme (BOVERMAN 2007) (ARRIDGE et SCHOTLAND 2009)).

Conclusion

Bilan

Au cours de cette thèse, nous nous sommes principalement appliqués à remplir deux objectifs : améliorer notre compréhension des performances des techniques tomographiques optiques et démontrer la faisabilité d'une telle technique sur un imageur planaire 2D commercial. Pour cela, nous avons abordé les trois aspects qui constituent la problématique de la tomographie optique, les problèmes direct, d'instrumentation et inverse.

Nous avons dans un premier temps abordé le problème de la propagation lumineuse en milieu biologique. Pour cela nous nous sommes appuyés sur la théorie du transport en milieu diffusant. Nous avons en particulier présenté le modèle le plus précis pour décrire cette propagation d'un point de vue macroscopique, l'équation du transfert radiatif. Cette équation permet une description rigoureuse du transport lumineux dans des géométries quelconques sans aucune hypothèse particulière. Nous l'avons utilisée à plusieurs reprises pour générer numériquement des données ou des images afin d'appuyer l'ensemble de notre démarche. Lorsque que la contrainte temps de calcul était primordiale nous avons utilisé une approximation de l'ETR, l'équation de la diffusion, que nous avons résolu de manière exacte et approchée et qui nous a permis de mettre en place des procédures rapides et efficaces. Nous avons enfin vu comment cette approximation influençait notre modélisation des signaux mesurés et nous avons choisis d'adopter un modèle dont la confrontation avec l'expérience s'est révélé très concluante.

Dans une seconde partie nous avons abordé le problème d'instrumentation d'une manière originale et encore peu exploitée en tomographie optique. Nous avons cherché à quantifier de manière rigoureuse et quantitative l'influence de certains paramètres clés sur les performances théoriques d'une technique de reconstruction tomographique. Pour cela nous nous sommes appuyés sur deux éléments : un cadre probabiliste particulier (et les outils qu'il définit comme la variance d'un estimateur et la borne de CRAMÉR-RAO) ainsi que deux modèles de bruit couramment utilisés pour modéliser les perturbations des mesures expérimentales : un modèle additif gaussien et un modèle de type POISSON . En nous plaçant dans le cas particulier de la localisation de sources, cette borne a permis de définir une précision théorique ultime sur la localisation en profondeur d'une source ponctuelle et de mettre en place une procédure d'évaluation de cette précision. Il a ainsi été montré que la connaissance des propriétés anatomiques et optiques du milieu observé et le niveau de bruit jouaient un rôle fondamental au niveau des performances théoriques et qu'un choix judicieux dans le nombre de données et la manière de les acquérir permettait une amélioration claire de ces performances. Cette analyse de CRAMÉR-RAO permet non seulement de confirmer plusieurs résultats fondamentaux dégagés par les récents travaux en tomographie optique mais aussi de prévoir les performances de potentiellement n'importe quel protocole expérimental. Elle apparaît clairement comme un outil d'un intérêt certain pour les phases de conception et d'optimisation des prochaines générations de tomographes.

Enfin nous avons abordé la résolution du problème inverse en nous concentrant sur les notions qui nous semblaient pertinentes. Nous avons en particulier choisi un algorithme d'inversion dont

la simplicité de programmation permettait la prise en compte de contraintes intuitives, comme la contrainte de positivité. Grâce à cet algorithme, une procédure de reconstruction a pu être mise en place. Cette procédure a été testée dans un premier temps sur données numériques avec des résultats convaincants. Celle-ci a surtout aussi pu être validée de manière expérimentale à partir de mesures acquises avec un imageur planaire commercial existant. Cette procédure a en particulier démontré des performances similaires à ce que nous sommes en droit d'attendre d'un tomographe optique actuel.

Défis futurs et perspectives

Les perspectives et les suites possibles à ce projet sont nombreuses et contribuent à le rendre d'autant plus séduisant. Encore une fois trois axes de progression peuvent être envisagés.

Tout d'abord d'un point de vue théorique, plusieurs modèles de propagation allant au delà de l'équation de diffusion sont envisageables. En effet bien que permettant la mise en place de procédure d'inversion rapide l'approximation de la diffusion montre ses limites quand les milieux diffusants considérés deviennent petits, très hétérogène à grande échelle, quand les échelles de temps sont faibles ou quand les propriétés d'absorption ne sont plus négligeables devant ses propriétés diffusantes. Les approximations P_N d'ordre supérieur à 1 rencontrent ainsi un succès croissant. L'ETR, bien que ne permettant pas encore de mettre en place des méthodes numériques compatibles avec des temps de calculs acceptables en pratique, constitue une autre piste d'amélioration. En effet les progrès constants des technologies de l'information, en particulier avec le développement de machines multi-processeur et de la parallélisation, ou avec l'apparition de nouveaux types de processeurs, permettent d'envisager l'apparition prochaine de solutions aux verrous que peuvent représenter certaines contraintes temporelles et mémorielles.

L'appareil sur lequel repose la dernière partie de cette thèse possède plusieurs fonctionnalités déjà installées qui sont susceptibles d'améliorer les conditions dans lesquelles ont été effectuées les reconstructions. La résolution du problème inverse bénéficierait donc grandement d'une meilleure caractérisation de certains éléments du protocole expérimental comme l'échantillon test ou le positionnement relatif du sujet d'étude et de la caméra. Une réflexion rigoureuse doit en particulier être menée sur les aspects de caractérisation optique des tissus observés. En effet notre étude repose sur une connaissance *a priori* des propriétés optiques de l'échantillon test, grandeurs qui ne sont pas connues en pratique, surtout en imagerie *in vivo* du petit animal où les variations inter- et intra-individuelles peuvent être importantes.

Enfin du point de vue du problème d'instrumentation plusieurs pistes d'améliorations sont là aussi envisageables. L'analyse de CRAMÉR-RAO pourrait en particulier être appliquée à des paramétrisations linéaires plus proches des approches choisies en pratique et bénéficierait d'études préliminaires et rigoureuses des bruits et erreurs de modèle propres à un instrument ou un protocole donné. Nous pensons que la mise en place d'une procédure rigoureuse et quantitative des performances des techniques tomographiques peut contribuer à améliorer les systèmes existants, préparer de nouvelles générations d'appareils et finalement renforcer la place de la tomographie optique dans le domaine de l'imagerie moléculaire.

Références

- APRESYAN, L. A. et Y. A. KRAVTSOV (1996). *Radiative Transfert - Statistical and Waves Aspects*. Amsterdam : Gordon and Breach Publishers.
- ARFKEN, G. B. et H. J. WEBER (2005). *Mathematical Methods for Physicists*. Amsterdam : Elsevier Academic Press.
- ARONSON, R. (1995, Nov). Boundary conditions for diffuse light. *J. Opt. Soc. Am. A* 12(11), 2532–2539.
- ARRIDGE, S. R. (1999). Topical Review : Optical tomography in medical imaging. *Inv. Prob.* 15, R41–R93.
- ARRIDGE, S. R. et W. R. B. LIONHEART (1998). Nonuniqueness in diffusion-based optical tomography. *Opt. Lett.* 23(11), 882–884.
- ARRIDGE, S. R. et J. C. SCHOTLAND (2009, Dec). Optical tomography : forward and inverse problems. *Inv. Prob.* 25(12), 3010–3068.
- ARRIDGE, S. R. et M. SCHWEIGER (1998). A gradient-based optimisation scheme for optical tomography. *Opt. Exp.* 2(6), 213–226.
- BALTES, C. et B. W. FARIS (2009, Jun). Frequency domain measurements on turbid media with strong absorption using the P_N approximation. *Appl. Opt.* 48(16), 2991–3000.
- BERNHARD, B., R. ZIEGLER, et T. NIELSEN (2008). Algebraic reconstruction techniques for spectral reconstruction in diffuse tomography. *Appl. Opt.* 47(34), 6392–6403.
- BERTERO, S. R., C. DE MOLE, et E. R. PIKE (1988). Linear Inverse Problem with discrete data. *Inv. Prob.* 4, 573–594.
- BERTSEKAS, D. P. (1995). *Non linear programming*. Belmont : Athena Scientific.
- BEUTHAN, J., O. MINET, J. HELFMANN, J. HERRIG, et G. MULLER (1996). The spatial variation of the refractive index in biological cells. *Phys. Med. Biol.* 41, 369–382.
- BOFFETY, M., M. ALLAIN, A. SENTENAC, M. MASSONNEAU, et R. CARMINATI (2008, Oct). Analyse of depth resolution limit of luminescence diffuse optical imaging. *Optics Letters* 33(20), 2290–2292.
- BORDIER, C. (2007). *Difussion de la lumière par des tissus biologiques : Etude expérimentale et modalisation par l'équation de transfert radiatif vectorielle*. Ph. D. thesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris.
- BORDIER, C., C. ANDRAUD, et J. LAFAIT (2008). Model of light scattering that includes polarization effects by multilayered media. *J. Opt. Soc. Am. A* 25(6), 1406–1419.
- BORN, M. et E. WOLF (2005). *Principles of Optics*. New-York : Cambridge University Press.
- BOUMAN, C. A. et K. SAUER (1993). A Generalized Gaussian Image Model for Edge-Preserving MAP Estimation. *IEEE Trans. Imag. Proc.* 3(3), 296–310.
- BOVERMAN, G. (2007). *Model-Based Approaches to the Solution of the Inverse Problem for Diffuse Optical Tomography*. Ph. D. thesis, Northeastern University, Boston.
- BÉRUBÉ-LAUZIÈRE, Y., V. ISSA, et J. B. DOMINGUEZ (2009). Simplified spherical harmonics approximation of the time-dependent equation fo radiative transfer for the forward problem in time-domain diffuse optical tomography. *SPIE Proceedings* 7174.
- CASE, K. M. et P. F. ZWEIFEL (1967). *Linear Transport*. Massachussets : Addison-Wesley Publishing Company.

- CENSOR, Y., D. GORDON, et R. GORDON (2001). BICAV : A Block-Iterative Parallel Algorithm for Sparse Systems With Pixel-Related Weighting. *IEEE Trans. Med. Imag.* 20(10), 1050 – 1060.
- CHANDRASEKHAR, S. (1950). *Radiative Transfer*. New York : Dover Publication.
- CHEN, N. G. et J. BAI (1998, Jun). Monte-Carlo Approach to Modeling of Boundary Conditions for the Diffusion Equation. *Phys. Rev. Lett.* 80(24), 5321–5324.
- CHEONG, W.-F., S. A. PRAHL, et A. J. WELCH (1990, dec). A Review of the Optical Properties of Biological Tissues. *IEEE J. Quantum Electron.* 26(12), 2166–2185.
- CHEVASSUS-AU-LOUIS, N. (2009). Des traitements anticancer très profitables. *La Recherche Hors-série spécial sciences*, 18–20.
- COMSA, D. C., T. J. FARRELL, et M. S. PATTERSON (2008). Quantitative fluorescence imaging of point-like sources in small animals. *Phys. Med. Biol.* 53, 5797–5814.
- DA SILVA, A., M. ELIAS, CHRISTINE ANDRAUD, et J. LAFAIT (2003). Comparison of the auxiliary function method and the discrete-ordinate method for solving the radiative transfer equation for light scattering. *J. Opt. Soc. Am. A* 20(12), 2321–2329.
- DEBUNNE, M., C. PORTAL, B. DELEST, F. LALLEMAND, J.-P. HENRY, H. LIGERET, P. NOACK-FRAISSIGNES, M. MASSONNEAU, A. ROMIEU, C. THUILLEZ, P.-Y. RENARD, et V. RICHARD (2009). A click chemistry approach for the development of smart fluorescent caspase-3 probes for molecular imaging of apoptosis. *Submitted to Bioconjugate Chemistry*.
- DELIOLANIS, N. C., J. DUNHAM, T. WURDINGER, J.-L. FIGUEIREDO, T. BAKHOS, et V. NTZIACHRISTOS (2009). In-vivo imaging of murine tumors using complete-angle projection fluorescence molecular tomography. *Journal of Biomedical Optics* 14(3).
- DICKEY, D. J., R. B. MOORE, D. C. RAYNER, et J. TULIP (2001, Aug). Light dosimetry using the P_3 approximation. *Phys. Med. Biol.* 46, 2359–2370.
- DUCROS, N., A. DA SILVA, J.-M. DINTEN, et F. PEYRIN (2008). Approximations of the measurable quantity in diffuse optical problems : theoretical analysis of model deviations. *J. Opt. Soc. Am. A* 25(5), 1174–1180.
- DUCROS, N., L. HERVÉ, A. DA SILVA, J.-M. DINTEN, et F. PEYRIN (2009a). *Phys. Med. Biol.* 54(23), 7107–7119.
- DUCROS, N., L. HERVÉ, A. DA SILVA, J.-M. DINTEN, et F. PEYRIN (2009b). A comprehensive study of the use of temporal moments in time-resolved diffuse optical tomography : part I. Theoretical material. *Phys. Med. Biol.* 54(23), 7089–7105.
- ELALOUI, R., S. ARRIDGE, R. PIERRAT, et R. CARMINATI (2007). Light propagation in multilayered scattering media beyond the diffusive regime. *Appl. Opt.* 46(13), 2528–2539.
- ELALOUI, R., R. CARMINATI, et J.-J. GREFFET (2004). Diffusive-to-ballistic transition in dynamic light transmission through thin scattering slabs : a radiative transfer approach. *J. Opt. Soc. Am. A* 21(8), 1430–1437.
- FLETCHER, R. et C. M. REEVES (1964). Function minimization by conjugate gradients. *Comput. J.* 7, 149 – 154.
- FORTIN, A. (2008). *Analyse numérique pour l'ingénieur*. Québec : Presses Internationales Polytechnique.
- GAO, F., H. ZHAO, et Y. YAMADA (2002). Improvement of image quality in diffuse optical tomography by use of full time-resolved data. *Applied Optics* 41(41), 778–791.
- GAO, M., G. LEWIS, G. M. TURNER, A. SOUBRET, et V. NTZIACHRISTOS (2005, Sep). Effects of background fluorescence in fluorescence molecular tomography. *Appl. Opt.* 44(26), 5468–5474.
- GARTHWAITE, P. H., I. T. JOLLIFFE, et B. JONES (1995). *Statistical Inference*. London : Prentice Hall.
- GAUDETTE, R. J., D. H. BROOKS, C. A. DIMARZIOT, M. E. KILMER, E. L. MILLER, T. GAUDETTE, et D. A. BOAS (2000). A comparison study of linear reconstruction techniques for diffuse optical tomographic imaging of absorption coefficient. *Phys. Med. Biol.* 45, 1051–1070.
- GIBSON, A. P., J. C. HEBDEN, et S. R. ARRIDGE (2005). Recent advances in diffuse optical imaging. *Phys. Med. Biol.* 50, R1–R43.

- GORDON, R., R. BENDER, et G. T. HERMAN (1970). Algebraic Reconstruction Techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography. *Journal of Theoretical Biology* 29(3), 471 – 481.
- GRAVES, E. E., J. RIPOLL, R. WEISSLEDER, et V. NTZIACHRISTOS (2003). A submillimeter resolution fluorescence molecular imaging system for small animal imaging. *Medical Physics* 30(5), 901–911.
- HADAMARD, J. (1901). Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique. *Princeton Univ. Bull.* 13, 49–52.
- HAN, S.-H. et D. J. HALL (2008). Estimating the depth and lifetime of a fluorescent inclusion in a turbid medium using a simple time-domain optical method. *Opt. Lett.* 33(9), 1035–1037.
- HANSEN, C. (1994). Regularization Tools - A Matlab Package for Analysis and Solution of Discrete Ill-posed Problems. *Numer. Algorithms* 6, 1–35.
- HANSEN, C. et D. P. O'LEARY (1993). The use of the L-curve in the regularization of discrete ill-posed problems. *SIAM J. Sci. Comput.* 14(6), 1487–1503.
- HASKELL, R. C., L. O. SVAASAND, T.-T. TSAY, T.-C. FENG, M. S. MCADAMS, et B. J. TROMBERG (1994). Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer. *J. Opt. Soc. Am. A* 11(10), 2727–2741.
- HEBDEN, J. C., H. VEENSTRA, H. DEGHANI, E. M. C. HILLMAN, M. SCHWEIGER, et D. T. ARRIDGE, S. R. DELPY (1997). Three-dimensional time-resolved optical tomography of conical breast phantom. *Applied Optics* 40(19), 3278–3287.
- HESTENES, M. R. et E. STIEFEL (1952). Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems. *J. Res. Nat. Bur. Stand.* 49(6), 409 – 436.
- HIELSCHER, A. H. (2005). Optical tomographic imaging of small animals. *Current Opinion in Biotechnology* 16, 79–88.
- HULL, E. L. et T. H. FOSTER (2001, Mar). Steady-state reflectance spectroscopy in the P_3 approximation. *J. Opt. Soc. Am. A* 18(3), 584–599.
- HYDE, D., R. SCHULZ, D. BROOKS, E. MILLER, et V. NTZIACHRISTOS (2009, Apr). Performance dependence of hybrid x-ray computed tomography/fluorescence molecular tomography on the optical forward problem. *J. Opt. Soc. Am. A* 26(4), 919–923.
- IDIER, J. (2001). *Approche bayésienne pour les problèmes inverses*. Paris : Hermès.
- ISHIMARU, A. (1997). *Wave Propagation and Scattering in Random Media*. Oxford : IEEE Press.
- JACQUES, S. L. et B. W. POGUE (2008, Jul). Tutorial on diffuse light transport. *J. Biomed. Opt.* 13(4), 041302(1–19).
- JEFFREY, A. et D. ZWILLINGER (2007). *Gradshteyn and Ryzhik's Table of Integrals, Series, and Products*. San Diego : Academic Press.
- JIANG, R., X. LIANG, Q. ZHANG, S. GROBMYER, L. L. FAJARDO, et H. JIANG (2009). Phase-contrast diffuse optical tomography for *in vivo* breast imaging : a two-step method. *Applied Optics* 48(24), 4749–4755.
- KIENLE, A. (2005). Light diffusion through a turbid parallelepiped. *J. Opt. Soc. Am. A* 22(9), 1883–1888.
- KIENLE, A. et M. S. PATTERSON (1997). 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.
- KLOSE, A. D. et E. W. LARSEN (2006). Light transport in biological tissue based on the simplified spherical harmonics equations. *J. Comput. Phys.* 220, 441–470.
- KLOSE, A. D., U. NETZ, J. BEUTHAN, et A. H. HIELSCHER (2002). Optical tomography using the time-independent equation of radiative transfer - Part 1 : forward model. *JQRST* 72, 691–713.
- KLOSE, A. D., V. NTZIACHRISTOS, et A. H. HIELSCHER (2005). The inverse source problem based on the radiative transfer equation in optical molecular imaging. *J. Comput. Phys.* 202, 323–345.
- KUMAR, A. T., S. B. RAYMOND, G. BOVERMAN, D. A. BOAS, et B. J. BACSKAI (2006). Time resolved fluorescence tomography of turbid media based on lifetime contrast. *Opt. Express* 14(25),

- 12255–12270.
- KUO, C., O. COQUOZ, T. L. TROY, H. XU, et B. W. RICE (2007). Three-dimensional reconstruction of *in vivo* bioluminescent sources based on multispectral imaging. *Journal of Biomedical Optics* 12(2), 024007.
- LAIDEVANT, A. (2006). *Méthodes optiques résolues en temps pour la tomographie de fluorescence dans le milieu diffusants*. Ph. D. thesis, Université Joseph Fourier - Grenoble.
- LAIDEVANT, A., A. DA SILVA, M. BERGER, J. BOUTET, J.-M. DINTEN, , et A. C. BOCCARA (2006, Apr). Analytical method for localizing a fluorescent inclusion in a turbid medium. *Appl. Opt.* 46(11), 2131–2137.
- LEBLOND, F., H. DEGHANI, D. KEPSHIRE, et B. W. POGUE (1998). High-resolution near-infrared tomographic imaging simulations of the rat cranium by use of a A PRIORI magnetic resonance imaging structural information. *Opt. Lett.* 23(21), 1716–1718.
- LEBLOND, F., H. DEGHANI, D. KEPSHIRE, et B. W. POGUE (2009). Early-photon fluorescence tomography : spatial resolution improvements and noise stability considerations. *J. Opt. Soc. Am. A* 26(6), 1444–1457.
- LI, X. D., M. A. O'LEARY, D. A. BOAS, B. CHANCE, et A. G. YODH (1996). Fluorescent diffuse photon density waves in homogeneous and heterogeneous turbid media : analytic solutions and applications. *Appl. Opt.* 35(19), 3746–3752.
- MACASKILL, C. et B. J. KACHOYAN (1993). Iterative approach for the numerical simulation of scattering from one- and two-dimensional rough surfaces. *Appl. Opt.* 32(15), 2839–2847.
- MESSIN, G. (2005). Cours de Bruit - Ecole Supérieure d'Optique 2ème Année.
- METROPOLIS, N. (1987). The Beginning of the Monte-Carlo Method. *Los Alamos Science Special Issue*, 125–130.
- METROPOLIS, N. et S. ULAM (1949, sep). The Monte Carlo Method. *Journal of the American Statistical Association* 44(247), 335–341.
- MEYER, Y., J.-A. RICHARD, M. MASSONNEAU, P.-Y. RENARD, et A. ROMIEU (2008). Development of a New Nonpeptidic Self-Immolative Spacer. Application to the Design of Protease Sensing Fluorogenic Probes. *Organic Letters* 10(8), 1517–1520.
- MEYZONNETTE, J. L. (2002). Cours de Détecteurs - Ecole Supérieure d'Optique 2ème Année.
- MEYZONNETTE, J.-L. et T. LÉPINE (2003). *Bases de Radiométrie Optique*. Toulouse : Cépaduès-Editions.
- MILSTEIN, A. B., M. D. KENNEDY, P. S. LOW, C. A. BOUMAN, et K. J. WEBB (2005). Statistical approach for detection and localization of a fluorescing mouse tumor in Intralipid. *Appl. Opt.* 44(12), 2300–2310.
- MOFFITT, T., Y.-C. CHEN, et S. A. PRAHL (2006). Preparation and characterization of polyurethane optical phantoms. *J. Biomed. Opt.* 11(04), 041103(1–10).
- MOHAJERANI, P., A. ADIBI, J. KEMPNER, et W. YARED (2009). Compensation of optical heterogeneity-induced artifacts in fluorescence molecular tomography : theory and *in vivo* validation. *Journal of Biomedical Optics* 14(3), 034021.
- NIETO-VESPERINAS, M. (1991). *Scattering and Diffraction in Physical Optics*. New York : Wiley.
- NTZIACHRISTOS, V., C.-H. TUNG, C. BREMER, et R. WEISSLEDER (2002, Jun). Fluorescence molecular tomography resolves protease activity *in vivo*. *Nat. Med.* 8(7), 757–760.
- NTZIACHRISTOS, V. et R. WEISSLEDER (2001, Jun). Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized Born approximation. *Opt. Lett.* 26(12), 893–895.
- PANTOS, C., I. MOUROUZIS, T. SARANTES, G. CLAVÉ, H. LIGERET, P. NOACK-FRAISSIGNES, P.-Y. RENARD, M. MASSONNEAU, P. PERIMENIS, D. SPANOU, G. KOSTOPANAGIOTOU, et D. V. COKKINOS (2008). Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis : a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion? *Basic Res. Cardiol.* 104, 69–77.
- PATTERSON, M. S., B. CHANCE, et B. C. WILSON (1989). Time resolved reflectance and transmittance

- for the non-invasive measurement of tissue optical properties. *Appl. Opt.* 28(12), 2331–2336.
- PATTERSON, M. S. et B. W. POGUE (1994). Mathematical model for time-resolved and frequency-domain fluorescence spectroscopy in biological tissues. *Appl. Opt.* 33(10), 1963–1974.
- PHILIPS, K. G. et S. L. JACQUES (2009, Oct). Solution of transport equations in layered media with refractive index mismatch using P_N -method. *J. Opt. Soc. Am. A* 26(10), 2147–2162.
- PICHETTE, J., E. LAPOINTE, et Y. BÉRUBÉ-LAUZIÈRE (2008). Time-domain 3D localization of fluorescent inclusions in a thick scattering medium - art. no. 709907. *Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE)* 7099, 9907.
- PIERRAT, R. (2007). *Propagation et émission du rayonnement en milieu diffusant. Application à l'imagerie des milieux complexes*. Ph. D. thesis, Ecole Centrale Paris.
- PIERRAT, R., J.-J. GREFFET, et R. CARMINATI (2006). Photon diffusion coefficient in scattering and absorbing media. *J. Opt. Soc. Am. A* 23(5), 1106–1110.
- PINEDA, A. R., M. SCHWEIGER, S. R. ARRIDGE, et H. H. BARRETT (2006). A gradient-based optimization scheme for optical tomography. *J. Opt. Soc. Am. A* 23(12), 2989–2896.
- PRESS, W. H., S. A. TEUKOLSKY, W. T. VETTERLING, et B. P. FLANNERY (2007). *Numerical Recipes - The Art of Scientific Computing*. New-York : Cambridge University Press.
- RADHAKRISHNA RAO, C. (1945). Information and the accuracy attainable in the estimation of statistical parameters. *Bull. Calcutta Math. Soc.* 37, 81–91.
- REN, K., G. BAL, et A. H. HIELSCHER (2007, Sep). Transport- and diffusion-based optical tomography in small domains : a comparative study. *Appl. Opt.* 46(27), 6669–6679.
- RICHARD, J.-A., L. JEAN, A. ROMIEU, , M. MASSONNEAU, P. NOACK-FRAISSIGNES, et P.-Y. RENARD (2007). Chemiluminescent Probe for the in Vitro Detection of Protease Activity. *Organic Letters* 9(23), 4853–4855.
- RICHARD, J.-A., L. JEAN, C. SCHENKELS, , M. MASSONNEAU, A. ROMIEU, et P.-Y. RENARD (2009). Self-cleavable chemiluminescent probes suitable for protease sensing. *Organic and Biomolecular Chemistry* 7, 2941–2957.
- RIPOLL, J. et V. NTZIACHRISTOS (2003). Iterative boundary method for diffuse optical tomography. *J. Opt. Soc. Am. A* 20(6), 1103–1110.
- RIPOLL, J., V. NTZIACHRISTOS, R. CARMINATI, et M. NIETO-VEPERINAS (2001, Oct). Kirchhoff approximation for diffusive waves. *Phys. Rev. E* 64(5), 051917.
- RIPOLL, J., R. B. SCHULZ, et V. NTZIACHRISTOS (2003, Sep). Free-Space Propagation of Diffuse Light : Theory and Experiments. *Phys. Rev. Lett.* 91(10), 103901.
- ROGER, M. (2006). *Modèles de sensibilité dans le cadre de la méthode de MONTE-CARLO : illustrations en transfert radiatif*. Ph. D. thesis, Institut National Polytechnique de Toulouse.
- RYTOV, S. M., Y. A. KRAVTSOV, et V. I. TATARSKII (1989). *Radiative Transfert in Atmosphere and Ocean*. Berlin : Volumes 4. Springer-Verlag.
- RÉFRÉGIER, P. (2004). *Noise Theory and Application to Physics*. New-York : Springer.
- SELB, J. (2005, Dec). Sonder les profondeurs avec la lumière diffuse. *Pour la Science* numéro spécial, 88–93.
- SENTENAC, A., C.-A. GUÉRIN, P. C. CHAUMET, F. DRSEK, H. GIOVANNINI, N. BERTAUX, et M. HOLSCHNEIDER (2007, Feb). Influence of multiple scattering on the resolution of an imaging system : a CRAMÉR-RAO analysis. *Optics Express* 15(03), 1340–1348.
- SICKLES, E. A. (1984, Apr). Breast cancer detection with transillumination and mammography. *American Journal of Roentgenology* 142, 841–844.
- SOLOVIEV, V. Y., C. D'ANDREA, G. VALENTINI, R. CUBEDDU, et S. R. ARRIDGE (2009). Combined reconstruction of fluorescent and optical parameters using time-resolved data. *Appl. Opt.* 48(1), 28–36.
- SOUBRET, A., J. RIPOLL, et V. NTZIACHRISTOS (2005, Oct). Accuracy of Fluorescent Tomography in the Presence of Heterogeneities : Study of the Normalized Born Ratio. *IEEE Trans. Med. Imag.* 24(10), 1377–1386.
- SUN, W. et Y.-X. YUAN (2006). *Optimization theory and methods - Non linear Programming*. New-

- York : Springer.
- TAINÉ, J. et J.-P. PETIT (2003). *Transferts Thermiques*. Paris : Dunod.
- TARONI, A., M. TORRICELLI, L. SPINELLI, A. PIFFERI, F. ARPAIA, F. DANESINI, et R. CUBEDDU (2005). Time-resolved optical mammography between 637 and 985 nm : clinical study on the detection and identification of breast lesions. *Phys. Med. Biol* 50, 2469–2488.
- THOMAS, G. E. et K. STAMNES (1999). *Radiative Transfert in Atmosphere and Ocean*. New-York : Cambridge University Press.
- WANG, L., S. L. JACQUES, et L. ZHENG (1995). MCML - Monte-Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comput Meth Prog Bio* 47, 131–146.
- WANG, S. et H.-I. WU (2007). *Biomedical Optics - Principles and Imaging*. New Jersey : Wiley Inter-Science.
- WANG, Z.-M., G. Y. PANASYUK, V. A. MARKEL, et J. C. SCHOTLAND (2005, Dec). Experimental demonstration of an analytic methode for image reconstruction in optical diffusion tomography with large data sets. *Opt. Lett.* 30(24), 3338–3340.
- WRIGHT CELL IMAGING FACILITY. *Autofluorescence : causes and cures*. Toronto Western Research Institute.
- YE, J. C., K. J. WEBB, et C. A. BOUMAN (1999). Optical diffusion tomography by iterative-coordinate-descent optimization in a bayesian framework. *J. Opt. Soc. Am. A* 16(10), 2400–2412.
- ZHAO, H., T. C. DOYLE, O. COQUOZ, F. KALISH, B. W. RICE, et C. H. CONTAG (2005). Emission spectra of bioluminescent reporters and interaction with mammalian tissue determine the sensitivity of detection IN VIVO. *Journal of Biomedical Optics* 10(4), 041210.
- ZHU, J. X., D. J. PINE, et D. A. WEITZ (1991, Sep). Internal reflection of diffusive light in random media. *Phys. Rev. A* 44(6), 3948–3959.